



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**“Correlación del sodio como biomarcador y predictor  
de desenlaces cardiovasculares en pacientes con  
Insuficiencia Cardíaca”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

GRADO DE ESPECIALISTA

EN:

**CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

**CARLOS ALBERTO ZARAGOZA CORTÉS**

TUTOR: DR. EDUARDO VIVEROS RENTERÍA

ASESOR: DR. ENRIQUE BERRIOS BARCENAS

CIUDAD DE MÉXICO, AÑO 2022



HOSPITAL ESPAÑOL



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

## CONTENIDO

---

ANTECEDENTES .....	4
CONSIDERACIONES EN LAS QUE SE BASA EL PROYECTO .....	<a href="#">5</a>
BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA.....	6
ROL DEL SODIO COMO BIOMARCADOR EN INSUFICIENCIA CARDIACA.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
JUSTIFICACIÓN .....	11
HIPÓTESIS .....	11
OBJETIVO.....	11
MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
Diseño del estudio.....	11
Descripción general del estudio.....	11
Criterios de selección .....	12
<i>Criterios de inclusión</i> .....	12
<i>Criterios de exclusión</i> .....	12
<i>Criterios de eliminación</i> .....	<a href="#">12</a>
Definición de variables.....	<a href="#">12</a>
RECURSOS Y FACTIBILIDAD .....	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	13
CRONOGRAMA.....	13
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES .....	16
REFERENCIAS .....	17

**Abreviaturas:**

IC = Insuficiencia Cardiaca

ICFEP= Insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión preservada

ICFELR= Insuficiencia cardíaca de fracción de expulsión ligeramente reducida

ICFER= Insuficiencia cardiaca de fracción de expulsión reducida

BM= Biomarcadores

NA= Sodio

NYHA = New York Heart Association

IECA = Inhibidor enzima convertidora de angiotensina

ARA = Antagonista renina angiotensina aldosterona

BB = Betabloqueador

ARNI = Antagonista receptor de neprilisina

SGLT2 = Sodium glucosa like transporter 2

---

## ANTECEDENTES

---

### **Insuficiencia Cardíaca**

La Insuficiencia Cardíaca es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La incidencia aproximada reportada es de 3 a 5 por cada 1000 habitantes. Es un síndrome clínico. La etiología es diversa con muchos factores involucrados y causales. En los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia y carga de pacientes diagnosticados con Insuficiencia Cardíaca, por ello la necesidad de realizar un diagnóstico oportuno, identificar factores que pudieran incidir en el pronóstico y actuar de forma temprana para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología. A pesar de los avances realizados con el paso de los años el número de hospitalizaciones debido a insuficiencia cardíaca ha ido en aumento y esto lleva a la pregunta de si existen biomarcadores no estudiados ampliamente que pudiera influir en el pronóstico y desenlace de estos pacientes. Actualmente la insuficiencia cardíaca se define como un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas causados por una anomalía estructural o funcional determinado por un descenso de la fracción de eyección por debajo de 50%, con aumento en las presiones de llenado intracavitarias, o alteraciones de la función valvular corroborado con la elevación de péptidos natriuréticos y evidencia objetiva de congestión sistémica. A pesar de ser la definición que se reconoce actualmente, esta no acaba de englobar todo el espectro de presentación de estos pacientes ya que hay escenarios clínicos que influyen en las manifestaciones clínicas de los mismos lo cual pudiera dejarlos fuera de esta definición. Por ello la necesidad clasificar adecuadamente a estos pacientes y analizar todas las herramientas diagnósticas y pronósticas que pudieran tener un papel en el abordaje de estos pacientes. (1)(2)

### **Biomarcadores cardíacos**

Un biomarcador esta definido como un compuesto biológico que sea accesible, y medible en el cuerpo. Son clasificados como moleculares, celulares, o de imagen, siempre y cuando sean útiles para identificar la enfermedad o proveer guía para su diagnóstico. Debe de proporcionar información temprana o subclínica del estado patológico. Los biomarcadores de imagen proporcionan gran información acerca de anomalías estructurales o funcionales del corazón sin embargo fallan en la detección temprana o pre clínica de este tipo de síndromes. (3)

Existen biomarcadores ya establecidos en las guías internacionales como el BNP, NT-PROBNP, Troponina I, Receptor ST2, Galectina 3, sin embargo, la complejidad que envuelve a esta enfermedad hace que existan múltiples opciones de biomarcadores que reflejen este estado patológico, su evolución, pronóstico y desenlace, así como, el tener la capacidad de detectar estados pre clínicos. (3)



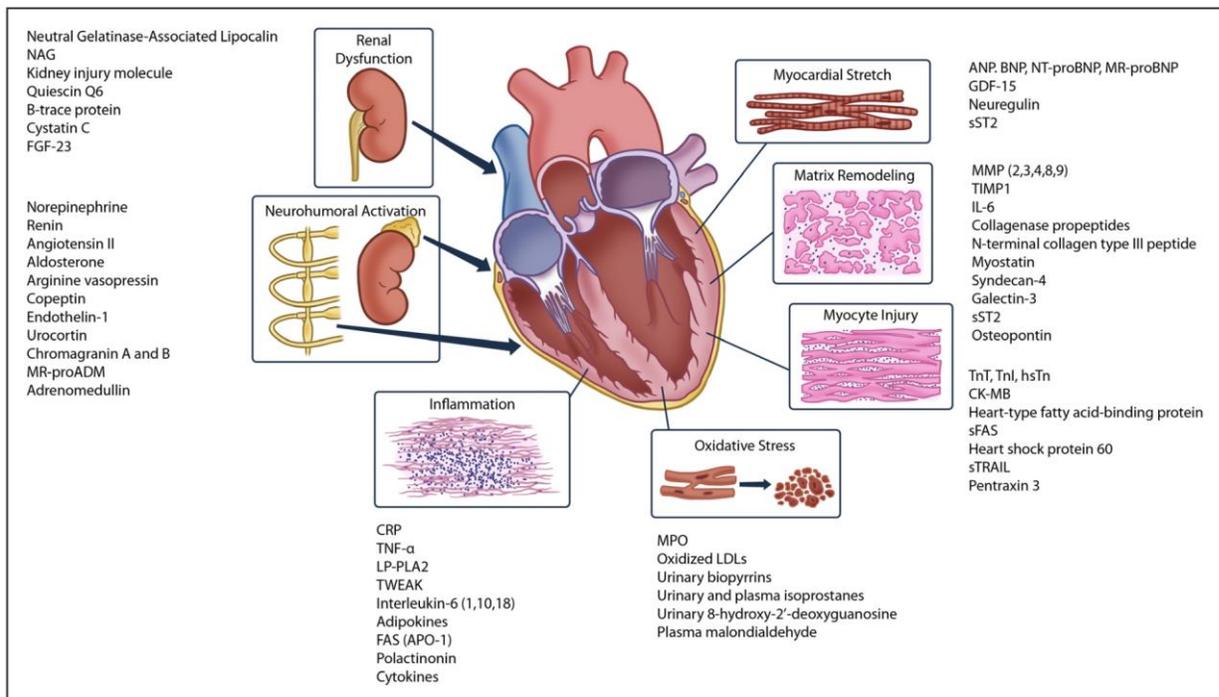
En la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se ha concluido un involucro de diferentes mecanismos como la activación neuro hormonal, inflamación sistémica, remodelado de la matriz celular, daño miocárdico, así como la participación de otros órganos como el riñón. Los biomarcadores proveen una herramienta que puede ayudar a hacer el diagnóstico, definir el pronóstico, influir en el tratamiento, y proporcionar una mayor idea del mecanismo fisiopatológico predominante. (4)(5)

El uso de biomarcadores ya tiene varias décadas en estudio, el primer trabajo reportado por Braunwald et al en donde se estudió el nivel de proteína C reactiva en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca. Desde entonces los péptidos natriuréticos han permanecido como el estándar de oro para evaluar a estos pacientes. (4)(5)

La organización mundial de la salud lo define como cualquier sustancia, estructura o proceso del cuerpo o sus productos que al ser medido puede influenciar o predecir la incidencia o desenlace de una enfermedad. Este debe de reflejar una vía fisiopatológica involucrada, los ensayos para su análisis deben ser robustos, debe de proveer información que se correlacione clínicamente con los datos referidos por el paciente, así como relacionarse con otros métodos diagnósticos, y finalmente debe ser un aditivo a todas las técnicas diagnósticas utilizadas y al criterio clínico del médico. Actualmente el biomarcador que representa el estándar de oro para hacer el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca es el BNP y el NT-ProBNP. (4)(5)

Braunwald sugirió diversos mecanismos que contribuyen en el desarrollo y progresión de la falla cardíaca. Para hacerlo más simple y acorde al mecanismo fisiopatológico que incide en su producción y liberación, consideró a los biomarcadores de la siguiente forma (4)(5):

1. Insulto miocárdico (Elongamiento, Necrosis, Estrés oxidativo).
2. Activación neuro-hormonal.
3. Remodelado miocárdico.
4. Biomarcadores de comorbilidades. (Inflamación, Función renal, Función hepática)
5. Marcadores de imagen



## Rol del Sodio como Biomarcador

Los pacientes con eventos de exacerbación de insuficiencia cardíaca resultando en internamientos constantes tienen un pronóstico malo. La mortalidad intrahospitalaria asciende a 3-4% y las re-hospitalizaciones y mortalidad a 60 y 90 días ascienden a 35-50%.

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuentemente encontrada en los pacientes que requieren hospitalización por insuficiencia cardíaca. La prevalencia, incidencia, impacto clínico y pronóstico del valor de sodio en pacientes con Insuficiencia Cardíaca ha sido evaluado en diversos estudios sin embargo los resultados no han sido concluyentes.

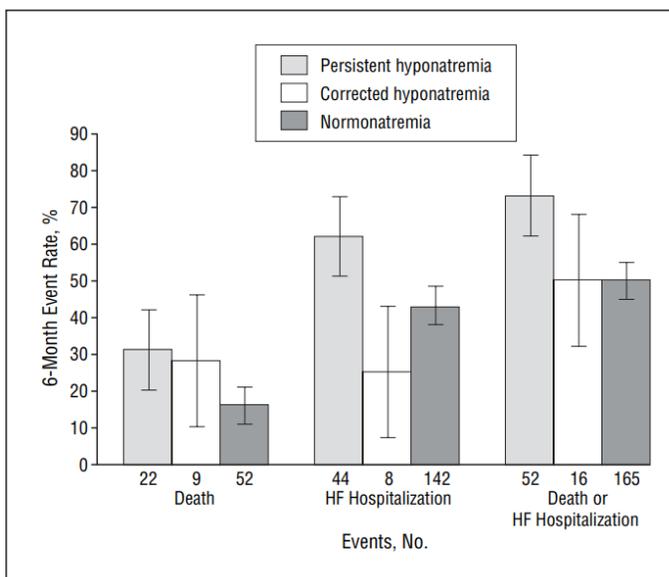
El estudio OPTIME-CHF analizó la interacción y respuesta a la administración de milrinona en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, encontrando una prevalencia de hiponatremia de 27% al ingreso siendo un predictor independiente de mortalidad. Sin embargo, el análisis no se corrigió acorde a otras variables del curso clínico de los pacientes, sin incluir niveles de sodio de seguimiento, y tratándose de un síndrome clínico multifactorial y cambiante esto puede conllevar a una evaluación inadecuada del riesgo. El seguimiento fue a 60 días lo cual limita las conclusiones en el tiempo. (7)

El registro OPTIMIZE HF (Organized Program to Initiate Life Saving Treatment in Patients Hospitalized for Heart Failure) tuvo como objetivo evaluar las características, tratamiento y desenlaces de los pacientes con función sistólica preservada y reducida. Se incluyeron a 41,267 pacientes. Se encontró una incidencia de hiponatremia de 25.3%. El estudio concluyó de forma principal que el desenlace entre pacientes con fracción de eyección disminuida o preservada era similar por lo que es imprescindible diagnosticar y tratar de forma oportuna a estos pacientes. La

hiponatremia fue un factor de mal pronóstico sin embargo como en el estudio OPTIME CHF no existió un análisis de los cambios basales. (8)

El ESCAPE TRIAL (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) fue el primer estudio que evaluó el valor pronóstico de la concentración de sodio sérico en cuanto a desenlace clínico durante la hospitalización.

Este estudio fue diseñado originalmente para analizar el desenlace de los pacientes que se hospitalizaban por insuficiencia cardíaca severa (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo <30%) utilizando monitoreo invasivo y tratamiento habitual vs tratamiento habitual. (9) El nivel de sodio sérico se registró al ingreso, varias veces durante la hospitalización, y al egreso. Esto permitió buscar correlaciones del nivel de sodio sérico con mortalidad, re hospitalización, y compuesto de muerte en seguimiento a 6 meses, tomando en cuenta también la variabilidad existente durante toda la hospitalización. Se reportó una prevalencia inicial de 23%. Se incluyeron a 424 pacientes, siendo agrupados en: Hiponatremia persistente (<134meq/L al inicio y durante todo el seguimiento), Hiponatremia corregida (<134 meq/L al inicio y que mejora durante el seguimiento), Normonatremia (>134 meq/L al inicio del internamiento). La persistencia de hiponatremia fue de 68.9%. Existió una relación directa con cifras tensionales bajas, mayores niveles de azoados y en aquellos pacientes en los que se logró corregir el déficit se observó una mejoría en estos parámetros. La razón de riesgos de mortalidad asociada con un descenso de cada 3meq fue de 1.23 y existió una tendencia con aumento de mortalidad y re hospitalización a 6 meses. La persistencia de la hiponatremia se encontró como el factor de peor pronóstico para estos desenlaces. La mejoría clínica no tuvo diferencias en todos los grupos por lo que pudieron concluir que, a pesar de tener una respuesta similar, los pacientes con hiponatremia y la persistencia de ella, presentaban una mayor cantidad de desenlaces desfavorables en el seguimiento. (10)



Como explicación fisiopatológica en la mayoría de los casos ha sido relacionada a hipervolemia, siendo esta una característica distintiva de los pacientes a su ingreso, y se ha comprobado que esto se debe a una activación aumentada del sistema nervioso simpático, renina angiotensina aldosterona, y aumento en la secreción de arginina vasopresina en el túbulo colector. De igual forma se ha relacionado con la terapia con diuréticos misma que se instaura para disminuir la congestión. Estos factores pudieran incidir en la dieta del paciente, ya sea incrementando o disminuyendo la ingesta hídrica, así como la carga de sodio en los alimentos.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca e hiponatremia tienen mayores niveles circulantes de neurohormonas (catecolaminas, renina, angiotensina II, aldosterona y vasopresina), acompañándose también de una disminución en el flujo hepático y renal lo cual genera alteraciones orgánicas y bioquímicas en los mismos.

Más allá de la activación neuro hormonal se ha postulado la posibilidad de un daño miocárdico inducido directamente por la hiponatremia, aunque esto no ha sido estudiado apropiadamente. Se ha considerado un marcador de severidad, aunque nunca se ha evaluado de forma integral su rol en el desenlace de los pacientes. (10)

Este estudio nos permitió concluir que la hiponatremia persistente es un factor de riesgo independiente, predictor de eventos adversos, con una contribución directa en todo el mecanismo fisiopatológico, y que podría ser una diana terapéutica, sin embargo, posterior a este los resultados del estudio ACTIV (Acute and Chronic Therapeutic Hazard f a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure trial) no mostraron diferencias significativas en el seguimiento a 60 días en desenlaces cardiovasculares comparando el uso de tolvaptan para normalizar los niveles de sodio sérico comparado contra placebo (11). En un análisis post hoc la mortalidad a 60 días parecía ser menor en los pacientes con hiponatremia corregida. Los estudios EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) no mostraron mejoría en desenlaces clínicos con la corrección de la hiponatremia con Tolvaptan, sin embargo, solo el 8% de la población tenía hiponatremia (12). Todos estos estudios tenían limitaciones importantes al ser análisis post hoc, el tamaño de muestra, así como el seguimiento, lo cual dificulta sacar conclusiones certeras y recomendaciones.

A partir de este punto han existido diferentes estudios que han analizado el desenlace e impacto pronóstico de la hiponatremia. La significancia clínica de un empeoramiento del nivel de sodio durante el internamiento fue mencionada por Goldsmith como un factor predictivo que aumentaba la mortalidad y tenía un impacto en la re hospitalización de estos pacientes (12). En el registro HARVEST (Heart Failure Registry of Taipei Veterans General Hospital) el nivel de sodio sérico fue un predictor independiente para mortalidad por cualquier causa en pacientes con Insuficiencia Cardíaca. Este resultado se replicó en el estudio DDCD (Duke Databank for cardiovascular diseases). (14) Existen estudios observacionales adicionales en los cuales se evaluó el impacto de la normalización del sodio en cuanto a mortalidad corto plazo y en ellos se encontró un descenso de la mortalidad en aquellos en los cuales se normalizó. (15-18)

En un estudio realizado en la Universidad de Gondar en Etiopia se incluyeron de forma retrospectiva a 388 pacientes con Insuficiencia cardíaca aleatorizándolos dividiéndolos en pacientes con hiponatremia  $<135$  meq/L o normonatremia  $>135$  meq/L con la intención de analizar el valor pronóstico del nivel de sodio para el egreso y desenlaces asociados. La incidencia fue de 51.03%. Se encontró una relación directa con la función renal y el uso de diuréticos siendo más frecuente la hiponatremia con un mayor nivel de creatinina y un mayor número de diuréticos hablando de una mayor severidad de la enfermedad. La reducción en el nivel de sodio cuadruplicaba el riesgo de mortalidad. (19)

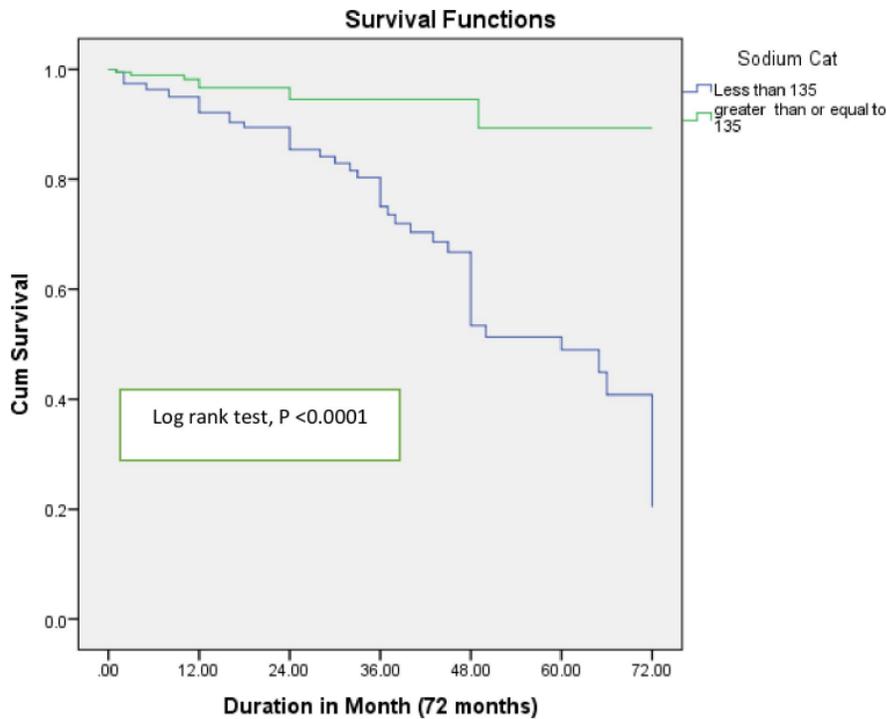


Fig 1. Kaplan Meier survival curves for heart failure patients based on serum sodium status. Cum Survival: Cumulative Survival; Sodium cat: Sodium category; Hyponatremia: < 135 mmol/L; Normonatremia:  $\geq$  135 mmol/L.

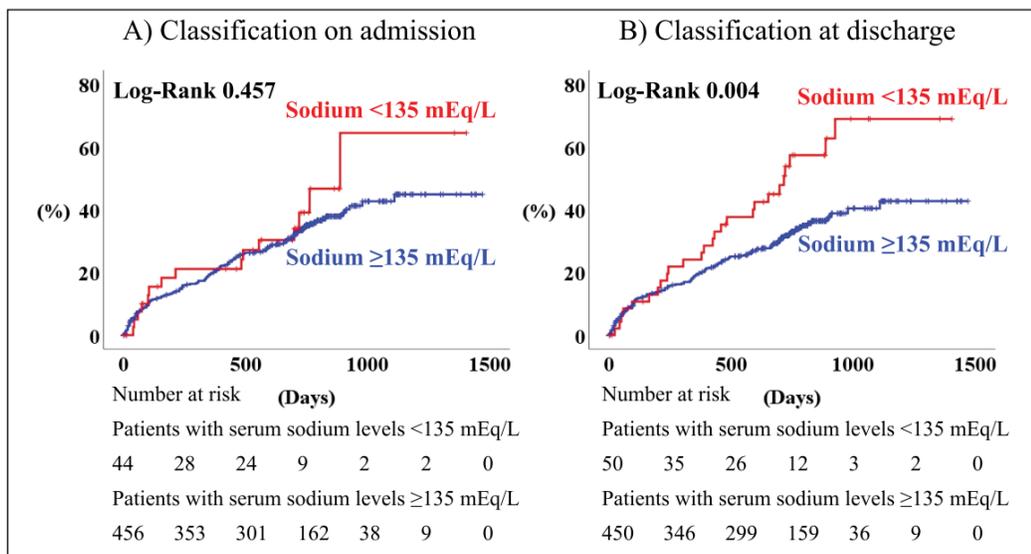
Se ha observado una relación directa entre la severidad de la insuficiencia cardíaca y factores de riesgo modificables y no modificables como la edad, el sexo, comorbilidades y medicación habitual, lo cual es de suma importancia para poder valorar de forma objetiva si el nivel de sodio podría ser un factor de riesgo para empeoramiento de la patología de base o una consecuencia del mismo.

En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Al-Khobar en Arabia Saudita, se incluyeron a 241 pacientes, con medición de nivel sodio y otros parámetros bioquímicos, así como mediciones ecocardiográficas de masa ventricular izquierda y fracción de expulsión buscando como desenlace primario la asociación de hiponatremia con mortalidad por cualquier causa en un periodo de seguimiento de 24 meses sin encontrar relación directa con el nivel de sodio. Sin embargo, el estudio tuvo muchos errores metodológicos cuestionables. La prevalencia de hiponatremia fue de 14% sin embargo tiene un sesgo debido a que el nivel considerado fue de 137 meq/L. El nivel de sodio se ha relacionado en todos los estudios previos con la severidad de la insuficiencia cardíaca graduada por NYHA y en este estudio la mayor parte de la población se encontraba en clase I y II. Un hallazgo sumamente destacable fue el porcentaje de pacientes con DM 2 que ascendió al 71% sin corregir el nivel de sodio acorde a valores de hemoglobina glucosilada. Por lo que el estudio nos deja como conclusiones importantes el tomar en cuenta todos estos factores en consideración para hacer un análisis adecuado. (20)

Tomando en cuenta estos factores se realiza un estudio en el Colegio Médico de Faisalabad en Pakistán. Observacional, Prospectivo, de casos y controles. Nivel considerado para hiponatremia de 135 meq/L. Se incluyeron a 189 pacientes con una prevalencia de hiponatremia del 30%. Se observó que la mortalidad era mas alta en el grupo de hiponatremia (12% vs 0.8%), y el riesgo de muerte era 17 veces mayor. Los pacientes con hiponatremia tenían una probabilidad más alta de

ser egresados en una clase funcional avanzada (NYHA III o VI). La estadía hospitalaria era mayor y los pacientes egresaban con una presión arterial más baja. (21)

Existen diferencias en el desenlace de los pacientes acorde a nivel de sodio ya sea al ingreso, durante el seguimiento y al egreso, así como, los factores de riesgo asociados a tomar en consideración. El registro JASPER (The Japanese Heart Failure Syndrome with Preserved Ejection Fraction), es un récord nacional de los pacientes hospitalizados por IC con fracción de eyección preservada (>50%). En 2019 se hizo un análisis de 523 pacientes en cuanto al nivel de sodio sérico al egreso (>ó< de 135 meq/L), comparando datos demográficos, de laboratorio y ecocardiográficos, tratamiento intrahospitalario, estancia, y pronóstico al alta buscando relación con mortalidad por cualquier causa o rehospitalización por falla cardíaca. El grupo de hiponatremia tenía una mayor prevalencia de admisiones previas por IC (52.9%, vs. 36.0%, P = 0.018). Al alta menor nivel de presión sistólica (110.0 mmHg vs. 114.0 mmHg, P = 0.029), menores niveles de hemoglobina (10.6 g/dL vs. 11.4 g/dL, P = 0.027), mayor tiempo de estancia intrahospitalaria (18 days vs. 15 days, P = 0.037). Al egreso la hiponatremia fue predictor de 2 desenlaces (hazard ratio 2.657, 95% IC 1.574–4.486, P <0.001 y re hospitalización por insuficiencia cardíaca hazard ratio 1.774, IC 1.192–2.641, P = 0.005) concluyendo que en pacientes con IC de fracción de expulsión preservada la hiponatremia al alta se asocia con peor pronóstico. (22)



**Figure 3.** Comparisons of all-cause death or rehospitalisation for heart failure.

Los resultados de los estudios descritos previamente han mostrado con claridad el impacto que tiene el nivel del sodio en el desenlace de este tipo de pacientes, en diferentes momentos de la evolución natural de la enfermedad, y que puede ser afectado por factores inherentes o agregados los cuales deben ser tomados en consideración. El rol del sodio como biomarcador aún no se ha definido claramente por errores metodológicos o ausencia de ciertas variables para su análisis y sigue siendo un campo prometedor con el fin de buscar un conjunto de biomarcadores que permitan la evaluación integral del paciente y sirvan como guía para el tratamiento y pronóstico.

---

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

---

En este estudio planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Existirá una asociación positiva entre el nivel de sodio sérico al ingreso, seguimiento y egreso con respecto al desenlace de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca?

---

## JUSTIFICACIÓN

---

La Insuficiencia Cardíaca es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Los biomarcadores se han convertido en una herramienta diagnóstica, pronóstica y predictora de hospitalizaciones, desenlaces cardiovasculares, y morbimortalidad. La base fisiopatológica del rol del sodio en la Insuficiencia Cardíaca está bien sustentada sin embargo no existe un estudio que metodológicamente y en sus resultados muestre evidencia contundente sobre su asociación con esta patología y las variables descritas.

---

## HIPÓTESIS

---

El rol de los biomarcadores es fundamental para la estratificación de riesgo de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca. La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuentemente asociada a este tipo de pacientes y su etiología diversa debido al involucro de este ion en los diferentes mecanismos contra reguladores activados, por lo que existirá una asociación directa con el desenlace al ingreso, evolución y egreso de estos pacientes.

---

## OBJETIVO

---

Determinar el impacto de la hiponatremia en el desenlace de pacientes hospitalizados con Insuficiencia Cardíaca y la búsqueda de asociaciones con otros parámetros bioquímicos y ecocardiográficos.

---

## MATERIALES Y MÉTODOS

---

### **Diseño del estudio**

Será un estudio clínico ambispectivo, analítico, observacional, en el cual se evaluará el grado de correlación que existe entre el nivel de sodio sérico y la evolución clínica de los pacientes, así como los desenlaces cardiovasculares, y su correlación con otros parámetros bioquímicos y ecocardiográficos.

### **Descripción general del estudio**

El estudio se realizará en el Hospital Español. De entre los pacientes que se ingresan con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca se realizará un análisis retrospectivo de la evolución clínica correlacionada con el nivel de este biomarcador, así como la presentación de desenlaces

cardiovasculares en el seguimiento. Se realizarán correlaciones entre parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos.

### **Criterios de selección**

#### ***Criterios de inclusión***

1. Pacientes de cualquier sexo, > 18 años.
2. Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca por cualquier etiología de acuerdo a la primera definición de insuficiencia cardíaca. NYHA I-IV
3. Nivel de sodio al ingreso, en el seguimiento y al egreso
4. Estudios complementarios a su ingreso como BNP, Creatinina sérica, Nitrogeno de urea, Biometría hemática, Troponina I ultrasensible, Perfil de lípidos, Perfil tiroideo, y el resto de electrolitos séricos.
5. Ecocardiograma a su ingreso

#### ***Criterios de exclusión***

1. Pacientes que cuenten con alguna enfermedad de base o se encuentren bajo algún tratamiento que pudiera interferir con el nivel de sodio sérico. (Diarrea, vómito, insuficiencia suprarrenal, hipo e hipertiroidismo, secreción inapropiada de hormona anti-diurética, neoplasia activa, hiperaldosteronismo, enfermedades autoinmunes o inflamatorias).

### **Tamaño de la muestra**

Estamos buscando una correlación entre el nivel de sodio al ingreso, durante la hospitalización y al egreso con re-hospitalizaciones, desenlaces cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa y pronóstico de pacientes con diagnóstico de IC, considerando que un coeficiente de correlación de Pearson de  $r = 0.50$  sería apropiado, se requerirían sujetos para alcanzar significancia estadística, según los siguientes cálculos:

$$N = \left[ \frac{Z\beta + Z\alpha}{\zeta} \right]^2 + 3 = \left[ \frac{0.84 + 1.96}{0.5493} \right]^2 + 3 =$$

donde  $Z\beta$  es el valor z del poder (0.80) a una cola,  $Z\alpha$  es el valor alfa (0.05) a dos colas, y  $\zeta$  es la transformación z de Fisher para una  $r = 0.50$ . Aunque el tamaño muestral es de 50 pacientes, se prevé que se podrían estudiar a alrededor de 28, lo que nos permitiría detectar una asociación significativa incluso aunque el coeficiente de correlación fuera de  $r = 0.25$ , por lo que de primera instancia éste será el tamaño muestral a alcanzar.

### **Análisis estadístico**

Se valorará la distribución de las variables numéricas con la prueba de Kolmogórov Smirnov, las variables numéricas se resumen con media y desviación estándar ó mediana y percentil 25-75 según su distribución. Las variables categóricas se resumen con frecuencia y porcentaje

Se realizó análisis bivariado con prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas según casos esperados. Se realizó prueba T de Student o U de Mann Whitney para las variables cuantitativas según su distribución.

Se considera un valor de P de <0.05 a dos colas como significativo. Finalmente, los cálculos se realizaron en el programa estadístico SPSS versión 25.

---

## RECURSOS Y FACTIBILIDAD

---

En el Servicio de Cardiología del Hospital Español se ingresa una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca contando también con una población cautiva (socios del hospital) cuyo porcentaje en la población total del hospital, es muy alta. Se recabará la información del expediente de los pacientes, así como de la plataforma electrónica que contiene la información detallada sobre los diversos análisis realizados en estos pacientes. La obtención de estas variables no generará ningún costo adicional a la atención primaria de estos pacientes y no se realizará ninguna intervención ya que el diseño es únicamente observacional.

---

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

---

El proyecto será evaluado por la Comisión Local de Investigación en Salud del Hospital Español. El estudio será conducido de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica, así como la buena práctica clínica.

---

## CRONOGRAMA

---

Actividad	2022					2023			
	Mar - Abr	May - Jun	Jul - Ago	Sep - Oct	Nov - Dic	Ene - Feb	Mar - Abr	May - Jun	Jul - Ago
Realización y presentación del protocolo al Comité de evaluación	X	X							
Estandarización de los métodos	X	X							
Revisión de expedientes		X	X	X					
Integración y análisis de resultados				X					
Inicio del manuscrito para informe final y en su caso publicación en revista científica									

## RESULTADOS

Variables	Total	S/D N=	C/D N=8	P
<b>Edad</b>	<b>80(69,87)</b>	<b>74+-16</b>	<b>83+-5</b>	<b>0.03</b>
Sexo Masculino	18 (66%)			
Diabetes	14 (51%)	8 (42.1%)	6 (75%)	0.20
Hipertensión	16 (59%)	12(63.3%)	4(50%)	0.67
Dislipidemia	9 (33%)	7(36.8%)	2(25%)	0.67
Obesidad	3 (11%)	3(15.8%)	0(0%)	0.53
Cardiopatía isquémica	6 (22%)	5(26.3%)	1(12.5%)	0.63
Insuficiencia Cardíaca	18 (66%)	11(57.9%)	7(87.5%)	0.20
Enfermedad renal crónica	7 (25%)	4(21.1%)	3(37.5%)	0.63
Evento vascular cerebral	2 (7%)	1(5.3%)	1(12.5%)	0.51
Fibrilación auricular	10 (37%)	7(36.8%)	3(37.5%)	0.65
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	12 (44%)	10(52.6%)	2(25%)	0.23
Clase funcional NYHA II	2 (7%)	1 (5.3%)	1(12.5%)	0.65
NYHA III	14 (51%)	10(52.6%)	4(50%)	0.65
NYHA IV	11 (40%)	8(42.1%)	3(37.5%)	0.65
Sodio sérico seguimiento	136.2 +- 5.4	137(134,139)	135(128.5,141.75)	0.62
<b>Sodio sérico al ingreso</b>	<b>136 (132.8,139)</b>	<b>137 (134,139)</b>	<b>133.4(127.5,135.75)</b>	<b>0.05</b>
Sodio sérico al egreso	138 (135,141)	138+-4.8	136+-5.4	0.46
BNP ingreso	1310 (1709,1585)	1200(651,1630)	1460(607.5,1590)	0.87
BNP seguimiento	643 (376,903)	580(409,932)	875(95.75,1122.25)	0.65
BNP egreso	311 (98-650)	354+-323	887+-1200	0.33
Tropo I ingreso	24 (11.4,68)	22(9.5,86.5)	60.5(8.1,239.75)	0.36
Tropo I seguimiento	28 (9,93)	22(9.5,86.5)	40(3.75,317.42)	0.81
Tropo I egreso	21 (6.8,93)	21(7.15,65.5)	19.5(4.05,142.22)	1
Hemoglobina	13.2 +- 2.2	13.5+-2.5	12+-1.05	0.09
Hematocrito	39.9 +- 6.3	43(35,47)	38(33.25,40)	0.07
Plaquetas	214 (191,319)	237+-81	263+-120.74	0.59
Potasio	4.2 +- 0.5	4.28+-0.53	4+- .49	0.21
Cloro	100.2 +- 6.6	101.23+-5.36	96.56+-8.19	0.13
Magnesio	2 (1.8, 2.1)	1.98(1.80,2.1)	2.06(1.9,2.18)	0.41
Creatinina	1.24 (0.8,1.7)	1.23(0.9,1.48)	1.57(0.63,4.8)	0.58
Ácido úrico	7.1 +- 1.9	7.46+-1.72	6.2+-2.43	0.16
BUN	31 (19,55)	38.96+-30	59.58+-51.34	0.20
Glucosa	125.1 +- 47.4	117+-32.04	144+-71.43	0.32
Valvulopatía	15 (55%)	12(63.2%)	3(37.5%)	0.39
Alteraciones contráctiles	12 (44%)	9(47.4%)	3(37.5%)	0.69

FEVI	44 +- 19.5	39.15+-21.08	55.62+-7.76	0.007
STRAIN	-14.3 +- 5.2	-13.94+-5.41	-15.4+-4.9	0.51
E/E1	14.6 +- 2.4	14.97+-2.62	13.93+-1.86	0.32
TAPSE	16.7 +- 3.1	16.68+-3.3	16.87+-3.13	0.89
FACVD	34.7 +- 5.3	36(32,38)	35.5(31.25,37.5)	0.81
S1	11 (9,13)	11+-2.16	10.17+-1.96	0.036
PSAP	54.7 +- 19.1	55.26+-20.49	53.50+-16.50	0.83
Esteroides	5 (18%)	3(15.8%)	2(25%)	0.61
P2Y12	5 (18%)	4(21.1%)	1(12.5%)	0.29
ASA	12 (44%)	9(47.4%)	3(37.5%)	0.52
Diurético de asa	6 (22%)	5(26.3%)	1(12.5%)	0.69
Tiazida	4 (14%)	2(10.5%)	2(25%)	0.63
Estatina	12 (44%)	8(42.1%)	4(50%)	0.55
IECA/ARA	10 (37%)	7(36.8%)	3(62.5%)	0.51
Entresto	3 (11%)	2(10.5%)	1(12.5%)	0.65
Aldactone	8 (29%)	5(26.3%)	3(37.5%)	0.66
BB	12 (44%)	5(26.3%)	7(87.5%)	0.008
Calcio Antagonista	4 (14%)	2(10.5%)	2(25%)	0.55
Anticoagulante	10 (37%)	6(31.6%)	4(50%)	0.41
Anticoagulante oral	10 (37%)	6(31.6%)	4(50%)	0.41
Amiodarona	5 (18%)	4(21.1%)	1(12.5%)	0.52
Ivabradina	3 (11%)	2(10.5%)	1(12.5%)	0.66
Digoxina	8 (29%)	6(31.6%)	2(25%)	0.55
AINES	2 (7%)	2(10.5%)	0(0%)	0.48

### Características generales de la población

Se incluyeron 27 pacientes en el análisis final que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron 18 sujetos del sexo masculino (66%) y 9 del sexo femenino (34%). No existieron diferencias significativas en los antecedentes patológicos de la población. A su ingreso mayoría se encontraba en una clase funcional NYHA III-IV.

### Análisis Estadístico

Se valoró la distribución de las variables numéricas con la prueba de Kolmogórov Smirnov, las variables numéricas se resumen con media y desviación estándar o mediana y percentil 25-75 según su distribución. Las variables categóricas se resumen con frecuencia y porcentaje.

Se realizó análisis bivariado con prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas según casos esperados. Se realizó prueba T de Student o U de Mann Whitney para las variables cuantitativas según su distribución.

Se considera un valor de P de <0.05 a dos colas como significativo. Finalmente, los cálculos se realizaron en el programa estadístico SPSS versión 25

## **Desenlaces**

Como fue postulado en la hipótesis, el sodio sérico al ingreso por debajo de 135 meq/L fue más prevalente en aquellos pacientes que se presentaron con el desenlace que el grupo que no, mediana 133.4 (127.5,135.75)  $p=0.05$ . Aquellos pacientes que presentaron el desenlace tenían una fracción de eyección mayor que aquellos que no (55.62 $\pm$ 7.76,  $P= 0.007$ ) y tenían un mayor uso de beta bloqueador 7 (87.5%  $P=0.008$ ).

## **Discusión**

El nivel de sodio sérico al ingreso se relacionó con significancia estadística con la presentación de desenlace cardiovascular en los pacientes que ingresan con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca. La fracción de eyección en este grupo de pacientes fue preservada en su mayoría lo que llama mucho la atención ya que en estudios previos este parámetro se había relacionado de forma directa con el nivel de sodio siendo menor cuanto menor era la fracción de eyección, pudiendo reflejar que no solo la fracción de eyección reducida predice la gravedad y la presentación de estos pacientes sino también el valor de sodio sérico cumpliendo la hipótesis propuesta de forma inicial.

## **Conclusiones**

Se trata de un estudio ambispectivo sobre una base de datos de pacientes con diagnóstico de ingreso de Insuficiencia Cardíaca. La muestra de pacientes cumplió con el objetivo inicial para poder alcanzar significancia estadística sin embargo sería apropiado tener una cantidad mayor de sujetos incluidos.

En el futuro realizaremos correlaciones con otras variables que pudieran reflejar el desenlace cardiovascular de los pacientes.

Con la información adquirida realizaremos un estudio prospectivo en donde se puedan correlacionar las variables que alcanzaron significancia estadística con otras que pudieran reflejar el desenlace cardiovascular de los pacientes y que nos permitan identificar predictores de riesgo para optimizar el manejo de los mismos dentro de la hospitalización y a su egreso, permitiéndonos categorizarlos de forma más integral.

## REFERENCIAS

---

1. Universal Definition and Classification of Heart Failure, Consensus Statement, Biykem Bozkurt, Journal of Cardiac Failure Vol. 27 No. 4 April 2021
2. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, Theresa A. McDonagh, Marco Metra, European Heart Journal (2021) 00, 1-128
3. Biomarkers for Heart Failure Prognosis: Proteins, Genetic Scores and Non-coding RNAs, Apurva Shrivastava, Clinic for Cardiology, Hamburg, Germany, Frontiers in Cardiovascular Medicine, November 2020.
4. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure Nasrien E. Ibrahim, **Circulation Research** Volume 123, Issue 5, 17 August 2018; Pages 614-629
5. New Biomarkers in Heart Failure: Applications in Diagnosis, Prognosis, and Guidance of Therapy A. Mark Richards, University of Otago, New Zealand, *ev Esp Cardiol.* 2010;63(6):635-9
6. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care, Sunil K Nadar, Department of Medicine, Sultan Qaboos University Hospital, *Cardiac Failure Review* 2019;5(1):50–6
7. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Pina IL, Felker GM, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation.* 2005; 111(19):2454–60. Epub 2005/05/04
8. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *European heart journal.* 2007; 28(8):980–8. Epub 2007/02/21
9. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, et al., Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale, *Am Heart J*, 2001;141(4):528–35.  
[Crossref](#) | [PubMed](#)
10. Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, et al., Characterization and Prognostic Value of Persistent Hyponatremia in Patients With Severe Heart Failure in the ESCAPE Trial, *Arch Intern Med*, 2007;167(18):1998–2005
11. Rossi J, Bayram M, Udelson JE, Lloyd-Jones D, Adams KF, Oconnor CM, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute cardiac care.* 2007; 9(2):82–6. Epub 2007/06/19.
12. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *Jama.* 2007; 297(12):1332–43. Epub 2007/03/27.
13. Goldsmith SR. Hyponatremia in Heart Failure: Time for a Trial. *Journal of cardiac failure.* 19(6):398–400.
14. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, Wojdyla DM, Metra M, Felker GM, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure—an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *Journal of cardiac failure.* 2012; 18(1):74–81. Epub 2011/12

15. Balling L, Schou M, Videbaek L, Hildebrandt P, Wiggers H, Gustafsson F. Prevalence and prognostic significance of hyponatraemia in outpatients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2011; 13(9):968–73.
16. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Paxon R, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *European heart journal*. 2009; 30(9):1088–96.
17. Lu DY, Cheng HM, Cheng YL, Hsu PF, Huang WM, Guo CY, et al. Hyponatremia and Worsening Sodium Levels Are Associated With Long-Term Outcome in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(3):e002668.
18. Arevalo Llorido JC, Carretero Gomez J, Formiga F, Montero Perez-Barquero M, Trullas Vila JC, Aramburu Bodas O, et al. Hyponatremia as predictor of worse outcome in real world patients admitted with acute heart failure. *Cardiology journal*. 2013; 20(5):506–12.
19. Tamrat Befekadu Abebe, The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role?, *PLOS One*, 2018
20. Manal M Alem et al. Predictors of Mortality in Patients with Chronic Heart Failure: Is Hyponatremia a Useful Clinical Biomarker?, *International Journal of General Medicine* 2020;13 407–417.
21. Mahmood T, Raj K, Ehtesham M, et al. Serum Sodium Profile of Congestive Heart Failure Patients and its Impact on Their Outcome at Discharge. *Cureus* 11(8): e5462, 2019
22. Sato, Yu; Yoshihisa, Akiomi, Hyponatremia at discharge is associated with adverse prognosis in acute heart failure syndromes with preserved ejection fraction : a report from the JASPER registry, *European heart journal, Acute cardiovascular care*, 8(7), 623-633.