



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN MEDICINA INTERNA

ANÁLISIS DE RIESGO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE SODIO Y CLORO SOBRE MORTALIDAD Y REINGRESO HOSPITALARIO A TRES AÑOS, EN PACIENTES CON FALLA CARDÍACA HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX DE ENERO 2010 - DICIEMBRE 2013.

PRESENTACIÓN DE TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
ROGELIO LÓPEZ ALFÉREZ

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DR. EROS OSIRIS BALAM ORTIZ
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL NORTE, AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
OCTUBRE 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INTRODUCCIÓN:

El sodio y el cloro representan dos de los principales componentes del líquido intersticial y el plasma. El sodio es el principal catión y el cloro el principal anión, en conjunto ambos representan la mayoría de la tonicidad del plasma e intervienen de manera directa en la preservación de la electroneutralidad, el equilibrio ácido-base y el potencial de membrana, así mismo resultan de gran utilidad para la evaluación de diversas patologías. (1) A pesar de su importancia, el cloro ha recibido poca importancia como objetivo de estudio en las enfermedades cardiovasculares ya que habitualmente se le analiza ligado al sodio.

Un sinúmero de herramientas han sido desarrolladas con el fin de estimar el pronóstico de los pacientes en diversas patologías. En el área de cardiología la falla cardíaca representa una entidad patológica importante que confiere, independientemente de su etiología, una sobrevida limitada dependiendo del grado de falla que presente el paciente. Este hecho ha sido objeto de diversos estudios y diseño de modelos pronósticos, tales como el VALIANT Heart Failure Risk Score, el score Seattle Heart Failure Model entre otros.(2,3)

En Estados Unidos de Norteamérica se estima al menos 5 millones de personas padecen falla cardíaca, su incidencia es de alrededor de 1 millón de casos por año y se asocia con mortalidad equivalente a 50,000 casos anuales; de hecho, es la primera causa de internamiento en mayores de 65 años.(4) En México, no se cuenta con cifras precisas. Las enfermedades del corazón constituyen desde hace más de una década la primera causa de mortalidad global y dentro de éstas, la falla cardíaca se perfila como una de las causas directas.(5) La falla cardíaca cuenta con una importante prevalencia en nuestra población y dichos pacientes presentan una marcada afección de la calidad de vida, alto riesgo de complicaciones y mayor mortalidad, además de representar un alto costo para su atención en las instituciones de salud debido al elevado número de ingresos hospitalarios. (6)

El costo de las enfermedades cardíacas en América Latina supera los \$ 30 mil millones de dólares. En México las enfermedades cardíacas afectan a 26% de la población con un costo total de \$ 6.1 mil millones de dólares y ocupan el 4% de todo el gasto en salud. (7)

Identificar a pacientes con mayor riesgo de mortalidad o reingreso ayudaría a poder implementar medidas terapéuticas tempranas y más agresivas, así como un seguimiento más estrecho en aras de controlar oportunamente la falla cardíaca y comorbilidades asociadas. Todo esto con la intención de mejorar la calidad de vida de los pacientes, además de buscar disminuir tasas de mortalidad y reingreso hospitalario. Aminorando así también los costos de hospitalización en la atención de dichos pacientes. Integrar a los pacientes de alto riesgo al programa de la clínica de falla cardíaca en la consulta externa del servicio de Cardiología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Los niveles de sodio sérico y recientemente los de cloro sérico han sido descritos como un factor de mortalidad en el contexto de pacientes en período post-infarto miocárdico con disfunción sistólica y falla cardíaca, en el estudio de Ferreira y cols se encontró que la hipocloremia en el contexto de hiponatremia presentó asociación con la mortalidad pero no con la hospitalización.(8)

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria también se ha descrito el factor pronóstico de niveles disminuidos de cloro sérico, relacionándose dichos niveles de manera independiente como factor predictor de mortalidad habiéndose ajustado a sodio sérico, función renal, diurético o uso de análogo de prostaciclina. (9)

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en pacientes hospitalizados. También es un marcador de enfermedad subyacente y por ello implica un factor de mal pronóstico a corto plazo. La hiponatremia representa una alteración potencialmente grave, que puede amenazar la vida y conducir a

serias complicaciones neurológicas. En el contexto de falla cardíaca también se ha relacionado a la hiponatremia con ectopia ventricular, mayor riesgo de muerte súbita y aumento de mortalidad intrahospitalaria. (10,11) En cuanto al cloro se desconocen con exactitud los mecanismos por lo cuales podría este incidir sobre la morbimortalidad de los pacientes con falla cardíaca pero se cree que podría estar relacionado a alteraciones del equilibrio ácido – base, proceso en el cual el cloro juega un papel fundamental, Los mecanismos mediante los cuales se pueden alterar los niveles séricos de sodio y cloro son diversos, fundamentalmente por la activación neurohumoral presente en la falla cardíaca la cual puede llevar a dilución por retención hídrica o bien depleción real de electrólitos precipitada factiblemente por el tratamiento con diuréticos.(8)

Ante esta problemática se decidió revisar el impacto de la hipocloremia y su asociación con los niveles de sodio sérico sobre el reingreso hospitalario y la mortalidad de los paciente con falla cardíaca del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se diseñó un estudio observacional, transversal, descriptivo, ambispectivo en pacientes hospitalizados por falla cardíaca en el período comprendido entre enero 2010 a diciembre 2013 en el servicio de cardiología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que cumplieron con los criterios de inclusión del diseño de este estudio. Y se dio seguimiento a cada paciente durante lo siguientes 3 años, cerrando dicho seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2016. La obtención de la información de la población fue mediante revisión del historial de cada paciente en el expediente electrónico (Sistema Integral de Atención Hospitalaria de los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos) para la caracterización de cada paciente mediante las medición de las variables a estudiar y determinar su influencia en los desenlaces de cada paciente. El análisis estadístico se llevo a cabo con el software SPSS Statistics 25. Los desenlaces perseguidos eran el reingreso hospitalario motivado por diagnóstico de falla cardíaca o bien la muerte del paciente ya fuera por causa cardiovascular o de cualquier causa.

Para el análisis de resultados se procedió a dividir a la población en dos grupos. Un primer grupo (casos) con disminución de los niveles séricos de cloro y un segundo grupo (controles) sin disminución en los niveles de cloro sérico. Se midieron los patrones que mostraba cada grupo en relación al reingreso hospitalario por falla cardíaca y también mortalidad de causa cardiovascular o de cualquier causa y también en relacion a las otras variables medidas de la población.

El reingreso se midió en el tiempo transcurrido entre la primera hospitalización y el reingreso (la siguiente hospitalización por falla cardíaca) o la no ocurrencia del mismo en el tiempo de seguimiento de los casos. La mortalidad también se midió en cuanto al tiempo transcurrido entre la primera hospitalización y la muerte del paciente (cuando fuera posible detectando las causas de muerte y lamentablemente al ser un estudio de naturaleza retrospectiva, no se podía discernir con certeza la causa de las defunciones entre causas cardiovasculares o de cualquier causa) o la no ocurrencia de la misma en el tiempo de seguimiento de los casos. Se estableció como hipocloremia un nivel sérico de cloro ≤ 100 mEq/lit apoyado en el estudio de Ferreria y cols. (8)

Se procedió a analizar la estadística de la población mediante promedios y tendencias, para el análisis de resultados se realizó con los métodos estadísticos en función de la naturaleza de las variables.

Para las variables categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrada mediante tablas cruzadas. Para estimar la sobrevida se utilizó el análisis de Kaplan Meier. Por último para estimar la utilidad de las variables numéricas (por ejemplo nivel de cloro) en su efecto sobre mortalidad (variable categórica) se analizó mediante curva ROC.

RESULTADOS:

Se detectaron 163 pacientes egresados del servicio de cardiología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el período de tiempo de 3 años (del 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2013). De dichos casos de pacientes egresados se eliminaron 40 pacientes ya que eran pacientes duplicados en la base de casos (los cuales contaban ya con ingreso previo dentro del período de tiempo de captura).

Se eliminaron 5 casos más por no cumplir con la información requerida en el expediente electrónico para la adecuada caracterización de los pacientes. Obteniendo una población total de 118 casos que cumplieron con los criterios de ingreso del estudio. Las características generales y las variables medidas de la población estudiada se enlistan en la tabla 1.

TABLA 1. Características generales y variables medidas en la población estudiada.

ORDENADOS X CLORO	CON HIPOCLOREMIA INICIAL 1ER INGRESO	SIN HIPOCLOREMIA INICIAL 1ER INGRESO
EDAD	73.53 + 10.28	71.78 + 12.40
GENERO	F: 22 (56%) H: 17 (44%)	F: 51 (61%) H: 32 (39%)
DIAS ESTANCIA	5.28 ± 2.9	6.10 ± 2.73
CLASE FUNCIONAL	I: 1 (3%) II: 4 (10%) III: 20 (51%) IV: 14 (36%)	I: 2 (2%) II: 24 (29%) III: 37 (45%) IV: 20 (24%)
DER IZQ GLOBAL	DER: 4 (10%) IZQ: 22 (56%) GLOBAL: 13 (33%)	DER: 17 (20%) IZQ: 33 (40%) GLOBAL: 33 (40%)
ORIGEN	EPOC: 2 (5%) VALVULAR: 7 (18%) HIPERTENSIVA: 9 (23%) ISQUEMICO: 8 (21%) COR PULMONALE: 0 MIXTA: 13 (33%)	EPOC: 2 (2%) VALVULAR: 17 (20%) HIPERTENSIVA: 23 (28%) ISQUEMICO: 21 (25%) COR PULMONALE: 6 (7%) MIXTA: 14 (17%)
FEVI	42.54 ± 16.26	42.75 ± 18.95
PSAP	60.37 ± 15.82	56.73 ± 15.53
LABORATORIOS 1ER INGRESO		
LEUCOCITOS	8.25 + 3.13	8.59 ± 3.58
HEMOGLOBINA	13.1 + 2.37	13.24 ± 2.29
PLAQUETAS	234 + 111	218 ± 75.5
VPM	8.35 + 0.7	9.06 ± 1.34
GLUCOSA	148 ± 94.84	149.49 ± 83.98
CREATININA	1.05 ± 0.55	1.33 ± 0.71
UREA	55.72 ± 27.69	61.33 ± 27.66
AC URICO	7.01 ± 2.77	7.93 ± 2.45
TROPONINA	0.13 ± 0.14	0.06 ± 0.02
CK MB	29.82 ± 19.04	28.04 ± 40.73
CK TOTAL	208.95 ± 221.79	158.23 ± 271.94
HBA1C	8.32 ± 3.03	6.87 ± 1.73

DIM D	1513.5 ± 953.83	1154.25 ± 1446.85
BNP	851.77 ± 889.75	871.98 ± 1201.30
NA INICIAL	137.92 ± 7.70	138.95 ± 6.15
NA FINAL	140.25 ± 6.33	140.81 ± 5.17
K INICIAL	4.40 ± 0.69	4.48 ± 0.83
K FINAL	4.04 ± 0.67	4.25 ± 0.77
CL INICIAL	94.78 ± 6.99	105.03 ± 3.66
CL FINAL	96.48 ± 5.41	102.19 ± 5.14
RESULTADOS		
REINGRESO	10.45 ± 13.22	8.66 ± 10.73
SOBREVIDA	25.17 ± 22.97	12.33 ± 12.32
MORTALIDAD	28 (74%)	52 (64%)

FIGURA 1. Distribución de la población por edad.

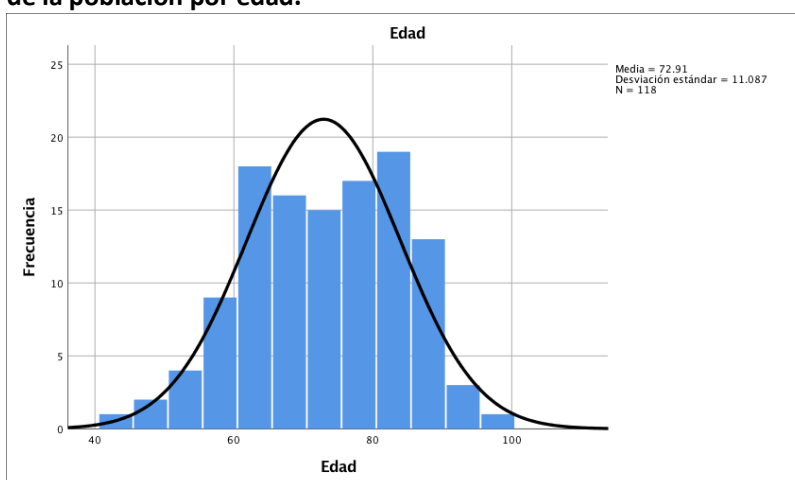


FIGURA 2. Distribución de la población por niveles séricos de sodio al ingreso hospitalario.

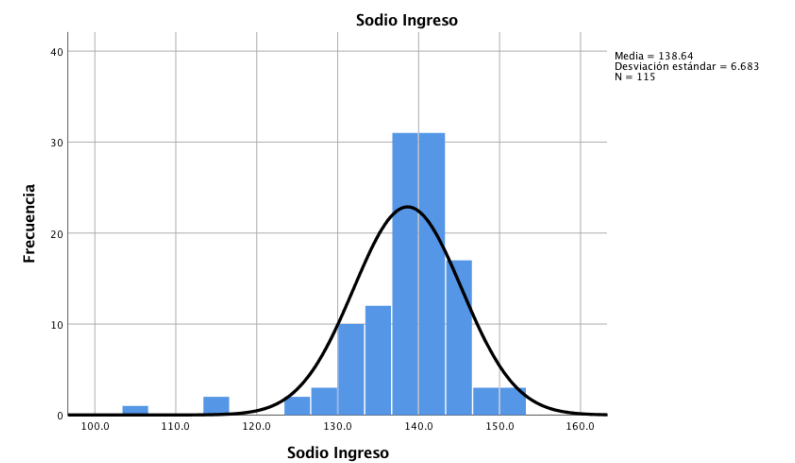
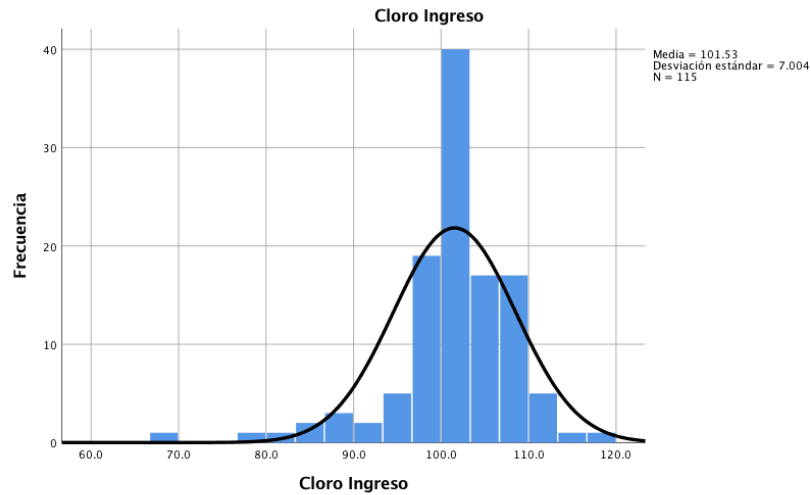


FIGURA 3. Distribución de la población por niveles séricos de cloro al ingreso hospitalario.



El análisis de asociación entre la presencia o no de hipocloremia y la presencia o no de defunción se muestra a continuación en las tablas 2, 3 y 4 así como en la Figura 4. Dicha asociación mostró un Odds Ratio o Razón de momios (OR) de 0.643 con un Intervalo de Confianza (IC) a 95% de: 0.281 a 1.472.

TABLA 2. Tabla cruzada entre Muerte e Hipocloremia al ingreso.

Tabla cruzada (2x2) Hipocloremia al ingreso*Muerte

		Muerte		Total	
		No	Si		
Hipocloremia al ingreso	No	Recuento	21	56	77
		% dentro de Hipocloremia al ingreso	27,3%	72,7%	100,0%
	Si	Recuento	14	24	38
		% dentro de Hipocloremia al ingreso	36,8%	63,2%	100,0%
Total		Recuento	35	80	115
		% dentro de Hipocloremia al ingreso	30,4%	69,6%	100,0%

TABLA 3. Prueba de Chi cuadrada para Muerte e Hipocloremia al ingreso.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,100 ^a	1	,294		
Corrección de continuidad ^b	,695	1	,405		
Razón de verosimilitud	1,083	1	,298		
Prueba exacta de Fisher				,389	,202
Asociación lineal por lineal	1,091	1	,296		
N de casos válidos	115				

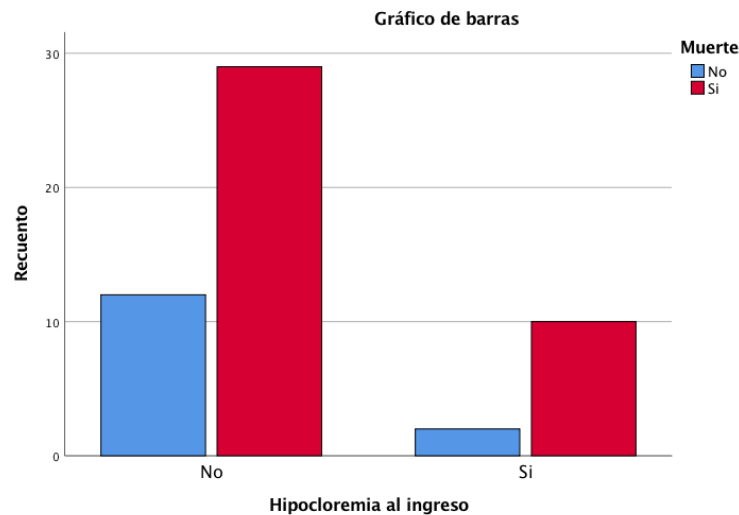
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 11,57.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

TABLA 4. OR e IC estimado para Muerte e Hipocloremia al ingreso.

	Estimación de riesgo		
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Hipocloremia al ingreso (No / Si)	,643	,281	1,472
Para cohorte Muerte = No	,740	,426	1,288
Para cohorte Muerte = Si	1,152	,871	1,522
N de casos válidos	115		

FIGURA 4. Asociación entre Muerte e Hipocloremia al ingreso.



El análisis de Kaplan Meier se realizó para estimar la supervivencia en presencia o no de hipocloremia y el tiempo transcurrido (en meses) desde el ingreso hasta la defunción se muestra a continuación en las tablas 5 y 6 así como en la Figura 5.

TABLAS 5 y 6. Análisis de Kaplan Meier para estimación de supervivencia en relación a Hipocloremia al ingreso.

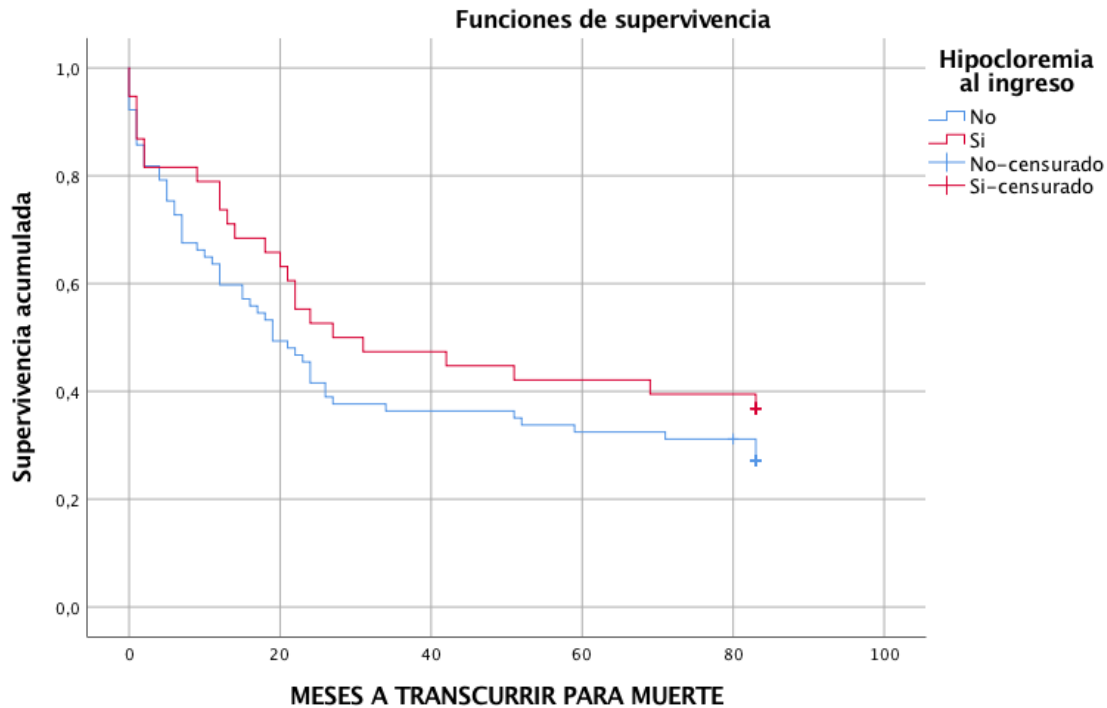
Resumen de procesamiento de casos				
Hipocloremia al ingreso	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
No	77	56	21	27,3%
Si	38	24	14	36,8%
Global	115	80	35	30,4%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,450	1	,229
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,565	1	,211
Tarone-Ware	1,552	1	,213

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Hipocloremia al ingreso.

FIGURA 5. Gráfico de supervivencia en relación a Hipocloremia al ingreso mediante análisis de Kaplan Meier.



Se utilizó el método de curva ROC para determinar el nivel de sensibilidad y especificidad de los niveles séricos de cloro y la determinación de Falla Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (FCFER) mediante la medición de Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) obtenida mediante Ecocardiografía Trans-Torácica (ECOTT). Encontrando un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.627 (IC 95% 0.509 – 0.744).

TABLAS 7 y 8. Análisis de curva ROC para estimación de sensibilidad y especificidad de niveles séricos de cloro con el diagnóstico de FCFer corroborado por ECOTT con FEVI <45%.

Resumen de procesamiento de casos

FC FEVI disminuida	N válido (por lista)
Positivo ^a	53
Negativo	38
Perdidos	27

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Si.

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Cloro Ingreso

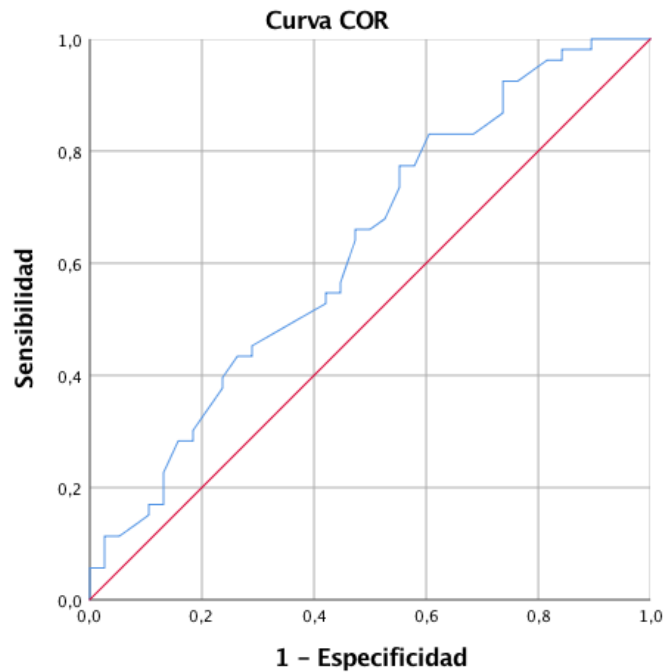
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,627	,060	,040	,509	,744

Las variables de resultado de prueba: Cloro Ingreso tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

FIGURA 6. Análisis de curva ROC para estimación de sensibilidad y especificidad de niveles séricos de cloro con el diagnóstico de FCFer corroborado por ECOTT con FEVI <45%.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

DISCUSIÓN:

En contraste con las poblaciones estudiadas en la bibliografía consultada, nuestra población mostró mayor edad en promedio y mayor número de comorbilidades, esto en función del tipo de población derechohabiente del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, también contrasta en el diseño del estudio que se incluyó a pacientes con falla cardíaca independientemente de la etiología de esta, a comparación de la literatura consultada en la cual se incluían solamente casos de falla cardíaca de pacientes con etiología isquémica (en el período post-infarto cardíaco).

Estas características pueden haber influenciado el menor tiempo transcurrido (rapidez) entre la primera hospitalización y la muerte en los pacientes control, sin embargo la mayor mortalidad en general entre los pacientes caso fue claramente superior.

Como se comentó anteriormente al ser un estudio de naturaleza retrospectiva, no se pudo discernir con certeza la causa de las defunciones entre causas cardiovasculares o de cualquier causa por lo que dicha agrupación no se llevó a cabo.

Las diversas posibilidades de sesgo son inherentes de la naturaleza del estudio retrospectivo, por ejemplo al no tener la certeza de que determinado paciente cumpliera con el administración de medicamento de acuerdo a la prescripción del médico tratante. Lo cual en el caso de los diuréticos podría presentar un peso fundamental en los niveles de electrolitos y los desenlaces de los pacientes.

En cuanto a los resultados obtenidos, no se encontro una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de hipocloremia con el resultado de muerte. La supervivencia en relación a los niveles de cloro sérico tampoco mostro un valor estadísticamente significativa. Sin embargo en el análisis ROC los niveles de séricos de cloro sugieren ser una prueba regular en relación a la presencia de FCFer determinada esta última mediante la medición de FEVI por ECOTT.

CONCLUSIONES:

La hipocloremia no mostró asociación con la mortalidad, la cual paradójicamente resultó mayor en los pacientes con normo-cloremia en comparación a los pacientes que no presentaban dicha alteración electroliítica a su ingreso a hospitalización. En cuanto al efecto de los niveles de cloro sérico sobre el reingreso hospitalario se reprodujeron los resultados de los estudios encontrados en la bibliografía consultada, no se encontró relación entre los niveles de cloro sérico y el reingreso hospitalario.

Los niveles de cloro sérico parecen tener relación a cifras de FEVI disminuídas. Sin embargo un sesgo importante de nuestro estudio es la poca confiabilidad de la información de uso de diuréticos al momento de la medición de niveles séricos de cloro al tratarse de un estudio retrospectivo y la presencia de muerte en un gran número de los participantes al momento de realizarse este trabajo.

Se necesitan una mayor muestra de paciente que permita determinar con mayor certeza la asociación entre las variables estudiadas en este trabajo. Preferentemente se deberá tener un mayor control de las variables mediante un diseño prospectivo al tratarse la falla cardíaca de un síndrome con diversos factores de asociación en juego en torno a los desenlaces.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Berend K, Van Hulsteijn LH, Gans ROB. Chloride: The queen of electrolytes? *Eur J Intern Med* [Internet]. 2012;23(3):203–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2011.11.013>
2. Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD, Hellkamp AS, McMurray JJ V, Mathias J, et al. Predictors of the first heart failure hospitalization in patients who are stable survivors of myocardial infarction complicated by pulmonary congestion and/or left ventricular dysfunction: A VALIANT study. *Eur Heart J*. 2008;29(6):748–56.
3. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2018 Apr 30];113(11):1424–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534009>
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018;137(12):e67–492. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIR.0000000000000558>
5. Franco Marina F, Lozano R, Villa B, Soliz P. La Mortalidad en México, 2000-2004. 2006. 2000-2004 p.
6. Pérez-Rodríguez G, Brito-Zurita OR, Sistos-Navarro E, Benítez-Aréchiga ZM, Sarmiento-Salazar GL, Vargas-Lizárraga JF. [Telemetric monitoring reduces visits to the emergency room and cost of care in patients with chronic heart failure]. *Cir Cir* [Internet]. 2015 Jul [cited 2018 Apr 30];83(4):279–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009741115000870>
7. World Health Congress of Cardiology and Cardiovascular. El costo de las enfermedades cardíacas en América Latina. El costo las enfermedades Card en América Lat [Internet]. 2016;3. Available from: <https://www.world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2017/05/spanish-press-release.pdf>
8. Ferreira JP, Girerd N, Duarte K, Coiro S, McMurray JJV, Dargie HJ, et al. Serum Chloride and Sodium Interplay in Patients with Acute Myocardial Infarction and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Circ Hear Fail*. 2017;10(2).
9. Naal T, Abuhlimeh B, Khirfan G, Dweik RA, Tang WHW, Tonelli AR. Serum Chloride Levels Track with Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* [Internet]. 2018 Apr 23 [cited 2018 Apr 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29698719>
10. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Nassar M, Zdorovyak A, Yalonetsky S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):781–6.
11. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Piña 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) s. *Circulation*. 2005;111(19):2454–60.