



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

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**TÍTULO:
RELACIÓN NT-PROBNP/CORO COMO PREDICTOR DE DESENLACES
CARDIOVASCULARES ADVERSOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA DESCOMPENSADA**

**PRESENTA:
DR. VICTOR JOSÉ LEAL ALCÁNTARA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. DIEGO ARAIZA GARAYGORDOBIL**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Resumen | 3 |
| Marco teórico | 4 |
| Justificación | 9 |
| Hipótesis | 10 |
| Objetivos | 10 |
| Materiales y métodos | 11 |
| Resultados | 13 |
| Discusión | 18 |
| Conclusiones | 20 |
| Referencias | 21 |
| Autorización Comité de Investigación | 28 |
| Firmas de autorización de tesis | 29 |

Relación NT-ProBNP/Cloro como predictor de desenlaces cardiovasculares adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardiaca es actualmente un problema de salud pública. Entre los factores pronósticos, se ha encontrado una gran aplicación de los biomarcadores cardiacos. En particular; el NT-ProBNP, ha sido estudiado en múltiples escenarios, mismos en los que se ha corroborado su utilidad tanto en el contexto agudo como en el crónico, con niveles mayores asociados a peores desenlaces. Además, se ha obtenido información reciente sobre el papel del cloro en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca (IC), y sus desenlaces con concentraciones bajas de dicha molécula. La relación entre concentraciones de NT-ProBNP y cloro (Cl); así como su papel pronóstico, no han sido estudiadas en pacientes con IC. El objetivo del presente estudio fue analizar el papel pronóstico de la relación NT-ProBNP/Cloro sérico en la predicción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con IC descompensada. *Metodología:* Se diseñó un estudio retrospectivo, a partir del estudio CLUSTER HF (“Efficacy of Lung Ultrasound Guided Therapy to Prevent Rehospitalizations in Heart Failure (CLUSTER-HF): A Randomized Controlled Trial” (NCT03613779, [https:// www.clinicaltrials.gov/](https://www.clinicaltrials.gov/)) que incluyó pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, hospitalizados en un solo centro. El desenlace primario se estableció como el compuesto de mortalidad cardiovascular, reingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca descompensada y visitas no planeada a urgencias. El desenlace secundario constó de mortalidad intrahospitalaria y tiempo de estancia hospitalaria. Como criterios de inclusión se establecieron: tener ≥ 18 años, contar con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada, ingreso hospitalario al menos por 24 horas. Tras evaluar la distribución muestral, se estableció un punto de corte de 83 para identificar a los grupos; según relación NT-ProBNP/cloro sérica, alta o baja. Se realizó un análisis de características basales; y posteriormente, se utilizó un análisis de sobrevida; expresado con una curva de Kaplan Meier, y asociado a prueba de Log Rank, para evaluar diferencias entre grupos, así como un análisis para la estimación del riesgo utilizando una prueba de riesgos proporcionales de Cox. Finalmente, se realizó un análisis multivariado con las variables que resultaron con significancia estadística. *Resultados:* Se obtuvo una muestra de 197 sujetos para el análisis, 100 de ellos correspondiendo al grupo de relación alta (≥ 83). La media de edad en la muestra fue de 60 ± 15 años, contando con 24% de mujeres. La relación NT-ProBNP/Cloro sérica presentó una media de 4404 (2916-6028) vs 18263 (11806-25000) ($p = <0.001$) para cada grupo. Tras el seguimiento promedio de 86 ± 82 días, 47 pacientes (17%) presentaron el desenlace evaluado; de los cuales, 33 (70%) ocurrieron en el grupo con

relación alta ($p=0.003$). La estimación del riesgo correspondiente resultó en una razón de momios de 2.92 (IC 95% 1.44 - 5.89, $p=0.002$) Entre los casos de mortalidad intrahospitalaria, el 75% se presentó en el grupo con relación alta vs el grupo contrario ($p = 0.003$). El tiempo medio de estancia hospitalaria fue de 11.6 ± 10 días y 13.1 ± 11 días ($p = 0.31$) para la relación bajo el punto de corte y arriba del mismo, respectivamente. Conclusión: La relación NT-ProBNP/Cloro sérica tiene la capacidad de predecir la ocurrencia de eventos cardiovasculares a corto y mediano plazo en sujetos hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada.

Marco teórico

Introducción

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico con diferentes etiologías y fisiopatología¹. La definición de esta condición ha sufrido múltiples modificaciones a lo largo del tiempo. De forma sistematizada, y particularmente en estudios de investigación, se han utilizado los criterios de Framingham para universalizar la nomenclatura.² Si bien la presencia de signos y síntomas es una característica esencial para establecer el concepto, se han agregado características a la definición clásica, con la finalidad de tener un diagnóstico preciso, ayudado de las herramientas que existen en la actualidad. Ante la necesidad de englobar los conceptos, diferentes sociedades crearon un consenso en el cual se define a la entidad como un conjunto de signos y síntomas, causados por anormalidades estructurales y/o funcionales del corazón, las cuales son corroboradas por la elevación de péptidos natriuréticos y/o evidencia de congestión pulmonar o sistémica.¹

Epidemiología

Desde su instauración en 1997 como una epidemia, esta patología ha incrementado el interés de la comunidad científica, debido al aumento progresivo de los casos.³ Esto último ha sido consecuencia de múltiples factores; entre ellos, el envejecimiento de la población, la aparición de factores de riesgo cardiovascular a edad más temprana, mejor tratamiento de la cardiopatía isquémica, y de la presencia de mejores terapias para la misma insuficiencia cardiaca.⁴ La prevalencia se estima entre el 1 y 4% de la población general, misma que se duplica con cada década hasta ser de aproximadamente el 10% a los 70 años.^{5,6} Dado que las estimaciones para 2035, proyectan un incremento del 51% para esta enfermedad, es de suma importancia intentar crear estrategias para enfrentar esta condición y sus consecuencias.⁷

Impacto económico

Además de las consecuencias individuales, la insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública. Representa la segunda causa más frecuente de hospitalización, y la causa más frecuente en mayores de 60 años.^{8,9} Un estudio que analizó su impacto económico demostró un gasto anual estimado de 108 billones de dólares; tomando en cuenta gastos directos o indirectos.¹⁰ Por otra parte, un análisis realizado en 2015, en México, reportó un gasto anual el equivalente a 1,742 millones de dólares para su atención.¹¹ Lo anterior sólo es el reflejo del impacto monetario, a lo cual es necesario agregarle el efecto de los años de vida ajustados a discapacidad, los efectos sociales, las comorbilidades que se desarrollan, entre otros.^{12,13}

Clasificación

La clasificación ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo, con la más actual, considerando 4 categorías: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida; aquellos con FEVI <40%, insuficiencia cardiaca con FEVI levemente reducida; quienes presentan FEVI 41-49%, insuficiencia cardiaca de FEVI conservada; con FEVI >50%, e insuficiencia cardiaca con FEVI mejorada; lo cual considera a los sujetos que presentan una función del ventrículo izquierdo inicial <40%, pero que en el seguimiento muestran incremento en la misma >10 puntos.¹⁴

Pronóstico

Este proceso, de gran complejidad, tiene riesgo de presentar descompensaciones; caracterizadas por la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, que requieren atención médica no planeada, visitas a urgencias u hospitalización.¹⁵ Dichas descompensaciones conllevan riesgos de desenlaces desfavorables, tanto a corto como a largo plazo. Existe, por cada episodio, un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, con cifras entre el 4 y el 14.9%, según la población estudiada.¹⁶⁻¹⁸ El riesgo además tiene una relación inversa con la FEVI, clase funcional y directamente proporcional con la edad.¹⁹ Asimismo, la probabilidad de muerte no sólo persiste, sino que incrementa con el tiempo, con una mortalidad a 30 días de 14% y de aproximadamente 34% a 1 año.²⁰ La tasa de readmisión es extremadamente elevada, con un 20% de pacientes requiriendo dicha atención 30 días posteriores al egreso.²¹ Lo previo es relevante, dado que, se ha comprobado que a mayor número de hospitalizaciones es mayor la mortalidad, y entre más recaídas es menor el tiempo que transcurre para requerir un reingreso, además de presentarse con un cuadro de más severidad.²²

Etiología

Existe una predisposición por lo tanto, de presentar eventos de descompensaciones. El proceso fisiopatológico que se desencadena con cada una de ellas es complejo. Entre las causas identificadas más frecuentes se encuentran: Síndrome coronario agudo (52%), fibrilación auricular (16%), infecciones (14%), descontrol hipertensivo (11%), falta de apego terapéutico (8%).²³ Es importante destacar, que hasta en el 50% de los pacientes no se encuentra una causa identificable.²⁴ El identificar la etiología tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, pues según la causa la probabilidad de desenlaces adversos; siendo las crisis hipertensivas las de mejor pronóstico, y los síndromes coronarios agudos aquellos con el más deletéreo.²³ La mayoría de las veces se presenta en pacientes conocidos con insuficiencia cardíaca crónica, aunque existen algunos en los que no es así. Independientemente del antecedente, existen 2 mecanismos fisiopatológicos claves: la acumulación y la redistribución de líquido. Un insulto, desencadena una pérdida de equilibrio cardiovascular, con un incremento en las presiones de llenado ventricular. Secundario a lo anterior, se genera una alteración en la homeostasis de la dinámica capilar, con el consecuente incremento de líquido en el intersticio, de forma sistémica.²⁵

Mecanismos fisiopatológicos

La pérdida de balance, con el consecuente incremento en el estrés miocárdico, desencadenan una cascada de señales para intentar mantener el equilibrio; sin embargo, los mismos ocasionan efectos deletéreos.²⁶ Entre los mecanismos vinculados a dicho proceso se encuentran la activación del sistema nervioso y el eje renina angiotensina aldosterona (RAA). El efecto es a nivel sistémico, con una actividad clave en el sistema renal y la vasculatura periférica. La liberación de catecolaminas, estimula a los receptores alpha y beta, incrementando el cronotropismo e inotropismo para mantener el gasto cardíaco, y ocasionando estimulación periférica con vasoconstricción para mantener la perfusión orgánica.^{27,28} Esta activación ha sido reflejada de forma objetiva, evidenciando que si bien no existen diferencias medibles en los niveles de noradrenalina y dopamina en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca, en el contexto de una descompensación sí existe un incremento significativo en estas últimas.²⁹ Si bien, éste tiene la finalidad de mantener el equilibrio, la activación del sistema incrementa el consumo miocárdico de oxígeno e incrementa el riesgo de arritmias, con además efectos deletéreos a largo plazo. Por su parte, el eje RAA es estimulado por los siguientes mecanismos: Disminución del estímulo a los baroreceptores, secundario a una menor presión arterial, descenso del cloro detectado en la mácula densa de las nefronas, y por la propia activación adrenérgica.³⁰ El resultado es un aumento en la

reabsorción de sal y agua por diferentes mecanismos. La renina estimula la producción de angiotensina, misma que incrementa la captación de cloruro de sodio por los túbulos proximales de la nefrona; además de tener un efecto directo en el centro regulador de la sed. Esta a su parte favorece la liberación de vasopresina; cuyos efectos ocasionan una vasoconstricción intensa, pero también la concentración de orina. Finalmente, como producto de la estimulación de la aldosterona a la zona glomerular de la glándula suprarrenal se libera aldosterona, misma que tiene actividad en la nefrona distal y ayuda a mayor retención de sodio.²⁶ Como consecuencia de lo anterior, existe un incremento en la retención de agua; perpetuando la congestión, y por ende un incremento en la precarga y postcarga, ocasionando un mayor incremento de estrés miocárdico, y los efectos deletéreos a nivel cardiovascular.^{31,32}

Generalidades de los péptidos natriuréticos

Como parte de los mecanismos fisiopatológicos para intentar mantener el sistema en equilibrio, las cámaras cardiacas liberan sustancias denominadas péptidos natriuréticos; los cuales se sintetizan a partir de preprohormonas, cuya finalidad es fungir como un contraregulador al incremento de presión en las cavidades. El péptido natriurético auricular (ANP) y cerebral (BNP), liberados en las aurículas y ventrículos respectivamente, son los principales representantes de éstas moléculas, aunque también existe el péptido natriurético tipo C, con expresión en la vasculatura, sistema nervioso central y huesos.^{33,34} El estímulo principal para la secreción de dichas moléculas es el estiramiento de las fibras miocárdicas. Al encontrarse en el torrente sanguíneo exhiben un número importante de funciones tanto a nivel cardiovascular como metabólico. A nivel renal inhiben la activación del eje RAA y favorecen la natriuresis. Son moléculas hipotensoras, que favorecen la angiogénesis y ocasionan vasodilatación sistémica. Además, disminuyen la actividad del sistema nervioso autónomo. A nivel sistémico, incrementan la secreción de insulina, participan en la regulación del metabolismo energético producido en el músculo y favorecen la lipólisis.³⁴ Cuentan con un papel de suma importancia y por lo previamente descrito, se ha demostrado que los niveles de estas moléculas tienen niveles significativamente más altos en los casos de insuficiencia cardiaca comparado con controles sanos.³⁵

Papel de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca

Uno de los propéptidos con mayor utilidad en la actualidad es el NT-ProBNP. Lo previo es derivado de la mayor facilidad para utilizar esta molécula en la práctica diaria. A diferencia del BNP, cuya vida media es de 20 minutos, el NT-ProBNP cuenta con una vida media de 120

minutos, además de tener mayor facilidad para el almacenamiento de ésta última. 36 Ultimadamente, al ser equimolares, su elección resulta de la disponibilidad según cada centro.

Recientemente ha cobrado mucha relevancia el uso de estos biomarcadores en el contexto de pacientes con insuficiencia cardíaca. Las guías con mayor impacto recomiendan su uso como herramienta clave para el diagnóstico de esta patología.^{37,38} Además, dado su alto valor predictivo negativo, se ha demostrado una utilidad con alto impacto, al poder utilizarla para descartar la enfermedad en el contexto crónico, pero también de poder descartar una descompensación en el escenario agudo.^{39,40} Si bien su uso es de extrema relevancia en el diagnóstico, también se ha observado resultados importantes en el área pronóstica. En el estudio ADHERE, valores de NT-ProBNP >1730 durante la admisión se asociaron a mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria comparado contra quienes mostraron niveles inferiores.⁴¹ Al valorar la relación con NT-ProBNP, se observó de igual manera, que a mayor nivel sérico, mayor el riesgo de mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria.⁴² Además, también se ha demostrado su uso como factor pronóstico a largo plazo; con valores >1581 asociados a mayor riesgo de mortalidad a 76 días, con una relación que se mantiene incluso a 6 meses y 1 año.⁴³⁻⁴⁵

Hipocloremia y su papel en insuficiencia cardíaca

Entre los muchos mecanismos involucrados en la insuficiencia cardíaca, destacan los trastornos electrolíticos. Si bien el sodio es la molécula más estudiada de este grupo, recientemente ha cobrado relevancia el papel que desempeña el cloro en esta entidad. Existen 3 mecanismos principales para su desarrollo: dilución, efecto directo de los diuréticos utilizados para tratar la congestión, y secundario a la misma activación neurohumoral.^{46,47} Lo relevante de este hallazgo, recae en su papel como factor pronóstico. Tanto en el contexto crónico, como en las descompensaciones, la presencia de hipocloremia duplica el riesgo de mortalidad comparado con niveles normales.⁴⁸ Niveles disminuidos del electrolito han demostrado incrementar la mortalidad a corto y largo plazo, con una relación inversa con la mortalidad, misma que incrementa 32% por cada 4.1 mEq/L de descenso en el cloro sérico.⁴⁹⁻
⁵¹ Esta relación ha sido demostrada independientemente de los valores de sodio sérico y NT-ProBNP. Como dato relevante, dicha asociación también ha quedado evidenciada indistintamente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

No queda duda que los niveles séricos de NT-ProBNP se asocian a desenlaces desfavorables a lo largo del tiempo, y con la creciente información acerca del papel del cloro y su relación inversa con la probabilidad de desarrollar desenlaces adversos, resulta no sólo interesante,

sino relevante, identificar si existe diferencia entre la relación entre el NT-ProBNP y cloro sérico que guardan los pacientes con mayor frecuencia de desenlaces cardiovasculares adversos comparado con quienes no los desarrollan.

Ante la relevancia como problema de salud pública que representa la insuficiencia cardiaca, es de suma importancia intentar encontrar modelos que predigan de forma precisa los posibles desenlaces de los pacientes con esta condición.

Justificación

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública en la actualidad, siendo la descompensación de la misma, la causa más frecuente en el mundo de hospitalización en adultos mayores; y, la segunda causa más frecuente en el resto de la población. Cuenta con una prevalencia del 1-4%, con una proyección a seguir creciendo de forma importante en los próximos años. Existe un impacto individual pero también poblacional de suma relevancia derivado de las complicaciones de esta entidad. Los gastos directos e indirectos para el tratamiento de las descompensaciones representan una proporción muy importante del desembolso en salud; además, el alto impacto que tiene en los indicadores como lo son: la mortalidad, la calidad de vida y los años de vida perdidos ajustados a discapacidad, son alarmantes.

Derivado de lo anterior, se han sumado esfuerzos con la finalidad de crear mejores estrategias para identificar a los sujetos que presentan mayor riesgo de complicaciones, así como desenlaces desfavorables a corto y a largo plazo, con el objetivo de establecer intervenciones que permitan disminuir el impacto y mejorar el pronóstico de dichos sujetos. Entre las técnicas más utilizadas para ese fin se encuentran los biomarcadores séricos; entre ellos los péptidos natriuréticos; mismos que han demostrado ser certeros como factores pronósticos. Recientemente, se ha observado un papel importante del cloro sérico en los mecanismos involucrados durante los eventos de descompensación de insuficiencia cardiaca. La relación entre ellos y su impacto en los desenlaces cardiovasculares en esta patología no han sido estudiados.

Dado el impacto que tiene la condición en el medio, resulta de suma importancia crear herramientas que ayuden al personal médico a tomar decisiones con el objetivo de establecer qué pacientes tienen más riesgo de presentar desenlaces desfavorables. El encontrar si existe una diferencia entre aquellos con mayor relación en el índice NT-ProBNP/Cloro,

resultaría de utilidad para este fin. La herramienta puede ser utilizada desde las primeras horas, requiriendo mínima dificultad técnica, y contando con una amplia disponibilidad, por lo que resulta en una estrategia accesible, que permitiría identificar a los sujetos con mayor riesgo, además de permitir ser un indicador pronóstico a corto y largo plazo. El establecer no solamente diferencias en la relación de dichas sustancias, sino definir un punto de corte específico, daría oportunidad de aplicar esta modalidad a la práctica clínica diaria, con la intención de generar un método que permita impactar en la problemática que se vive actualmente.

Hipótesis alterna

Existe diferencia en la relación NT-ProBNP/Cloro sérico entre los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada que presentan mayores desenlaces cardiovasculares adversos, comparado con aquellos que no los presentan, durante los siguientes 6 meses de su egreso.

Existe diferencia en la relación NT-ProBNP/Cloro sérico entre los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada que presentan mayor mortalidad intrahospitalaria; así como tiempo de estancia intrahospitalaria, comparado contra quienes no la presentan.

Hipótesis nula

No hay diferencia en la relación NT-ProBNP/Cloro sérico entre los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada que presentan mayores desenlaces cardiovasculares adversos, comparado con aquellos que no los presentan, durante los siguientes 6 meses de su egreso.

No existe diferencia en la relación NT-ProBNP/Cloro sérico entre los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada que presentan mayor mortalidad intrahospitalaria; así como tiempo de estancia hospitalaria, comparado contra quienes no la presentan.

Objetivos

Como objetivo primario, se estableció identificar si en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada existe diferencia en la relación NT-ProBNP/Cloro séricos entre quienes presentan desenlaces cardiovasculares adversos, a 6 meses, comparado con quienes no los presentan

Objetivos secundarios

Establecer si existen diferencias en la relación NT-ProBNP/Cloro sérico entre los pacientes con descompensación por insuficiencia cardiaca que presentan mayor mortalidad hospitalaria comparado con aquellos que no la presentan, al igual que su asociación con el tiempo de estancia hospitalaria.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo, unicéntrico, tomando un subgrupo de pacientes del estudio CLUSTER HF ⁵¹; (NCT) mismo que resultó de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, unicegado, en una población de pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, realizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Ciudad de México. Los sujetos fueron reclutados de abril de 2018 a junio de 2019. Se realizó una cohorte retrospectiva, con el objetivo de evaluar los desenlaces cardiovasculares adversos a 6 meses desde el ingreso hospitalario en pacientes con descompensación por insuficiencia cardiaca, con la finalidad de evaluar como herramienta la relación NT-ProBNP/Cloro séricos como factor pronóstico.

Para el desarrollo del proyecto no se recibieron fondos de ninguna índole. Todos los participantes aceptaron su participación para el ingreso al ensayo clínico original, mismo que fue revisado y autorizado por el comité de ética institucional. Para más detalles acerca del diseño del CLUSTER HF, se sugiere revisar la referencia correspondiente.

Población del estudio

Las características de elegibilidad correspondieron a aquellos sujetos ≥ 18 años, con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada, con ingreso hospitalario al menos por 24 horas. Como criterios de exclusión se estableció no contar con determinación de cloro o NT-ProBNP séricos en un lapso de 24 horas posterior a la admisión, así como tener un nivel de este último <300 pg/ml.

Definiciones conceptuales

Para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada (de novo o crónica), los pacientes debían cumplir con evidencia clínica de congestión pulmonar o sistémica, así como elevación de biomarcadores; en este caso, NT-ProBNP, y evidencia de daño estructural caracterizado por ecocardiografía. Lo anterior corresponde a las recomendaciones por las

sociedades internacionales y a las definiciones clínicas utilizadas en diferentes estudios a gran escala. Por cuestiones de disponibilidad en el centro de estudio, se decidió utilizar NT-ProBNP como biomarcador. El punto de corte como criterio de exclusión se estableció de acuerdo a la cifra dictada por las guías internacionales para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda. Para su análisis, se tomó en consideración la primera FEVI reportada por ecocardiografía, y el mismo debía ser realizado durante la hospitalización.

Como desenlace primario se estableció el compuesto de mortalidad cardiovascular, necesidad de rehospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada y visitas no planeadas a urgencias, en un lapso de 6 meses desde la admisión hospitalaria. Como desenlace secundario se estableció el riesgo de mortalidad hospitalaria y el tiempo de estancia hospitalaria.

Los resultados de laboratorios que se consideraron para extracción de los datos corresponden a los primeros análisis realizados al ingreso, y con un lapso no mayor a 24 horas al mismo.

Recolección de los datos

Los pacientes fueron evaluados desde su ingreso, hasta el alta hospitalaria; y a partir de esta se realizó seguimiento de forma prospectiva hasta el desarrollo de un evento o al concluir el periodo de 180 días. Para el seguimiento se programaron visitas al centro hospitalario, así como contacto vía telefónica.

El presente corresponde a un estudio retrolectivo. Los datos extraídos para este protocolo fueron tomados del expediente clínico electrónico. Los sujetos fueron seleccionados de la base de datos del ensayo CLUSTER HF.

Tamaño de muestra

Se realizó la estimación calculando un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%. Tomando en cuenta una diferencia de mortalidad reportada previamente del 29% en aquellos sujetos con NT-ProBNP arriba del punto de corte vs aquellos con niveles inferiores, se estableció contar con al menos 20 sujetos por grupo.

Análisis estadístico

La muestra fue valorada para normalidad, utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresaron como media y rango intercuartil, mientras que las categóricas, hicieron lo correspondiente con número y porcentaje. La comparación de características basales se realizó mediante la prueba de X^2 para las variables dicotómicas, mientras que se realizó lo correspondiente con prueba de Mann Whitney para las medias de variables continuas. Se estableció como significancia estadística un valor de $p < 0.05\%$ y un IC de confianza significativo del 95%. En cuanto al punto de corte para la relación NT-ProBNP/Cloro sérico, y dada la distribución de la muestra, se optó por utilizar como parámetro la mediana de la muestra, debido al amplio rango de valores encontrados. Se examinó el índice como una variable continua y como categórica binaria, logrando generar 2 estratos, para su posterior análisis; <83 y ≥ 83 , los cuales se denominaron relación NT-ProBNP/Cloro baja y alta, respectivamente. Posteriormente se diseñó una curva de Kaplan Meier, para comparar el desenlace entre los 2 grupos, y se analizó su significancia estadística con la prueba de Log Rank. Finalmente se realizó una estimación del riesgo para valorar la medida de asociación de las variables estudiadas. Dada la presencia de variables con significancia estadística entre los grupos de forma basal, se desarrolló un análisis con un modelo de regresión multivariado de Cox para identificar las variables relacionadas con el desenlace del estudio.

Aspectos éticos

Para su ingreso en el ensayo clínico original, se requirió con consentimiento informado firmado por los participantes. Además, el mismo, contó con la aprobación del comité de ética institucional. El protocolo actual se desarrolló en congruencia con la política nacional en materia de investigación para estudios retrospectivos.

Resultados

Después de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión se contó con una muestra total de 197 pacientes para el análisis. Los motivos para exclusión de pacientes y la distribución de los grupos se muestra en la figura 1.

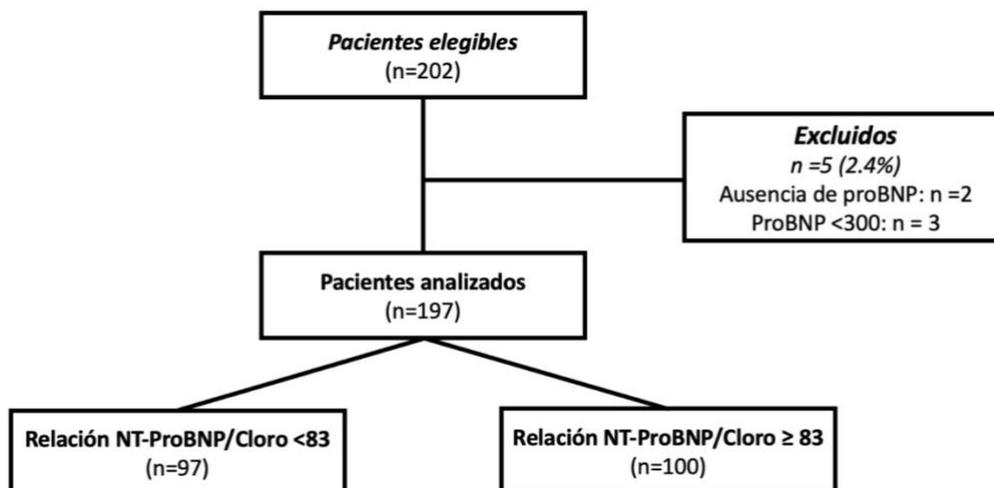


Figura 1. Diagrama de flujo. Pacientes analizados

La muestra constó de una media de edad de 60 (50-74) y una proporción de 24% mujeres (n 65). La media de FEVI fue de 35%, con el 88% de los sujetos presentando FEVI <40%. La mediana de la relación NT-ProBNP/Cloro sérico resultó en 83, por lo que se utilizó este punto de corte para estratificar los grupos. En el grupo de relación baja se contó con 97 sujetos (49%), mismos que contaron con una media de edad de 58 (50-67) vs 62 (55-76) años, del grupo complementario ($p = 0.109$), así como una proporción de mujeres de 32% vs 34% ($p = 0.762$). Al analizar el comportamiento del Índice de masa corporal (IMC), se evidenció que los individuos de relación baja presentaron una media de 28.3 (24-31) comparado con 25.7 (23-29), de su contraparte. En cuanto al valor de NT-ProBNP, se encontró una media de 4,404 (2916-6028) para la relación baja vs 18,263 (11806-25000) en la población de relación alta ($p = <0.001$), mientras que, en lo correspondiente al cloro, se obtuvo una media de 101 (100-105) vs 98 (94-103) [$p = <0.001$], según la relación baja o alta, respectivamente. Además, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariado para la FEVI; 39 (28-49) para la relación baja vs 31 (20-43), para la relación contraria ($p=0.001$). Finalmente, la relación NT-ProBNP/Cloro sérica presentó una mediana de 43 (28-60), para los sujetos de relación baja vs 187 (124-248), para el grupo contrario ($p=<0.001$). El resto de las características basales se muestran en la tabla 1.

| Características basales por grupo | | | |
|-----------------------------------|---|--|---------|
| | Relación NT-ProBNP/Cl baja (<83) [n=97] | Relación NT-ProBNPT alta (≥83) [n=100] | Valor P |
| Demográficas | | | |

| | | | |
|---|------------------|---------------------|--------|
| <i>Edad media, años (RIC)</i> | 58 (50-67) | 62 (55-76) | 0.109 |
| <i>Mujeres (%)</i> | 31 (32) | 34 (34) | 0.762 |
| <i>Hombres (%)</i> | 66 (68) | 66 (66) | 0.762 |
| <i>IMC (RIC)</i> | 28.39 (24-31) | 25.74 (23-28) | 0.004 |
| Comorbilidades | | | |
| <i>HAS (%)</i> | 55 (57) | 45 (45) | 0.102 |
| <i>DM (%)</i> | 40 (41) | 36 (36) | 0.457 |
| <i>FEVI % (RIC)</i> | 39 (28-49) | 31 (20-43) | 0.001 |
| <i>Tabaquismo (%)</i> | 42 (43%) | 30 (30%) | 0.053 |
| <i>Antecedente de infarto al miocardio (%)</i> | 15 (15%) | 30 (30%) | 0.015 |
| <i>Antecedente de cáncer (%)</i> | 3 (3%) | 1 (1%) | 0.3 |
| <i>Antecedente de evento vascular cerebral (%)</i> | 3 (3%) | 1 (1%) | 0.3 |
| Signos vitales al ingreso | | | |
| <i>Frecuencia cardíaca lpm (RIC)</i> | 93 (77-102) | 86 (67-103) | 0.073 |
| <i>Presión arterial sistólica, mmHg (RIC)</i> | 125 (110-140) | 119 (100-135) | 0.212 |
| <i>Presión arterial diastólica, mmHg (RIC)</i> | 80 (70-90) | 73 (60-86) | 0.004 |
| <i>Frecuencia respiratoria, rpm (RIC)</i> | 20 (16-21) | 21 (18-24) | 0.14 |
| <i>Saturación de oxígeno, % (RIC)</i> | 89 (89-94) | 89 (88-92) | 0.685 |
| Laboratorios al ingreso | | | |
| <i>Hemoglobina g/dL (RIC)</i> | 14.4 (13.4-15.9) | 13.7 (12.3-15.4) | 0.026 |
| <i>Hematocrino % (RIC)</i> | 43 (40-47) | 42 (31-46) | 0.099 |
| <i>Leucocitos 10³/mcL (RIC)</i> | 10.7 (7.8-12.9) | 9.7 (6.7-11.4) | 0.117 |
| <i>Plaquetas 10³/mcL (RIC)</i> | 228 (175-259) | 208 (163-254) | 0.016 |
| <i>Glucosa mg/dL (RIC)</i> | 181 (105-229) | 148 (102-161) | <0.001 |
| <i>Nitrógeno uréico (RIC)</i> | 23 (15-27) | 38 (21-52) | <0.001 |
| <i>Creatinina mg/dL (RIC)</i> | 1.1 (0.8-1.3) | 1.6 (1.0-2.0) | <0.001 |
| <i>Sodio mmol/L (RIC)</i> | 134 (132-138) | 132 (129-136) | 0.001 |
| <i>Potasio mmol/L (RIC)</i> | 4.1 (3.9-4.4) | 4.3 (3.9-4.8) | 0.032 |
| <i>Cloro mmol/L (RIC)</i> | 101 (100-105) | 98 (94-103) | <0.001 |
| <i>NT-ProBNP pg/ml (RIC)</i> | 4404 (2916-6028) | 18263 (11806-25000) | <0.001 |
| <i>Relación NT-ProBNP/Cloro sérico, mediana (RIC)</i> | 43 (28-60) | 187 (124-248) | <0.001 |
| <i>Albumina g/dL (RIC)</i> | 3.3 (3.0-3.7) | 3.1 (2.8-3.5) | 0.002 |

Tabla 1. Características basales por grupo y significancia estadística. RIC: Rango intercuartil

Desenlaces del estudio

El seguimiento promedio de los pacientes fue de 86 ± 82 días. Durante dicho periodo se presentaron 32 muertes (11.6%); de los cuales 24 resultaron en el grupo con relación alta (24%). El resto de eventos se muestra en la tabla 2.

47 pacientes (17%) presentaron el desenlace evaluado; de los cuales, 33 (70%) ocurrieron en el grupo con relación alta, durante la media de seguimiento de 86 ± 82 días ($p = 0.003$). La media de supervivencia fue de 158 ± 6 días vs 124 ± 8 días ($p = 0.003$) para la relación NT-ProBNP/Cloro sérico baja y alta, respectivamente. Se muestra la curva de supervivencia en la figura 2. Tras la estimación del riesgo para mortalidad cardiovascular, reingreso hospitalario y/o visitas a urgencias, el índice mostró una razón de momios de 2.92 (IC 95% 1.44 - 5.89, $p = 0.002$).

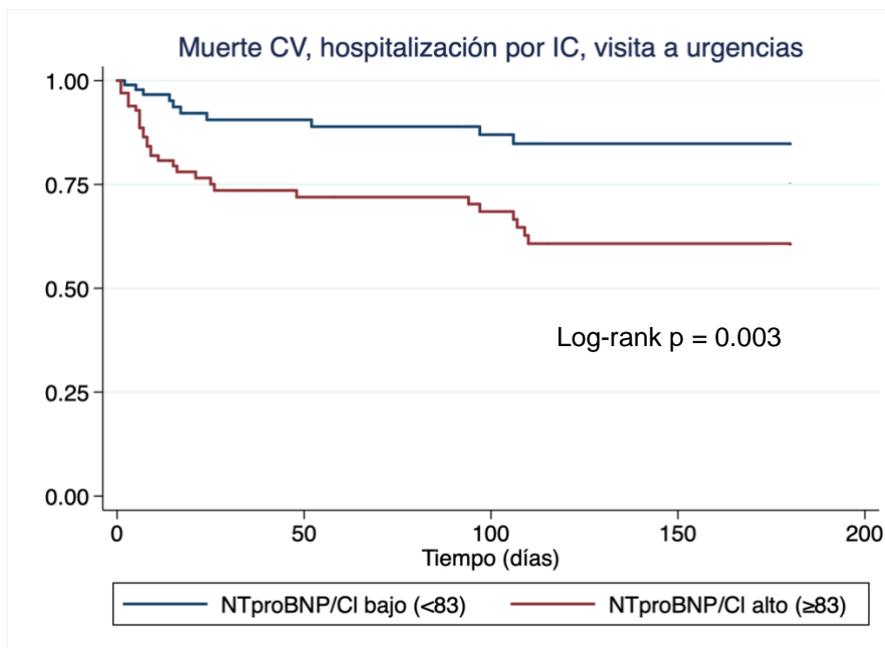


Figura 2. Curva de Kaplan Meier. Mortalidad cardiovascular, vistas a urgencias y/o hospitalización por descompensación de insuficiencia cardíaca según relación NT-ProBNP/Cloro sérico. CV = Cardiovascular. IC = Insuficiencia cardíaca

| Tabla de eventos | | | | | | |
|---------------------------|----------|---------|---------|---------|----------|----------|
| No. en riesgo según grupo | Admisión | 30 días | 60 días | 90 días | 120 días | 180 días |
| <83 (Baja) | 97 | 90 | 89 | 87 | 87 | 83 |
| ≥ 83 (Alta) | 100 | 77 | 76 | 70 | 70 | 67 |

Tabla 2. Tabla de eventos según grupo de relación NT-ProBNP/Cloro, en relación con el tiempo de seguimiento. Los eventos evaluados: Mortalidad cardiovascular, vistas no planeadas a urgencias y/o hospitalización por descompensación de insuficiencia cardiaca

Entre los casos de mortalidad intrahospitalaria, el 75% se presentó en el grupo con relación alta vs el grupo contrario ($p = 0.003$). La estimación del riesgo para esta variable resultó en una razón de momios de 3.51 (IC 95% 1.49 - 8.27). El tiempo de estancia hospitalaria para la totalidad de la muestra tuvo una media de 14 días (RIC 6-17), mientras que para cada grupo resultó en 11.6 ± 10 días y 13.1 ± 11 días ($p = 0.31$) para la relación bajo el punto de corte y arriba del mismo respectivamente.

| Tabla de desenlaces | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Grupo | Relación NT-ProBNP/CI baja (< 83) | Relación NT-ProBNP/CI alta (≥ 83) | Valor P |
| Muerte CV, hospitalización por IC y/o visitas a urgencias (%) | 14 (14) | 33 (33) | 0.003 |
| Sobrevivientes al final del seguimiento (%) | 83 (80) | 67 (67) | |

Tabla 3. Desenlaces en el seguimiento, según relación NT-ProBNP/CI sérico. CV = Cardiovascular. IC = Insuficiencia cardiaca

| Estimación de riesgo para predicción de desenlaces | | | |
|--|----------------|------------------------|---|
| Grupo | Valor P | Razón de riesgo | Intervalo de confianza 95% (inferior - superior) |
| Muerte CV, hospitalización por IC y/o visitas a urgencias | 0.002 | 2.92 | 1.44 - 5.89 |
| Mortalidad intrahospitalaria | 0.002 | 3.51 | 1.49 - 8.27 |
| Días de estancia hospitalaria | 0.214 | 1.47 | 0.80 - 2.70 |

Tabla 4. Estimación de riesgo para desenlaces evaluados y estimador para la predicción de riesgo. CV = Cardiovascular. IC = Insuficiencia cardíaca

Posterior al análisis multivariado, se observó que la única variable que mantenía diferencia estadística significativa resultó ser la presión diastólica al ingreso ($p=0.037$), mientras que el resto de las variables no presentaban diferencia al realizar dicho análisis.

Discusión

Recientemente ha incrementado la cantidad de información con respecto al papel y la utilidad de los biomarcadores cardíacos; entre ellos el NT-ProBNP, como herramienta pronóstica en diferentes escenarios.^{53,54} Dicha aplicación es factible, tanto en el escenario crónico, como agudo; así como en el contexto de insuficiencia cardíaca de FEVI disminuida y conservada.⁵⁵ Es bien conocido que dentro de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca descompensada existen trastornos en hidroelectrolíticos relevantes; sin embargo, el papel del cloro no había sido estudiado hasta hace poco.⁴⁶ En los múltiples estudios encontrados en la literatura es posible observar una relación directa entre las concentraciones de NT-ProBNP, con la presencia desenlaces desfavorables, mientras que lo contrario sucede con la concentración sérica de cloro. Por ende, la aplicación de esas variables en una ecuación, tomando en cuenta esas características resultaba interesante de analizar; sin embargo previo a este trabajo no se había valorado.

En este estudio se demostró que existe una diferencia en la relación NT-ProBNP/Cloro sérico entre aquellos sujetos con mayor frecuencia de desenlaces cardiovasculares adversos, contra aquellos que no los tienen. Además, la relación comprobó que tiene capacidad para predecir mortalidad hospitalaria. Es importante señalar que la estimación del riesgo mostró

que la estrategia predice con adecuado rendimiento la mortalidad intrahospitalaria, así como los desenlaces adversos a 6 meses. Resulta relevante mencionar que la mayor frecuencia de eventos resultó durante los primeros días del seguimiento, como sucede naturalmente en esta enfermedad, al presentar la mayor gravedad durante dicho periodo. En esta cohorte se tuvo una frecuencia de eventos del 22%, lo cual resulta menor, comparado con otros registros publicados. Los previos varían, dependiendo de las definiciones, pero las cifras rondan entre 30 y 50% para el mismo periodo de tiempo que el nuestro.^{23,56}

Múltiples estudios han asociado factores con los desenlaces a diferentes seguimientos en el tiempo. Komagda (2010) demostró en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI preservada, que el valor de NT-ProBNP, diabetes mellitus, la edad de presentación y una hospitalización previa eran los factores con mayor probabilidad de predecir muerte, hospitalización por insuficiencia cardiaca, y muertes por insuficiencia cardiaca.⁵⁷ Por otro lado, Chaves (2014), mostró en una cohorte prospectiva; la cual incluyó pacientes con diferentes grados de disfunción ventricular, el valor ≥ 43 mg/dL de nitrógeno uréico en sangre (BUN), como el único factor relacionado con mortalidad intrahospitalaria, mientras que el valor de NT-ProBNP ≥ 4630 pg/dL, el tiempo de estancia ≥ 5 días, y el BUN ≥ 43 , resultaron los asociados con mortalidad a 30 días.⁵⁸ A diferencia de nuestro estudio, en este último, se contó con una mayoría de mujeres (51%), un promedio de edad más avanzado (72 años) y sólo el 32% de los sujetos con FEVI $<40\%$. A pesar de las diferentes variables asociadas al pronóstico, se muestra como elemento en común el valor elevado del NT-ProBNP.

Además de lo previamente relacionado con respecto al papel pronóstico del NT-ProBNP, y a la cantidad importante de información que acompaña a esta sustancia, es de suma importancia comentar el impacto de la hipocloremia en los estudios que han demostrado un impacto de dicho electrolito en la predicción de eventos. Antes de llegar a ello, es importante señalar que si bien algunos estudios han demostrado una relación entre la hiponatremia con la presencia de mortalidad, hospitalizaciones e incluso accidentes cerebrovasculares, la presencia de hipocloremia no va ligada a la presencia de valores inferiores a lo normal de sodio. Como lo comprobó Seo (2022) en una población seleccionada de una cohorte prospectiva, los pacientes con hipocloremia presentaron una mayor mortalidad a un promedio de 1.8 años, comparado con sujetos con normocloremia ($p = 0.0002$), además de una mayor mortalidad cardiovascular ($p = 0.007$). Esta asociación se mantenía de forma independiente a los niveles de sodio, variable que tras el análisis multivariado no resultó con diferencias significativas ($p = 0.676$). Dichos resultados apoyan la aplicación del cloro sérico como una herramienta para poder ser valorada, de forma independiente al sodio sérico, mismo que en el análisis multivariado no demostró tampoco diferencias en el presente estudio ($p = 0.230$).⁵⁹

Tras el análisis multivariado, se comprobó que la relación NT-ProBNP/Cloro séricos no se encontraban relacionadas con variables con repercusión clínica como la FEVI, la hemoglobina o la creatinina sérica. Una variable que sí demostró diferencia resultó ser la presión arterial diastólica ($p = 0.037$). La asociación de presión diastólica disminuida con la probabilidad de eventos cardiovasculares también está bien establecida. Tsujimoto (2018) reportó que comparado con PAD 80-89 mmHg, los pacientes con PAD <70 mmHg presentaban mayor frecuencia de desenlaces adversos, mismos que resultaban en mayor número con una PAD <60 mmHg (RR: 2.19 - IC 95% 1.72 - 2.78)⁶⁰. Si bien los mecanismos por los cuales esta condición afecta el pronóstico no están bien establecidos, una posible explicación es la reducción en el flujo sanguíneo miocárdico, por disminución de la presión de perfusión coronaria, como discutido por McEvoy (2016).⁶¹

Conclusión

Nuestro estudio sugiere que la relación NT-ProBNP/Cloro puede ser una herramienta para predecir desenlaces cardiovasculares a corto y mediano plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca y un evento de descompensación reciente. Además, la relación NT-ProBNP/Cloro puede predecir que un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Este instrumento se puede convertir en una estrategia para hacer frente al enorme reto que se tiene para identificar a sujetos con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares adversos, e implementar medidas para disminuir la carga de la enfermedad.

Referencias

1. Bozkurt, B., Coats, A. J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S. D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M. H., Felker, G. M., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Fuizat, M., Gomez-Mesa, J., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., ... Zieroth, S. (2021). Universal definition and classification of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 27(4), 387–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
2. McKee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. M., & Kannel, W. B. (1971). The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *New England Journal of Medicine*, 285(26), 1441–1446. <https://doi.org/10.1056/nejm197112232852601>
3. Braunwald, E. (1997). Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. *New England Journal of Medicine*, 337(19), 1360–1369. <https://doi.org/10.1056/nejm199711063371906>
4. Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M., & Coats, A. J. (2022). Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of Epidemiology. *Cardiovascular Research*, 118(17), 3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
5. Roger, V. L. (2021). Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research*, 128(10), 1421–1434. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318172>
6. Rodríguez-Artalejo, F., Banegas Banegas, J. R., & Guallar-Castillón, P. (2004). Epidemiología de la insuficiencia cardíaca [Epidemiology of heart failure]. *Revista española de cardiología*, 57(2), 163–170.
7. Dunbar, S. B., Khavjou, O. A., Bakas, T., Hunt, G., Kirch, R. A., Leib, A. R., Morrison, R. S., Poehler, D. C., Roger, V. L., Whitsel, L. P., & American Heart Association (2018). Projected Costs of Informal Caregiving for Cardiovascular Disease: 2015 to 2035: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137(19), e558–e577. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000570>
8. Salah, H. M., Minhas, A. M., Khan, M. S., Pandey, A., Michos, E. D., Mentz, R. J., & Fudim, M. (2021). Causes of hospitalization in the USA between 2005 and 2018. *European Heart Journal Open*, 1(1). <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeab001>
9. Soares, A. M., Mendes, T. C., Lima, K. C., & Menezes, M. M. (2019). Causes for hospitalization of elderly individuals due to primary care sensitive conditions and its associated contextual factors. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 65(8), 1086–1092. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.8.1086>
10. Cook, C., Cole, G., Asaria, P., Jabbour, R., & Francis, D. P. (2014). The annual global economic burden of heart failure. *International journal of cardiology*, 171(3), 368–376. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.028>
11. Stevens, B., Pezzullo, L., Verdian, L., Tomlinson, J., Estrada-Aguilar, C., George, A., & Verdejo-París, J. (2018). The economic burden of hypertension, heart failure, myocardial

infarction, and atrial fibrillation in Mexico. *Archivos de Cardiología de México*, 88(3), 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2018.03.004>

12. Masaebi, F., Salehi, M., Kazemi, M., Vahabi, N., Azizmohammad Looha, M., & Zayeri, F. (2021). Trend analysis of disability adjusted life years due to cardiovascular diseases: Results from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11348-w>

13. Olano-Lizarraga, M., Wallström, S., Martín-Martín, J., & Wolf, A. (2021). Causes, experiences and consequences of the impact of chronic heart failure on the person's Social Dimension: A scoping review. *Health & Social Care in the Community*, 30(4). <https://doi.org/10.1111/hsc.13680>

14. Universal definition and classification of heart failure: A step in the right direction from failure to function. *American College of Cardiology*. (n.d.). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/07/12/12/31/universal-definition-and-classification-of-heart-failure>

15. Joseph, Susan M et al. "Acute decompensated heart failure: contemporary medical management." *Texas Heart Institute journal* vol. 36,6 (2009): 510-20.

16. Farmakis, D., Parisis, J., Lekakis, J., & Filippatos, G. (2015). Acute heart failure: Epidemiology, Risk Factors, and prevention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 68(3), 245–248. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.11.004>

17. Gorlicki, J., Boubaya, M., Cottin, Y., Angoulvant, D., Soulat, L., Guinemer, S., Bloch-Queyrat, C., Deltour, S., Lambert, Y., Juillière, Y., & Adnet, F. (2019). Patient care pathways in acute heart failure and their impact on in-hospital mortality, a French national prospective survey. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 26, 100448. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100448>

18. González-Pacheco, H., Álvarez-Sangabriel, A., Martínez-Sánchez, C., Briseño-Cruz, J. L., Altamirano-Castillo, A., Mendoza-García, S., Manzur-Sandoval, D., Amezcua-Guerra, L. M., Sandoval, J., Bojalil, R., Araiza-Garaygordobil, D., Sierra-Lara, D., Guiza-Sánchez, C. A., Gopar-Nieto, R., Cruz-Rodríguez, C., Valdivia-Nuño, J. J., Salas-Teles, B., & Arias-Mendoza, A. (2021). Clinical phenotypes, aetiologies, management, and mortality in acute heart failure: a single-institution study in Latin-America. *ESC heart failure*, 8(1), 423–437. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13092>

19. Lombardi, C., Peveri, G., Cani, D., Latta, F., Bonelli, A., Tomasoni, D., Sbolli, M., Ravera, A., Carubelli, V., Saccani, N., Specchia, C., & Metra, M. (2020). In-hospital and long-term mortality for acute heart failure: analysis at the time of admission to the emergency department. *ESC heart failure*, 7(5), 2650–2661. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12847>

20. Dokoupil, J., Hrečko, J., Čermáková, E., Adamcová, M., & Pudil, R. (2022). Characteristics and outcomes of patients admitted for acute heart failure in a single-centre study. *ESC Heart Failure*, 9(4), 2249–2258. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13759>

21. Hoang-Kim, A., Parpia, C., Freitas, C., Austin, P. C., Ross, H. J., Wijeyesundera, H. C., Tu, K., Mak, S., Farkouh, M. E., Sun, L. Y., Schull, M. J., Mason, R., Lee, D. S., & Rochon, P. A. (2020). Readmission rates following heart failure: A scoping review of sex and gender based considerations. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01422-3>
22. Kaneko, H., Itoh, H., Yotsumoto, H., Kiriya, H., Kamon, T., Fujiu, K., Morita, K., Michihata, N., Jo, T., Morita, H., Yasunaga, H., & Komuro, I. (2020). Association between the number of hospital admissions and in-hospital outcomes in patients with heart failure. *Hypertension Research*, 43(12), 1385–1391. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0505-2>
23. Arrigo, M., Gayat, E., Parenica, J., Ishihara, S., Zhang, J., Choi, D.J., Park, J. J., Alhabib, K. F., Sato, N., Miro, O., Maggioni, A. P., Zhang, Y., Spinar, J., Cohen-Solal, A., Iwashyna, T. J., Mebazaa, A., & GREAT Network (2017). Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry *European journal of heart failure*, 19(2), 201–208. <https://doi.org/10.1002/ejhf.682>
24. Arrigo, M., Jessup, M., Mullens, W., Reza, N., Shah, A. M., Sliwa, K., & Mebazaa, A. (2020). Acute heart failure. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
25. Arrigo, M., Parissis, J. T., Akiyama, E., & Mebazaa, A. (2016). Understanding acute heart failure: Pathophysiology and diagnosis. *European Heart Journal Supplements*, 18(suppl G). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw044>
26. Hartupee, J., & Mann, D. L. (2017). Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 14(1), 30–38. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.163>
27. Lympereopoulos, A., Rengo, G., & Koch, W. J. (2013). Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circulation research*, 113(6), 739–753. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300308>
28. Schwinger R. H. G. (2021). Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(1), 263–276. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-302>
29. Viquerat, C. E., Daly, P., Swedberg, K., Evers, C., Curran, D., Parmley, W. W., & Chatterjee, K. (1985). Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *The American journal of medicine*, 78(3), 455–460. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90338-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90338-9)
30. Verbrugge, F. H., Tang, W. H., & Mullens, W. (2015). Renin-Angiotensin-aldosterone system activation during decongestion in acute heart failure: friend or foe?. *JACC. Heart failure*, 3(2), 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.10.005>
31. Iravanian, S., & Dudley, S. C., Jr (2008). The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart rhythm*, 5(6 Suppl), S12–S17. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.02.025>

32. Ames, M. K., Atkins, C. E., & Pitt, B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), 363–382. <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>
33. Kuwahara K. (2021). The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacology & therapeutics*, 227, 107863. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863>
34. Kerkelä, R., Ulvila, J., & Magga, J. (2015). Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*, 4(10), e002423. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002423>
35. Januzzi, J. L., Jr, Camargo, C. A., Anwaruddin, S., Baggish, A. L., Chen, A. A., Krauser, D. G., Tung, R., Cameron, R., Nagurney, J. T., Chae, C. U., Lloyd-Jones, D. M., Brown, D. F., Foran-Melanson, S., Sluss, P. M., Lee-Lewandrowski, E., & Lewandrowski, K. B. (2005). The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*, 95(8), 948–954. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.032>
36. Maalouf, R., & Bailey, S. (2016). A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart failure reviews*, 21(5), 567–578. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9544-9>
37. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
38. Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001063>
39. Taylor, C. J., Ordóñez-Mena, J. M., Lay-Flurrie, S. L., Goyder, C. R., Taylor, K. S., Jones, N. R., Roalfe, A. K., & Hobbs, F. R. (2022). Natriuretic peptide testing and heart failure diagnosis in primary care: diagnostic accuracy study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 73(726), e1–e8. <https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0278>
40. Update: Cardiac biomarkers and heart failure. American College of Cardiology. (n.d.-b). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/02/09/13/00/cardiac-biomarkers-and-heart->

Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(6), 659–666. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.007>

51. Grodin, J. L., Verbrugge, F. H., Ellis, S. G., Mullens, W., Testani, J. M., & Tang, W. H. (2016). Importance of Abnormal Chloride Homeostasis in Stable Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart failure*, 9(1), e002453. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002453>

52. Araiza-Garaygordobil, D., Gopar-Nieto, R., Martinez-Amezcuca, P., Cabello-López, A., Alanis-Estrada, G., Luna-Herbert, A., González-Pacheco, H., Paredes-Paucar, C. P., Sierra-Lara, M. D., Briseño-De la Cruz, J. L., Rodríguez-Zanella, H., Martínez-Rios, M. A., & Arias-Mendoza, A. (2020). A randomized controlled trial of lung ultrasound-guided therapy in heart failure (CLUSTER-HF study). *American heart journal*, 227, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.003>

53. Spinar, J., Spinarova, L., Malek, F., Ludka, O., Krejci, J., Ostadal, P., Vondrakova, D., Labr, K., Spinarova, M., Pavkova Goldbergova, M., Benesova, K., Jarkovsky, J., & Parenica, J. (2019). Prognostic value of NT-ProBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction - A report from FAR NHL prospective registry. *PloS one*, 14(3), e0214363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214363>

54. Januzzi, J. L., van Kimmenade, R., Lainchbury, J., Bayes-Genis, A., Ordonez-Llanos, J., Santalo-Bel, M., Pinto, Y. M., & Richards, M. (2005). NT-ProBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients. *European Heart Journal*, 27(3), 330–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631>

55. Castiglione, V., Aimò, A., Vergaro, G., Saccaro, L., Passino, C., & Emdin, M. (2022). Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart failure reviews*, 27(2), 625–643. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>

56. Cheraghi, M., Sadeghi, M., Sarrafzadegan, N., Pourmoghadas, A., & Ramezani, M. A. (2010). Prognostic Factors for Survival at 6-Month Follow-up of Hospitalized Patients with Decompensated Congestive Heart Failure. *ARYA atherosclerosis*, 6(3), 112–117.

57. Komajda, M., Carson, P. E., Hetzel, S., McKelvie, R., McMurray, J., Ptaszynska, A., Zile, M. R., DeMets, D., & Massie, B. M. (2011). Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, 4(1), 27–35. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.109.932996>

58. Chaves, W., Diaztagle, J., Sprockel, J., Hernández, J., Benavidez, J., Henao, D. C., Mejía, M. J., Vargas, V., Nubia E., Fuentes, C., Alba, M., Carvajal, R., & Contento, F. (2014). Factores asociados a mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada. *Acta Medica Colombiana*, 39(4), 314-320. Recuperado em 14 de julho de 2023, de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000400003&lng=pt&tlng=

59. Seo, M., Watanabe, T., Yamada, T., Yano, M., Hayashi, T., Nakagawa, A., Nakagawa, Y., Tamaki, S., Yasumura, Y., Sotomi, Y., Hikoso, S., Nakatani, D., Fukunami, M., Sakata, Y., & Osaka CardioVascular Conference (OCVC)-Heart Failure investigators (2022). Prognostic significance of serum chloride level in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC heart failure*, 9(2), 1444–1453. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13840>
60. Tsujimoto, T., & Kajio, H. (2018). Low diastolic blood pressure and adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *International journal of cardiology*, 263, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.031>
61. McEvoy, J. W., Chen, Y., Rawlings, A., Hoogeveen, R. C., Ballantyne, C. M., Blumenthal, R. S., Coresh, J., & Selvin, E. (2016). Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(16), 1713–1722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.754>



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la Excelencia

Ciudad de México, a 07 de agosto 2023

Dr. Gerhard Heinze Martin
Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Protocolo de Investigación titulado: **RELACIÓN NT-PROBNP/CLORO COMO PREDICTOR DE DESENLACES CARDIOVASCULARES ADVERSOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA**, presentado por el Dr. Victor José Leal Alcántara, Médico Residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CRSF/mmhm

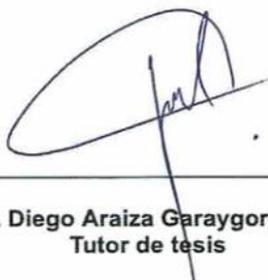
Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
Tel:(55) 5573-2911 www.cardiologia.org.mx



RELACIÓN NT-PROBNP/CLORO COMO PREDICTOR DE DESENLACES
CARDIOVASCULARES ADVERSOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
DESCOMPENSADA



Dr. Carlos Rafael Sierra Fenández
Director de Enseñanza



Dr. Diego Araiza Garaygordobil
Tutor de tesis



Dr. Víctor José Leal Alcántara
Autor de tesis