

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia



Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina (3139)

**Utilidad de la determinación aislada de sodio urinario
en el seguimiento de pacientes ambulatorios con
insuficiencia cardiaca congestiva**

Tesis doctoral

Presentada por:

Miguel Lorenzo Hernández

Graduado en Medicina por la Universitat de València

Dirigida por:

Dr. Julio Núñez Villota

Dr. Juan Sanchis Forés

Tutor:

Dr. Julio Núñez Villota

Valencia, enero 2025

INFORME DIRECTORS/AS, TUTOR/A PER A DIPÒSIT DE TESI

Director (es) / Codirector (es):

- 1.- Cognoms, Nom. Nuñez Villota, Julio. N.I.F: 1702071F, Departament/Institut: Medicina Centre: Universitat de València
- 2.- Cognoms, Nom. Sanchis Forés, Juan N.I.F: 73941269H, Departament/Institut: Medicina Centre: Universitat de València

Tutor o tutora (si pertoca)

Cognoms, Nom. Nuñez Villota, Julio. N.I.F: 1702071F, Departament/Institut: Medicina Centre: Universitat de València

Com a director (a) /codirector (a), tutor(a) de la tesi doctoral **“Utilidad de la determinación aislada de sodio urinario en el seguimiento de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca congestiva”**.

de D/D^a Miguel Lorenzo Hernández,

estudiant del programa de doctorat **3139 Medicina** (RD99/2011), de la Universitat de València, emeten informe FAVORABLE per a la realització del dipòsit i defensa de la tesi doctoral.

Data: Valencia, 27 enero 2025

Signat: Dr. Julio Núñez

JULIO EDUARDO
NUÑEZ VILLOTA
- DNI 21702071F
Firmado digitalmente por JULIO EDUARDO NUÑEZ VILLOTA - DNI 21702071F
Fecha: 2025.01.27 10:20:57 +01'00'

Director/a

Signat: Dr. Juan Sanchis

JUAN|
SANCHI|
S|FORES
Firmado digitalmente por JUAN|SANCHIS|FORES
Fecha: 2025.01.27 10:27:45 +01'00'

Director/a

Signat: Dr. Julio Núñez

JULIO EDUARDO NUÑEZ
VILLOTA - DNI 21702071F
Firmado digitalmente por JULIO EDUARDO NUÑEZ VILLOTA - DNI 21702071F
Fecha: 2025.01.27 10:21:14 +01'00'

Tutor/a

**ESCOLA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

*Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/doctoratmedicina*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis directores, el Dr. Julio Núñez y el Dr. Juan Sanchis, por la ayuda brindada en la realización de este trabajo. A Julio, por su confianza y por ser las “pilas” cuando las mías se agotan.

A mis padres por haberme dado su cariño y la educación para llegar a ser Médico.

A Víctor, por ser el eje.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDO

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	13
ÍNDICE DE TABLAS.....	16
ÍNDICE DE FIGURAS.....	17
1. INTRODUCCION	21
1.1. Situación actual de la insuficiencia cardiaca en nuestro medio	23
1.1.1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca.....	23
1.1.2. Organización asistencial y papel de las unidades de Insuficiencia Cardiaca.	25
1.1.3. Cronobiología de la insuficiencia cardiaca	25
1.2. La congestión en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.....	28
1.2.1. Importancia de la congestión.	28
1.2.2. Evaluación de la congestión. Limitaciones de los métodos actuales.	29
1.2.2.1. <i>Evaluación de la congestión intravascular</i>	32
1.2.2.2. <i>Evaluación de la congestión intersticial</i>	34
1.2.3. Monitorización de la respuesta al tratamiento de la congestión. Limitaciones de las herramientas actuales	38
1.3. Fisiología del sodio en insuficiencia cardiaca	40
1.3.1. Homeostasis del sodio	40
1.3.2. Papel del sodio en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.....	51
1.3.3. Impacto del tratamiento diurético en el sodio urinario.....	53
1.3.3.1. <i>Diuréticos proximales</i>	53
1.3.3.2. <i>Diuréticos de asa</i>	54
1.3.3.3. <i>Diuréticos del túbulo distal</i>	55
1.3.3.4. <i>Diuréticos sobre el túbulo colector</i>	57
1.3.4. Sodio urinario y resistencia diurética.....	59
1.4. Utilidad del sodio urinario en insuficiencia cardiaca	66
1.4.1. Medición del sodio urinario.....	66
1.4.2. Valores de normalidad de sodio urinario.....	68

1.4.3. Utilidad del sodio urinario en insuficiencia cardiaca aguda.....	69
1.4.3.1. Sodio urinario en orina de 24 horas o de 6 horas.....	69
1.4.3.2. Determinación puntual de sodio urinario.....	70
1.4.4. Sodio urinario en insuficiencia cardiaca crónica	81
2. HIPÓTESIS	91
3. OBJETIVOS	95
4. METODOLOGÍA	99
4.1. Diseño del estudio	101
4.2. Población a estudio	102
4.3. Marco ético	105
4.4. Medidas y colección de datos.....	106
4.5. Seguimiento y criterios de valoración	110
4.5.1. Análisis muestra basal de sodio urinario	110
4.5.2. Análisis longitudinal de sodio urinario.....	111
4.6. Análisis estadístico	112
4.6.1. Análisis muestra basal de sodio urinario	112
4.6.2. Análisis longitudinal de sodio urinario.....	114
5. RESULTADOS	117
5.1. Características basales de la población	119
5.2. Papel de la determinación basal de sodio urinario	124
5.2.1. Características basales en función de sodio urinario basal.....	124
5.2.2. Seguimiento de eventos adversos	130
5.2.3. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad total	131
5.2.3.1. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad en la totalidad del seguimiento	131
5.2.3.2. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad a 1 año.....	132
5.2.4. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad cardiovascular	135
5.2.5. Sodio urinario basal y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca.	136

5.2.6. Sodio urinario basal y riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca	138
5.2.6.1. Sodio urinario basal y riesgo total de eventos de descompensación de insuficiencia cardiaca.....	138
5.2.6.2. Sodio urinario basal y tiempo hasta el primer evento de descompensación por insuficiencia cardiaca	140
5.2.7. Análisis de subgrupos.....	141
5.3. Análisis longitudinal de determinaciones seriadas de sodio urinario	145
5.3.1. Seguimiento de eventos adversos	145
5.3.2. Trayectoria longitudinal de sodio urinario	145
5.3.3. Sodio urinario longitudinal y riesgo de mortalidad	147
5.3.4. Sodio urinario longitudinal y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca	149
5.3.5. Efecto tiempo-dependiente entre sodio urinario y ambos eventos	150
6. DISCUSIÓN.....	153
6.1. Análisis resultados	155
6.2. Contextualización.....	158
6.3. Implicaciones clínicas	160
6.4. Fortalezas del estudio	163
6.5. Limitaciones del estudio.....	165
6.6. Direcciones futuras y lagunas en la evidencia	167
6.6.1. Direcciones futuras	167
6.6.2. Lagunas en la evidencia	169
7. CONCLUSIONES.....	173
8. BIBLIOGRAFÍA	177

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

$^{23}\text{Na}^+\text{RM}$: resonancia magnética de $^{23}\text{Na}^+$

ADH: hormona antidiurética

ADM: adrenomedulina

AIC: Criterios de Información de Akaike

AQP: acuaporina

ARM: antagonistas del receptor mineralcorticoide

ATII: angiotensina II

ATP: adenosín trifosfato

BIC: Criterios de Información Bayesiano

BNP: péptido natriurético tipo B

CA 125: antígeno carbohidrato 125

Ca^{2+} : calcio

Cl^- : cloro

$\text{Cl}^- \text{U}$: cloro urinario

Cr: creatinina

CV: cardiovascular

DMP: diferencia media ponderada

e' : velocidad tisular diastólica temprana

ENaC: canales epiteliales de sodio

ERC: enfermedad renal crónica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FurosemidaU: furosemida urinaria

GAGs: glucosaminglicanos

H^+ : hidrógeno

HCO_3^- : bicarbonato

HR: razón de riesgo

IC-FEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
IC: insuficiencia cardiaca
IC95%: intervalo de confianza al 95%
ICA: insuficiencia cardiaca aguda
IRR: razón de tasas de incidencia
iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
K⁺: potasio
K⁺U: potasio urinario
Log: logaritmo
Na⁺: sodio
Na⁺U: sodio urinario
NCC: cotransportador sodio-cloro
NCX1: intercambiador sodio-calcio
NHE3: intercambiador sodio/hidrógeno
NKCC2: cotransportador sodio-potasio-cloro
NO: óxido nítrico
NT-proBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B
NYHA: New York Heart Association
OR: razón de probabilidad
PN: péptidos natriuréticos
Q-Na⁺U: cuartiles de sodio urinario
Q: cuartil
SGLT1: cotransportador de sodio-glucosa tipo 1
SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
SNS: sistema nervioso simpático
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
ST2s: supresor de la tumoregenicidad 2 soluble
TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo
TCD: túbulo contorneado distal

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

TRPV5: canales de calcio

VExUS: Venous Excess Ultrasound Score

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales estudios sobre la utilidad del sodio urinario	84
Tabla 2. Características basales del total de la muestra	119
Tabla 3. Características basales según cuartiles de sodio urinario	125
Tabla 4. Estimadores de riesgo en función de los cuartiles de sodio urinario en los modelos multivariantes.....	134
Tabla 5. Estimaciones de riesgo según diferentes transformaciones del modelo de sodio urinario	149

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca.....	24
Figura 2. Línea temporal de la insuficiencia cardiaca	27
Figura 3. Clasificación de la congestión	29
Figura 4. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca y principales mecanismos fisiopatológicos que representan	30
Figura 5. Evaluación de la congestión intravascular y tisular.....	31
Figura 6. Modelo VExUS	33
Figura 7. Patrones de congestión en ecografía pulmonar	35
Figura 8. Vías aferentes para la regulación del metabolismo del sodio.	41
Figura 9. Estructura básica de la nefrona	42
Figura 10. Porcentajes de reabsorción de sodio en distintos segmentos de la nefrona.	43
Figura 11. Reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal.....	45
Figura 12. Reabsorción de sodio en la porción gruesa ascendente de asa de Henle. .	46
Figura 13. Reabsorción de sodio en la porción proximal y distal del túbulo contorneado distal.	47
Figura 14. Reabsorción de sodio en el túbulo colector	48
Figura 15. Sistema renina-angiotensina-aldosterona	49
Figura 16. Acción de distintos diuréticos en diferentes puntos de la nefrona.....	59
Figura 17. Mecanismos de resistencia diurética.....	65
Figura 18. Funcionamiento de potenciometría	67
Figura 19. Algoritmo propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología para la titulación de los diuréticos de asa en Insuficiencia Cardiaca Aguda.....	79
Figura 20. Diagrama de flujo del tamaño muestral del estudio.....	104
Figura 21. Gráfico de Kaplan-Meier para mortalidad por todas las causas en función del cuartil de sodio urinario durante todo el seguimiento.	131

Figura 22. Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de mortalidad por todas las causas durante el seguimiento.....	132
Figura 23. Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de mortalidad por todas las causas durante el seguimiento a 1 año.	133
Figura 24. Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de mortalidad cardiovascular durante el total del seguimiento.	135
Figura 25. Tasa de incidencia cruda de hospitalización por insuficiencia cardiaca en cada cuartil de sodio urinario.....	136
Figura 26. Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.	137
Figura 27. Tasa de incidencia cruda de descompensación de insuficiencia cardiaca en cada cuartil de sodio urinario.....	138
Figura 28. Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.	139
Figura 29. Gráfico de Kaplan-Meier para descompensación de insuficiencia cardiaca en función del cuartil de sodio urinario durante el primer año de seguimiento.....	140
Figura 30. Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de descompensación por insuficiencia cardiaca durante el primer año de seguimiento (tiempo hasta primer evento).	141
Figura 31. Análisis de subgrupos según el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca para sodio urinario ≤ 50 mmol/L.....	143
Figura 32. Análisis de subgrupos según el riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca para sodio urinario ≤ 50 mmol/L.....	144
Figura 33. Trayectoria de los niveles de sodio urinario en muestra puntual de orina durante el seguimiento	146
Figura 34. Trayectoria observada individual de sodio urinario estratificada en función del estado vital en el seguimiento.....	147
Figura 35. Efecto dependiente del tiempo del sodio urinario sobre la mortalidad por todas las causas.....	151

Figura 36. Efecto dependiente del tiempo del sodio urinario sobre el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca	152
---	-----

1. INTRODUCCION

1.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN NUESTRO MEDIO

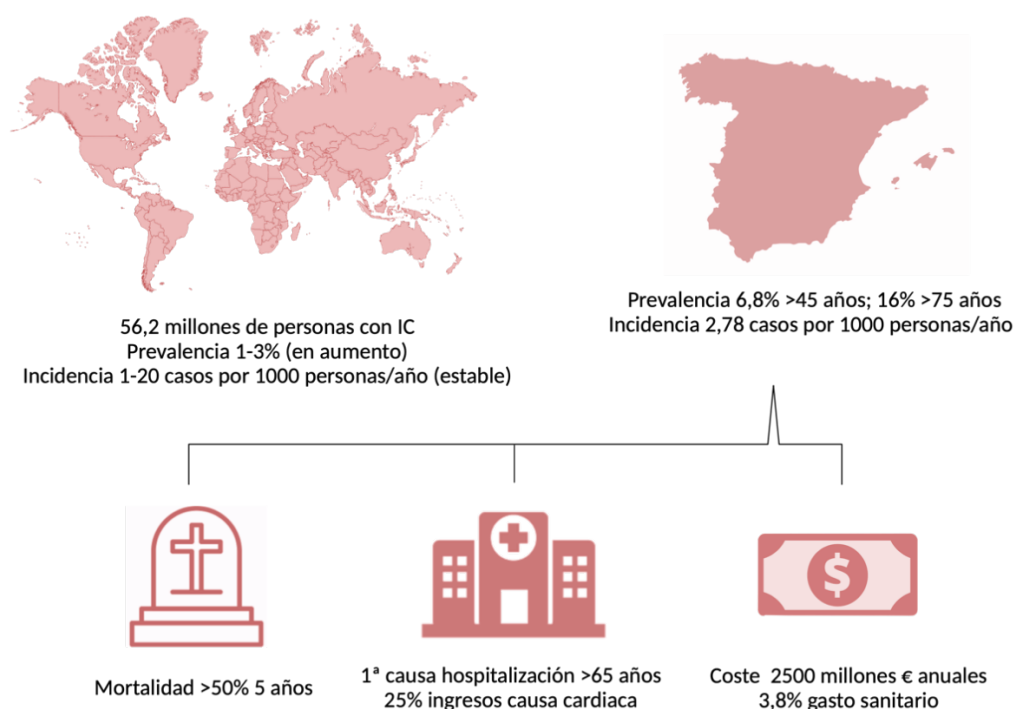
1.1.1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad altamente frecuente, lo que supone un problema importante de salud pública¹. Según los últimos datos disponibles, se estima que a nivel global 56,2 millones de personas (intervalo de confianza 95% [IC95%] 46,4-67,8) viven con IC¹, lo cual constituye una prevalencia aproximada del 1-3%^{1,2}. En general esta prevalencia va en aumento, habiendo experimentado un incremento de un 29,4% (IC95% 27,5-34,2) entre 2010 y 2019¹, principalmente secundaria a un aumento de los casos de IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp)². Las causas de este incremento son múltiples y podría estar explicado por el aumento en la esperanza de vida³ y una disminución en la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares⁴; y por otro lado por el aumento de los factores de riesgo de IC como hipertensión, diabetes y obesidad⁵, los avances en el diagnóstico y una mayor concienciación en los profesionales sanitarios⁶. En cuanto a la incidencia global, aproximadamente de 1-20 casos por 1000 personas/año, ésta se mantiene estable con una leve tendencia a la reducción sobre todo a expensas de una reducción de IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr)².

Las cifras son variables entre distintos países, siendo España actualmente uno de los que presenta mayor prevalencia de la enfermedad a nivel mundial, la cual varía entre distintos estudios pero que alcanza hasta el 6,8% en personas mayores de 45 años y el 16% en mayores de 75 años⁷. En concreto, en el último estudio poblacional llevado a cabo en 1.189.003 pacientes en el periodo 2017-2019 la prevalencia de IC en España se ha estimado en 1,89%⁸, siendo inferior a la reportada en estudios no poblacionales, y una incidencia de 2,78 casos nuevos por cada 1000 sujetos/año⁸, cifras que se mantienen estables en este periodo.

Figura 1.

Epidemiología de la insuficiencia cardiaca



Nota. IC: insuficiencia cardiaca.

Pese a los avances terapéuticos, el pronóstico de la IC es malo, especialmente en los pacientes con edad avanzada. En nuestro país la mortalidad supera el 50% a los 5 años^{2,9} y estos pacientes presentan alto riesgo de ingresos recurrentes que implican un deterioro en la calidad de vida. La IC es considerada la principal causa de hospitalización en pacientes de más de 65 años, representando un 25% de todos los ingresos por enfermedades cardíacas en España¹⁰ y esta tasa se ha incrementado de forma significativa en la última década¹¹, lo cual supone un importante gasto sanitario. El coste de la IC se estima en 2500 millones de euros anuales, lo que supone el 3,8% del gasto sanitario global y de los cuales un 70% derivan de costes directos de hospitalización². Es por ello que resulta clave un manejo integral de este tipo de pacientes que implique a distintos profesionales y que permita un diagnóstico y

tratamiento adecuados y de forma precoz para evitar esta tasa tan elevada de ingresos^{12,13}.

1.1.2. Organización asistencial y papel de las unidades de Insuficiencia Cardíaca

Dada la alta carga asistencial que supone, desde hace ya varios años se han desarrollado en distintos hospitales de nuestro país unidades de IC como un recurso asistencial para organizar la atención de estos pacientes, sistematizar los procesos diagnósticos y terapéuticos y mejorar así el pronóstico y calidad de vida de los pacientes¹⁴. Los beneficios de estas unidades son notables en distintos estudios en la bibliografía. Se ha demostrado que disminuyen el número de visitas a Urgencias, los ingresos hospitalarios y aumentan la supervivencia^{15–24}. Para establecer cuáles son los requisitos de una Unidad de IC, la Sociedad Española de Cardiología ha establecido dentro del proyecto SEC-Excelente los estándares necesarios para certificar que las unidades de cada centro cumplen con unos requisitos de calidad mínimos; así como ayudar a clasificar la tipología de Unidad de IC, dada la variabilidad de recursos y el área asistencial de cada tipo de hospital^{14,25}.

1.1.3. Cronobiología de la insuficiencia cardíaca

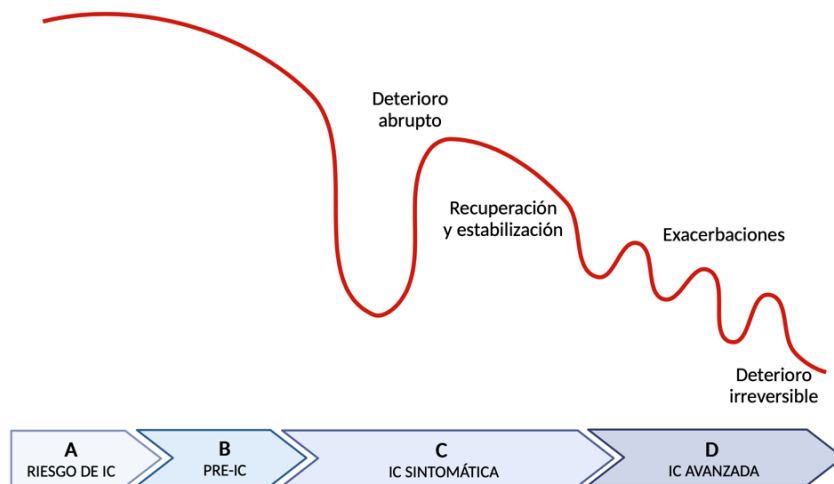
Respecto a su evolución temporal, la IC puede clasificarse como crónica o IC aguda (ICA), que consiste en la aparición rápida o empeoramiento de los síntomas y signos de IC y requiere una atención urgente²⁶. Puede corresponder a un ICA de nueva aparición o a una exacerbación de un paciente con IC previa. En muchos casos la IC permanece sin diagnosticar hasta el desarrollo del primer episodio de descompensación²⁷.

Las nuevas guías de la American College of Cardiology, la American Heart Association y la Heart Failure Society of America han revisado las etapas de la IC considerando 4 estadios²⁸. El estadio A (“en riesgo de IC”) serían los pacientes con factores de riesgo sobre los cuales sería crucial intervenir para prevenir el desarrollo de IC. El estadio B (“pre-IC”) lo determinan la presencia de anomalías cardíacas estructurales, pero en ausencia de síntomas. El estadio C (“IC sintomática”) sería la presencia de signos y síntomas establecidos de IC y por último el estadio D (“IC avanzada”) hace referencia a la presencia de síntomas graves que interfieren con la vida diaria y producen múltiples descompensaciones a pesar de un tratamiento optimizado²⁸.

El riesgo de reingreso tras una hospitalización sigue lo que se denomina un patrón trifásico, constituido por un pico precoz, con un riesgo máximo los primeros 2 meses tras el ingreso, y un pico tardío unidos por un periodo de meseta que es variable y puede durar incluso años^{29,30}. De hecho, la historia natural de la enfermedad se caracteriza por múltiples descompensaciones agudas las cuales se asocian a un deterioro tanto de la funcionalidad cardíaca como de la calidad de vida que no se restablece por completo a pesar de superar dicho episodio³¹. A medida que se va reduciendo esta capacidad de recuperación, los episodios de descompensación van sucediendo con un menor intervalo de tiempo y tardan más en resolverse²⁷. Existe un perfil de paciente denominado como “ingresador frecuente” que se refiere a pacientes que presentan 2 ingresos por ICA en el primer año tras el primer ingreso³². Este grupo corresponde al 25% de los pacientes y presenta un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas. Es por ello crucial identificar la evolución individual de cada paciente para anticiparse a una posible descompensación.

Figura 2.

Línea temporal de la insuficiencia cardiaca.



Nota. Adaptado de "Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions (p.419), por Greene, 2023, *Journal of the American College of Cardiology*, 81(4). IC: insuficiencia cardiaca

1.2. LA CONGESTIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

1.2.1. Importancia de la congestión.

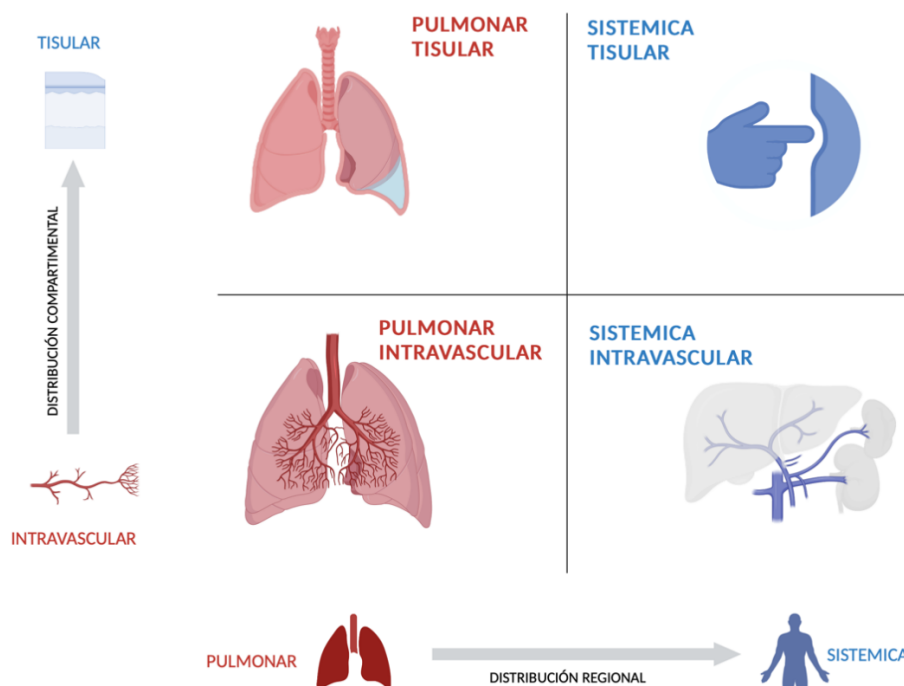
Según los datos disponibles, el 80% de las descompensaciones de IC se deben a empeoramiento o aparición de congestión³³. La congestión se define como el acúmulo de líquido en los compartimentos intravascular y extravascular como resultado del aumento en las presiones de llenado cardíacas³³. Este concepto es realmente importante porque implica que la congestión no siempre va a estar asociada a un exceso de volumen, sino que puede ser secundaria a un aumento en la presión venosa central debido a la redistribución del compartimento sanguíneo venoso^{34,35}. La sobrecarga hídrica depende sobre todo del desequilibrio entre las presiones hidrostáticas y oncóticas del compartimento intravascular y el intersticial que resulta en una avidéz de sodio (Na^+) y agua a nivel renal³⁶. La redistribución vascular, por otro lado, surge sobre todo por un aumento en el tono venoso, lo cual produciría una rápida movilización del líquido desde un reservorio venoso hacia la circulación central cardiopulmonar³⁷. La mayor parte de la sangre circulante se distribuye en el compartimento venoso, en el que podemos diferenciar un “volumen no estresado” (el 70% del total) que constituiría el remanente sanguíneo que se encuentra estacionario en el sistema venoso y que en cierto punto puede ser reclutado a la circulación central cuando sea necesario³⁶. Por otro lado, el “volumen estresado” (el 30% restante) es aquel que determina la precarga mediante el retorno venoso³⁸.

Ambos procesos (redistribución vascular y sobrecarga hidrosalina) suelen coexistir, pero el conocimiento del mecanismo fisiopatológico predominante y el desarrollo de herramientas diagnósticas para identificarlo son de gran interés ya que podría influir en el tratamiento más adecuado³⁹. Aquellos pacientes que presentan un predominio de aumento de las presiones de llenado se beneficiarían más de uso de vasodilatadores, mientras que en aquellos con predominio de sobrecarga hídrica la base del tratamiento son los diuréticos³⁵.

Por tanto, en contra de la visión histórica de la sobrecarga hídrica como un mecanismo unicompartimental, la evidencia reciente aboga a favor de una clasificación de ésta en función de la distribución regional (sistémica vs. pulmonar) o compartimental (intravascular vs. extravascular)⁴⁰.

Figura 3.

Clasificación de la congestión.



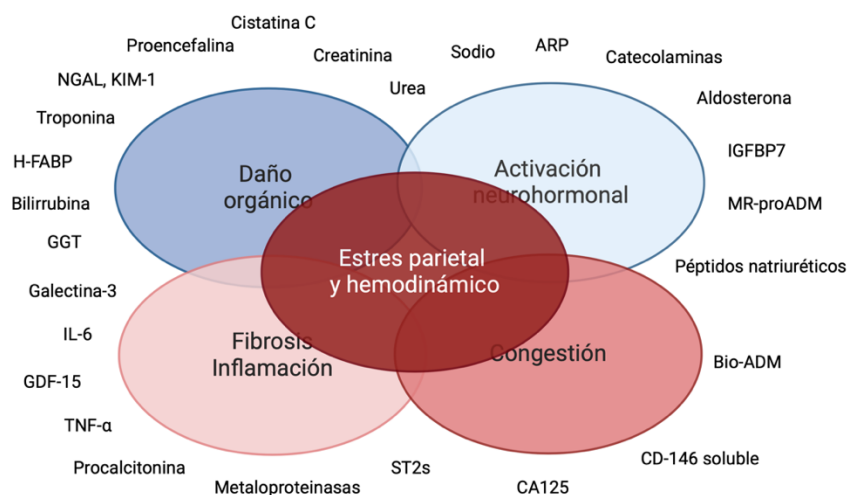
1.2.2. Evaluación de la congestión. Limitaciones de los métodos actuales.

Tradicionalmente la congestión se ha evaluado mediante datos clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores⁴¹. La Organización Mundial de la Salud define un biomarcador como una sustancia, estructura o proceso que puede ser medido en el cuerpo humano, o bien alguno de sus productos, siendo capaz de influenciar o predecir la incidencia de una enfermedad o evento⁴². Para que un biomarcador sea útil clínicamente debería de cumplir una serie de condiciones:

- Su valor debe ser preciso en su medición y reproducible⁴³.
- Debe estar relacionado con procesos fisiopatológicos clave en la enfermedad⁴³.
- Debe aportar información superior a la evaluación clínica estándar⁴³.
- Debe influir en la toma de decisiones y manejo clínico de los pacientes⁴³.
- Debe tener un coste razonable, ya que un coste demasiado elevado evitaría que su uso se generalice en la práctica clínica⁴³.

Figura 4.

Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca y principales mecanismos fisiopatológicos que representan



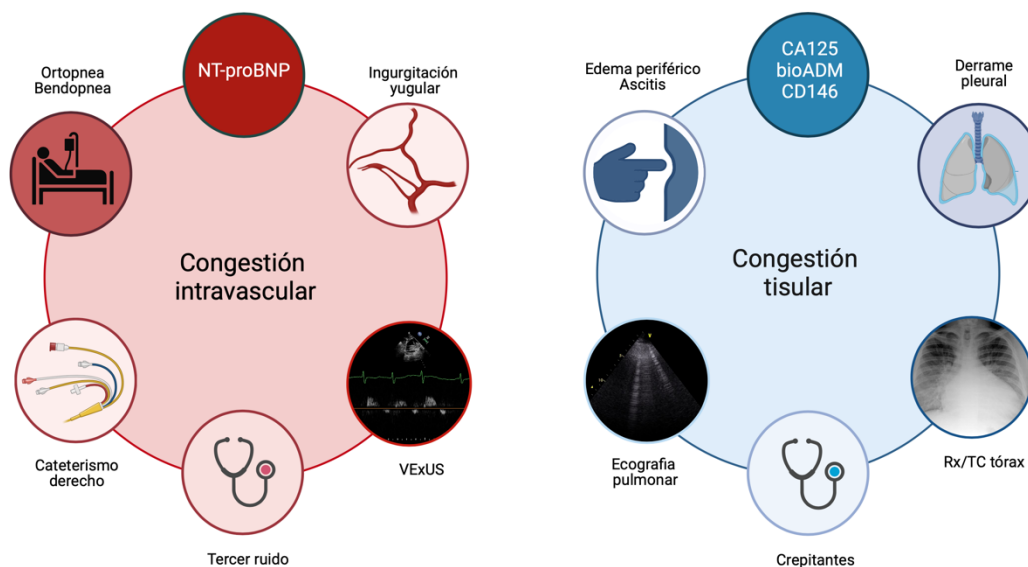
Nota. Adaptado de *Insuficiencia Cardiaca* (p.161), por J. Nuñez, Educació Materials. Universitat de València. ARP: actividad de la renina plasmática; bio-ADM: adrenomedulina bioactiva; CA 125: antígeno carbohidrato 125; GDF-15: factor de diferenciación del crecimiento 15; H-FABP: proteína ligadora de ácidos grasos específica del corazón; IC: insuficiencia cardiaca; IGFBP7: proteína de unión al factor de crecimiento insulínico tipo 7; IL-6: interleucina 6; KIM-1: molécula de daño renal 1; MR-proADM: región media de la proadrenomedulina; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinada del neutrófilo; PCT: procalcitonina; sST2: supresor de la tumoregenicidad 2 soluble; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

El estudio de biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico o manejo de pacientes con IC ha sido muy extenso en las últimas décadas, relacionados con distintos procesos fisiopatológicos^{43,44}. De todos ellos, solo unos pocos son de utilidad práctica en la evaluación de la congestión⁴⁴.

Sin embargo, todos estos métodos tienen importantes limitaciones por lo que actualmente se aboga por una evaluación multimodal que incluya una combinación de todos ellos^{45,46}.

Figura 5.

Evaluación de la congestión intravascular y tisular.



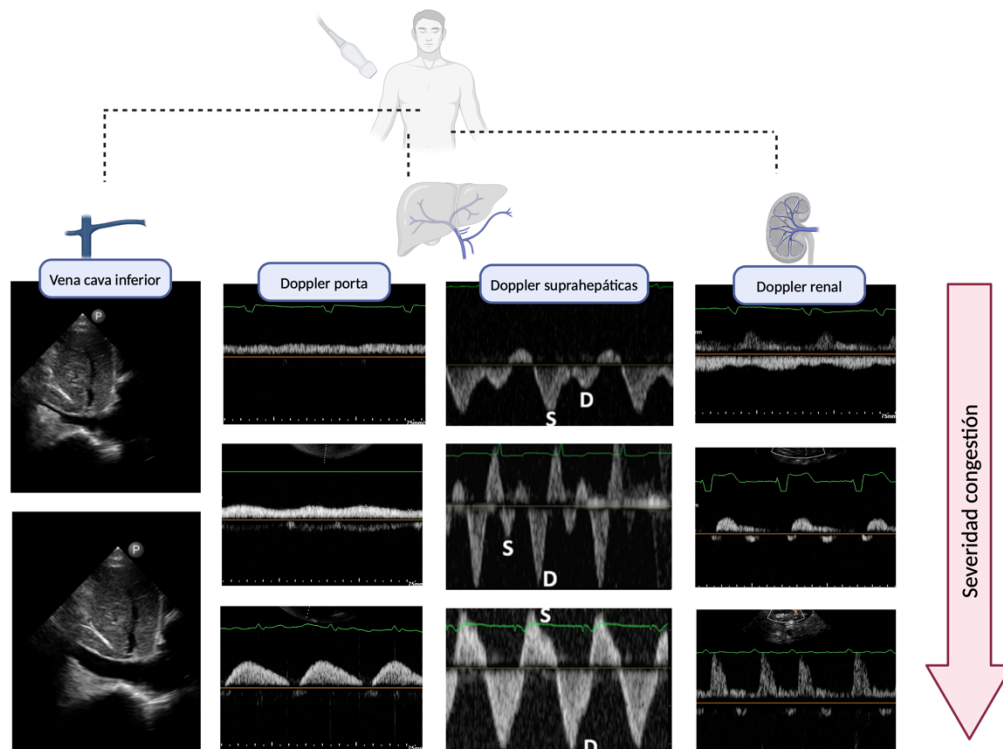
Nota. Adaptado de “Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica”, por R. de De la Espriella, 2022, *Nefrología*, 42(2). bioADM: bioadrenomedulina; CA 125: antígeno carbihidrato 125; NT-proBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; Rx: radiografía; TC: tomografía computerizada; VExUS: Venous Excess Ultrasound Score.

1.2.2.1. Evaluación de la congestión intravascular

Los signos y síntomas como la ingurgitación yugular, la ortopnea y la bendopnea (disnea al inclinar el tronco hacia adelante, como al realizar el mecanismo de atarse los cordones de los zapatos) presentan por lo general una sensibilidad alta y una buena correlación con la medición invasiva de presiones⁴⁶⁻⁴⁸. Sin embargo, su especificidad es escasa y pueden estar influenciadas por el hábito corporal del paciente^{46,49}.

Con respecto a las técnicas de imagen, la ecografía venosa ha surgido como una herramienta útil y no invasiva utilizando la medida de la vena cava inferior en combinación con la interpretación de las ondas venosas mediante Doppler en la vena porta, las venas suprahepáticas y las venas intrarenales^{41,50}. Esto es lo que se conoce como VExUS, siglas provenientes del inglés *Venous Excess Ultrasound Score* y se establecen varios patrones (A-E) según los parámetros alterados^{51,52}. El Doppler de la vena porta se considera moderadamente alterado cuando se observaba una variación en la velocidad máxima con el ciclo cardiaco entre 30-50% y gravemente alterado si ésta es >50%. El Doppler de venas suprahepáticas se considera moderadamente alterado cuando el componente de la onda sistólica es de menor magnitud que el componente de la onda diastólica; y gravemente alterada cuando el componente sistólico está invertido. Por último, el Doppler de las venas inter-lobulares renales está moderadamente alterado cuando existe una discontinuidad entre la fase sistólica y diastólica (patrón bifásico) y se considera gravemente alterado si solo se aprecia la fase diastólica durante el ciclo cardiaco (patrón monofásico). Un mayor estadio implica una mayor gravedad de congestión y, en un estudio reciente, un mayor VExUS se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda⁵².

Figura 6.
Modelo VExUS.



Nota. Elaboración propia a partir de casos reales. Imágenes de Doppler de venas suprahepáticas obtenidas de “Quantifying systemic congestion with point-of-care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system” por Beaubien-Souligny, 2020, *Ultrasound J.* 12(16). VExUS: Venous Excess Ultrasound Score

Los biomarcadores tradicionalmente disponibles han sido los péptidos natriuréticos (PN). Varios estudios han correlacionado el péptido natriurético tipo B (BNP) y la porción N-terminal del propéptido equivalente (NT-proBNP) con presiones de llenado ventricular izquierdo así como presión venosa central elevadas^{53,54}. Esto es debido a que el principal desencadenante para la síntesis de estos compuestos es el estrés mecánico sobre las paredes cardíacas⁵⁵. La concentración de ambos péptidos aumenta progresivamente a medida que progresa la IC y de forma muy marcada en caso de descompensación aguda⁵⁶. A pesar de que dichos biomarcadores han sido ampliamente utilizados con fines diagnósticos y pronósticos, tienen sus propias

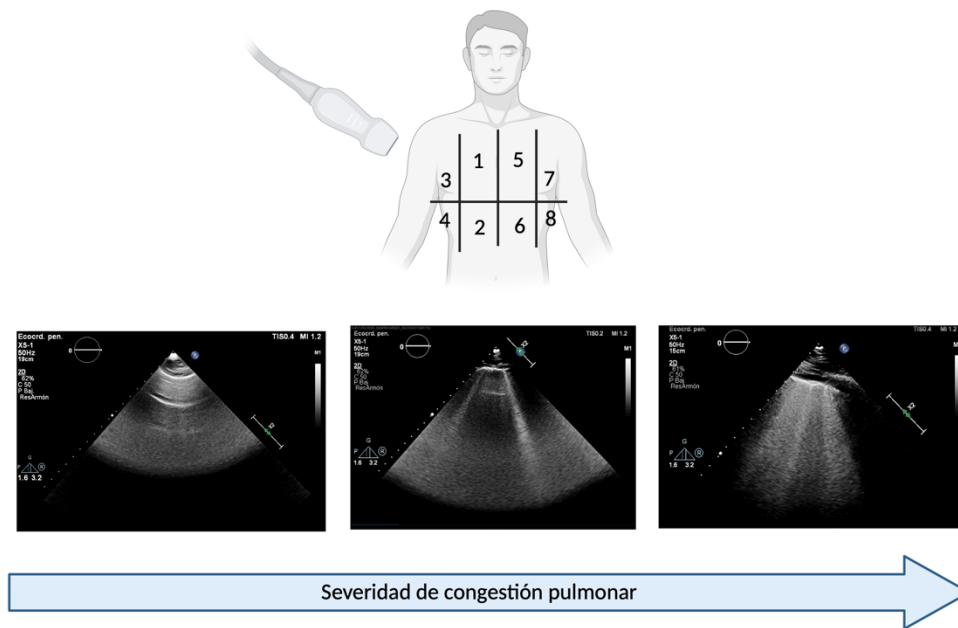
limitaciones para valorar correctamente la congestión⁵⁷. Por un lado, y debido al origen de estos, su valor varía según el fenotipo predominante del paciente⁵⁸. Aquellos con disfunción izquierda importante y presiones de llenado elevadas tendrán niveles más altos, mientras que aquellos pacientes con IC-FEp, disfunción derecha aislada o valvulopatías pueden tener valores más bajos o incluso cerca de la normalidad^{59,60}. Además, sus valores son muy susceptibles de ser modificados por distintas variables no hemodinámicas como la edad⁶¹, el peso⁶² o el filtrado glomerular⁶³. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) concomitante, los valores de PN se elevan significativamente sin necesariamente reflejar elevación de presiones de llenado⁶³.

El cateterismo derecho sería el método más específico para evaluar la congestión intravascular⁶⁴. No obstante, se trata de una técnica invasiva y costosa por lo que no es aplicable a la práctica clínica diaria.

1.2.2.2. Evaluación de la congestión intersticial

La mayoría de signos y síntomas para evaluar la congestión intersticial (crepitantes, edema periférico, derrame pleural, ascitis) carecen de sensibilidad y especificidad para identificar de forma correcta la congestión de forma aislada⁴⁶.

La ecografía pulmonar es una herramienta muy útil para evaluar la congestión intersticial a nivel pulmonar mediante la identificación de las llamadas líneas B, artefactos de reverberación producidos por el líquido intersticial^{41,65}. En un paciente con disnea, la presencia de ≥ 3 líneas B en al menos 2 zonas por hemitórax (en un modelo de 6-8 zonas evaluadas) identifica al sujeto con IC con mayor sensibilidad y especificidad que la auscultación y la radiografía de tórax⁶⁶.

Figura 7.*Patrones de congestión en ecografía pulmonar.**Nota.* Elaboración propia a partir de casos reales.

En cuanto a biomarcadores, el antígeno carbohidrato 125 (CA 125), es una compleja glicoproteína de alto peso molecular, sintetizada por las células del epitelio celómico, en lugares como el pericardio, la pleura o el peritoneo⁶⁷. A pesar de que ha sido tradicionalmente utilizado para la monitorización del cáncer de ovario⁶⁸, se encuentran niveles plasmáticos elevados hasta en dos tercios de los pacientes con ICA^{69,70}. Aunque los mecanismos exactos que conducen a la hiperproducción de CA 125 continúan siendo desconocidos, la mayoría de las teorías apuntan hacia el aumento de las presiones hidrostáticas y la inflamación como mecanismos cruciales⁷¹. La evidencia reciente apoya la asociación entre los niveles plasmáticos de CA 125 con la congestión tisular, derrame de serosas y en general con datos de IC derecha^{72,73}. El CA 125 tiene la ventaja de ser un biomarcador ampliamente disponible y su determinación no es costosa. Además, sus valores no se influyen de forma significativa por la edad o la función renal, a diferencia de los PN⁷⁴. En los últimos años, el CA 125 ha surgido además como un biomarcador pronóstico muy útil en pacientes con ICA. Valores

elevados de esta glicoproteína han demostrado ser predictores tanto de mayor mortalidad como de hospitalización por IC de forma independiente y adicional a otros biomarcadores como el NT-proBNP⁷⁵⁻⁷⁸. Del mismo modo, su trayectoria longitudinal es de gran utilidad en la monitorización del curso de la enfermedad y la titulación del tratamiento diurético durante la hospitalización y los primeros meses tras el alta⁷⁹⁻⁸². Para una correcta interpretación correcta de este marcador es importante conocer un dato clave de su fisiopatología. Por un lado, existe un espacio de tiempo desde el inicio de la congestión hasta la titulación al alza de la glicoproteína y esto hace que resulte valioso también en la interpretación de la cronología de la congestión, ya que los pacientes que presenten valores más elevados serán aquellos con una retención hídrica más lenta y progresiva. Por otro lado, presenta una vida media prolongada (5-12 días) por lo que no es útil como marcador precoz de respuesta al tratamiento descongestivo⁷¹.

El supresor de la tumoregenicidad 2 soluble (ST2s) o interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL-1) es un miembro de la familia de receptores de la interleucina 1 (IL-1)⁸³. En la IC hay un aumento de los niveles de ST2s que parece recaer sobre la liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de las células endoteliales vasculares y pulmonares en respuesta a la congestión e inflamación^{84,85}. Niveles más elevados de ST2s se han relacionado con remodelado ventricular, hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis^{86,87}. Estudios recientes han relacionado los niveles de ST2s con marcadores ecocardiográficos de IC derecha, así como con la medición invasiva de la presión venosa central^{88,89}. Igualmente se ha identificado como un marcador de resistencia diurética en pacientes con ICA y disfunción renal concomitante⁹⁰.

La adrenomedulina (ADM) es un péptido de 52 aminoácidos que difunde libremente a través de la barrera vascular y ejerce un efecto sobre las células endoteliales y del músculo vascular^{91,92}. Está involucrada en una amplia gama de procesos biológicos, ejerciendo su papel principal en el mantenimiento de la integridad vascular, barrera de permeabilidad y regulación del tono vascular, principalmente

mediante el aumento de los niveles intracelulares de adenosín monofosfato cíclico y la síntesis de óxido nítrico (NO)⁹¹. En situaciones caracterizadas por disfunción endotelial como IC o sepsis, el aumento de los niveles plasmáticos de bio-ADM puede interpretarse como un intento de limitar la fuga vascular, estabilizando la función de barrera endotelial⁹³. Una revisión de la literatura reciente sugiere que la bio-ADM se comporta como un biomarcador de congestión en IC⁹⁴. Por ejemplo, en pacientes ingresados por ICA los niveles de bio-ADM se han relacionado con la severidad de la congestión al ingreso y actúan como predictor de congestión persistente al día 7⁹⁵. En otras cohortes recientes la bio-ADM se ha relacionado con la presencia de edema, ortopnea, hepatomegalia y presión venosa yugular⁹⁴. Es por ello que se ha propuesto que la bio-ADM podría ser un biomarcador a caballo entre la congestión intravascular y la tisular⁹⁴.

El CD146 es una glicoproteína de 113 kDa que se expresa en las células endoteliales (principalmente en la unión endotelial), células musculares lisas y pericitos (células contráctiles que envuelven alrededor de las células endoteliales de todo el árbol vascular)^{96,97}. Esta glicoproteína media las funciones involucradas en la homeostasis de los vasos, como la permeabilidad, la angiogénesis, la estabilización y la cicatrización⁹⁸. Por ello el CD146 se sobreexpresa en situaciones asociadas con inflamación, el daño vascular y la disfunción endotelial, mecanismos fisiopatológicos presentes en ICA⁹⁸. Hasta la fecha existen distintos trabajos que relacionan el CD146 como marcador de congestión⁹⁹⁻¹⁰². Por ejemplo, se han reportado niveles más altos de CD146 en pacientes con edema periférico o vena cava dilatada que en aquellos sin signos de congestión^{100,101}. Además, el CD146 identificó a pacientes en hemodiálisis con sobrecarga hídrica independientemente de los valores de BNP¹⁰². En un estudio experimental, Arrigo y cols. demostraron que la aplicación de estrés pasivo por medio de un manguito de presión alrededor del brazo dominante indujo un aumento rápido y pronunciado de la concentración circulante de CD146 en el brazo congestionado, y no del NT-proBNP⁹⁹. Estos datos preliminares indican que CD146 es presumiblemente un biomarcador específico de congestión venosa⁹⁹.

1.2.3. Monitorización de la respuesta al tratamiento de la congestión.

Limitaciones de las herramientas actuales.

El tratamiento básico de la congestión consiste en el uso de diuréticos y para la monitorización de la respuesta a los mismos se utiliza la evolución del síntomas y signos de IC, la variación del peso corporal o la cuantificación de la diuresis¹⁰³. Sin embargo, estos métodos tienen sus limitaciones. Por un lado, las variaciones de síntomas y signos tienen un fuerte carácter subjetivo¹⁰⁴ y por otra la cuantificación del volumen de diuresis y el peso entraña reconocidas dificultades logísticas y la información aportada en muchos casos es imprecisa¹⁰⁵.

Varios autores han mostrado cómo la evolución de la trayectoria longitudinal del peso en pacientes con IC no es buen marcador del balance hídrico¹⁰⁵. Además, la IC se asocia en muchos casos con caquexia por lo que es difícil interpretar los cambios en el peso corporal de forma correcta¹⁰⁶. En los estudios realizados al respecto se ha objetivado que la pérdida de peso durante un ingreso por IC no se ha asociado con una mejoría en la morbilidad intra o extrahospitalaria tras el alta^{105,107}.

Por otro lado la cuantificación precisa de la diuresis requiere de sondaje urinario y es difícil de aplicar fuera del contexto de Urgencias u hospitalización, como durante una descompensación de IC tratada en una Unidad de IC¹⁰³.

Existe, por lo tanto, un interés creciente en identificar biomarcadores que sirvan de guía para identificar el estado de descongestión y que resulten útiles como guía de tratamiento. Para ello el biomarcador debe estar relacionado con la congestión, pero al mismo tiempo responder de forma apropiada a los cambios en el tratamiento⁴⁴. Por un lado, los PN responden sobre todo a aumento en las presiones de llenado, más que a la sobrecarga de volumen⁵³ y ninguno de los estudios de descongestión guiados por niveles de PN han demostrado mejoría en eventos mayores¹⁰⁸. Además, la variación en el tiempo del NT-proBNP no es lineal⁸⁰. En cuanto al CA 125, el ensayo clínico CHANCE-HF (Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure)⁸² evidenció que

el manejo tras un ingreso por ICA basada en la monitorización de CA 125 (fundamentalmente mediante el ajuste de diuréticos y flexibilidad en las visitas clínicas) era superior al tratamiento estándar, en términos de reducción de mortalidad y reingreso por IC anuales. Mas recientemente, la terapia diurética guiada por CA 125 también se ha asociado con una mejoría en la función renal en comparación con la terapia habitual en pacientes con ICA y disfunción renal concomitante⁷⁹. Sin embargo, la vida media larga de este biomarcador constituye una limitación como guía del tratamiento en una descompensación aguda de IC. La hemoconcentración (evaluada principalmente por los cambios en la hemoglobina o el hematocrito) marca una respuesta a la terapia con diuréticos y se ha asociado con una mejor supervivencia^{109–111} sin embargo la información que aporta es de una depleción de volumen relativa entre dos puntos temporales y no absoluta (que sería el objetivo), y es sobre todo la hemoconcentración tardía (últimos días de hospitalización) la que se ha asociado con la mejoría en eventos, por lo que no sería una guía terapéutica para la descongestión inicial¹¹².

Como ya se ha comentado, la retención hídrica en la IC es un fenómeno en gran medida pasivo y secundario a la retención de Na^+ ³³. Dado que el objetivo principal de la terapia diurética es eliminar el exceso de Na^+ y el agua acompañante, la determinación de Na^+ urinario (Na^+U) ha surgido como un interesante marcador de respuesta diurética.

1.3. FISIOLÓGÍA DEL SODIO EN INSUFICIENCIA CARDIACA

1.3.1. Homeostasis del sodio

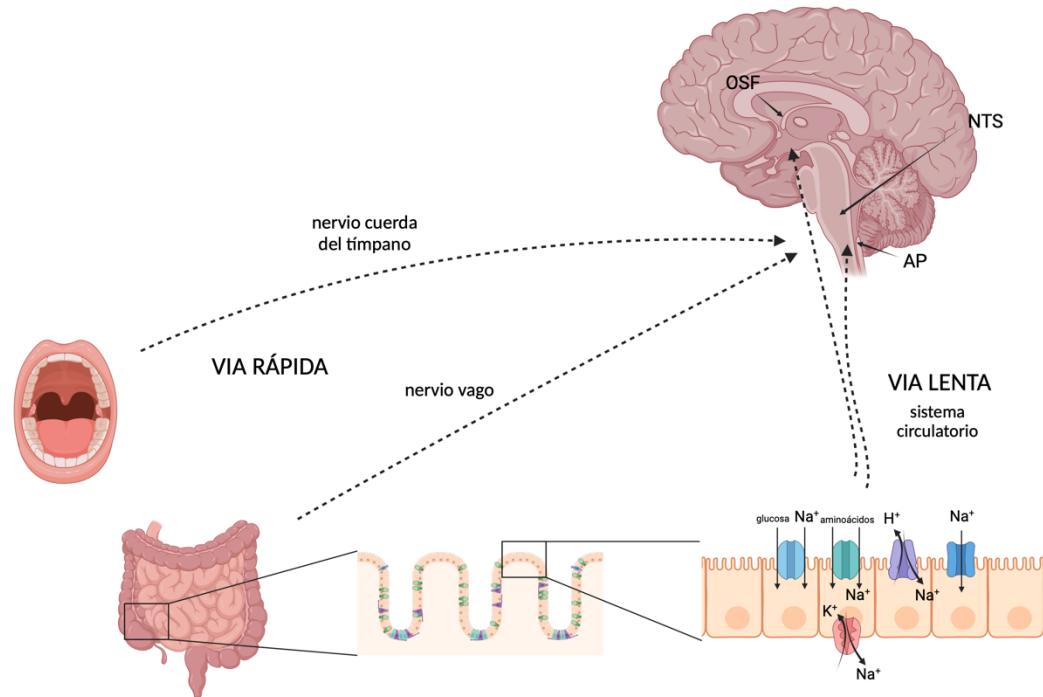
El Na^+ es el principal catión del líquido extracelular, que constituye un tercio del total del volumen corporal^{113,114}. La concentración de Na^+ en el compartimento extracelular es de aproximadamente 144 mOsm/L (o mmol/L ya que es un ion único que no se disocia) y contribuye al 90% de la osmolalidad del líquido extracelular¹¹⁴. La mayor parte del volumen corporal se encuentra a nivel intracelular, donde el Na^+ se encuentra en una concentración mucho más baja, en torno a 10 mmol/L¹¹³. Dado que la membrana celular es poco permeable a solutos, la concentración de Na^+ es crucial para mantener el equilibrio hídrico entre los compartimentos intra y extracelular ya que el agua difunde libremente entre las áreas con menor concentración de solutos a las de mayor concentración¹¹⁴.

El Na^+ se absorbe a nivel intestinal a partir de la dieta (no puede ser generado por procesos endógenos) y se elimina principalmente a través de la orina, las heces y el sudor^{113,115}.

La información de la entrada de Na^+ en el organismo es transmitida al sistema nervioso central a través de dos vías: una rápida a través de mecanismos neuronales, desde receptores tanto a nivel de la cavidad oral (mediadas por el nervio de la cuerda del tímpano) como en el intestino (mediadas por las terminaciones del nervio vago) y una vía lenta: el sistema circulatorio^{116–119}. La absorción a nivel del tubo digestivo tiene lugar en las porciones distales del intestino delgado y en el colon a través de los cotransportadores Na^+ /glucosa y Na^+ /aminoácidos (durante las comidas) y el intercambiador Na^+ /hidrógeno(H^+) de las células epiteliales o mediante reabsorción a través de canales de Na^+ , presentes principalmente en el colon distal (en el periodo interdigestivo)¹¹⁹. Una vez en las células epiteliales, se transporta de forma activa a través de las bombas de adenosín trifosfato (ATP) Na^+ /potasio (K^+) al espacio paracelular, de donde pasa a la circulación¹¹⁴.

Figura 8.

Vías aferentes para la regulación del metabolismo del sodio.



Nota. AP: área postrema; NTS: núcleo del tracto solitario; OSF: órgano subfornical.

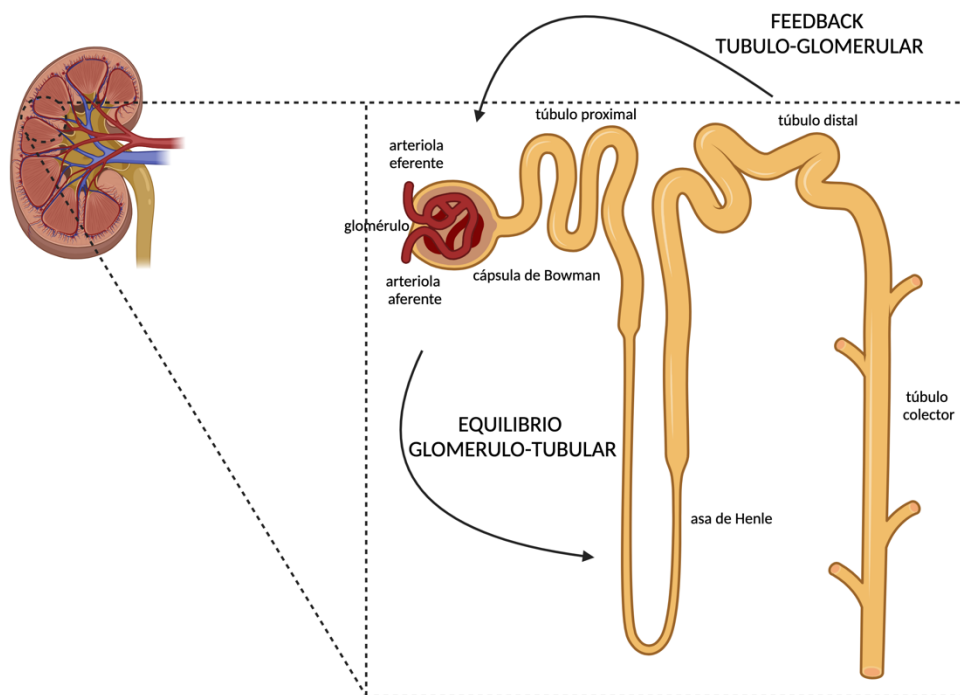
La regulación a nivel del sistema nervioso central que conlleva al apetito por el consumo de agua y sal (cloruro sódico) es complejo y no completamente elucidado¹²⁰. Implica 3 regiones del hipotálamo y el tronco encefálico: el órgano subfornical, el área postrema y el núcleo del tracto solitario^{115–117}. Además también existen otros receptores de presión periféricos a nivel auricular y ventricular, que responden a la distensión (receptores de baja presión) así como baroreceptores de estiramiento arterial en los senos carotídeos, arco aórtico y arterias renales (receptores de alta presión)¹¹⁵. Estos núcleos tienen también receptores químicos que detectan la concentración de Na^+ ^{115,119}.

El siguiente punto de control en el balance de Na^+ sería la excreción a nivel renal (natriuresis) ya que la práctica totalidad del Na^+ corporal se excreta a este nivel¹²¹. Los

riñones reciben aproximadamente 20-25% del gasto cardiaco en reposo y consumen entre el 7-10% del total de oxígeno¹²². La unidad funcional a nivel renal se compone de la nefrona¹¹³. La sangre llega a la nefrona a través de la arteriola aferente y se filtra en una red de pequeños vasos denominado glomérulo, penetrando en la cápsula de Bowman, el primer componente de la nefrona. Las sustancias filtradas a este nivel recorren el túbulo proximal, el asa de Henle con su porción descendente y ascendente, el túbulo distal y el túbulo colector. Los colectores de 8-10 nefronas se unen en un colector común por donde se excreta la orina.

Figura 9.

Estructura básica de la nefrona.

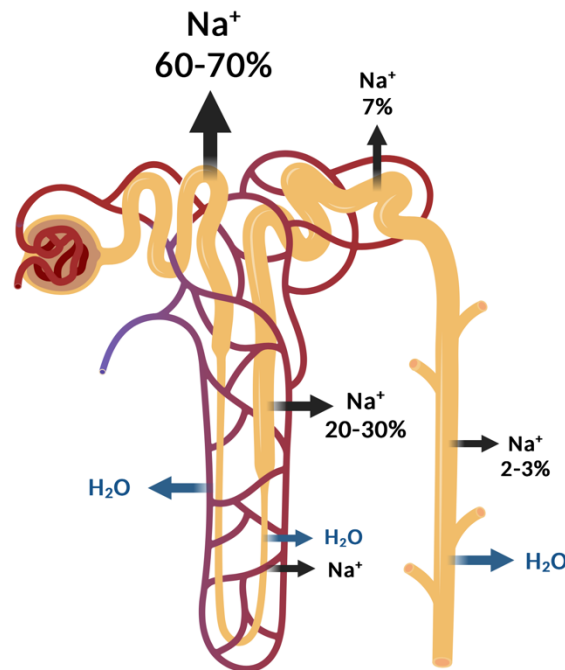


Los aumentos o disminuciones del filtrado glomerular provocan cambios paralelos en la reabsorción de Na^+ . Es lo que se denomina equilibrio glomérulo-tubular¹²³. Por otro lado, tendríamos el *feedback* (retroalimentación) túbulo-

glomerular en que la concentración de Na^+ en la mácula densa, una región compuesta por células del túbulo distal acoplada próxima al glomérulo, afectaría a la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe). El riñón filtra grandes cantidades de Na^+ en el glomérulo, pero excreta una fracción muy pequeña de este Na^+ en la orina final^{113,114}. En concreto, se reabsorbe casi el 99% del Na^+ filtrado por el glomérulo³⁶. La reabsorción de Na^+ es un proceso activo que consume energía y funciona con una ATPasa, la Na^+ - K^+ -ATPasa basolateral¹²².

Figura 10.

Porcentajes de reabsorción sodio en distintos segmentos de la nefrona.



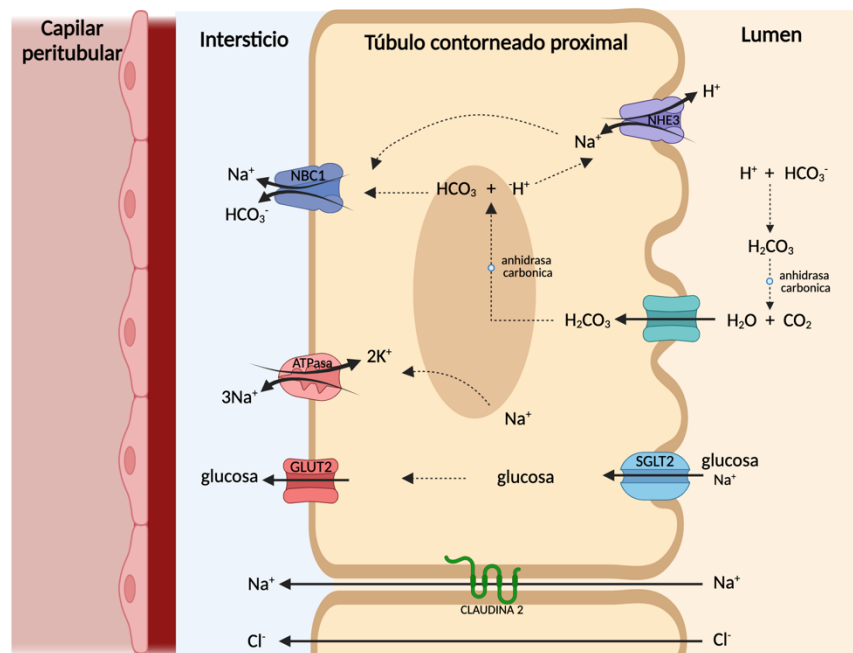
Nota. H_2O : agua; Na^+ : sodio

Del total del Na^+ filtrado, un 60-70% se reabsorbe a nivel del túbulo proximal¹²⁴. El epitelio del túbulo proximal tiene una alta permeabilidad iónica y al agua por lo que se reabsorbe un líquido prácticamente isotónico y está altamente influenciado por el equilibrio glomérulo-tubular (en caso de aumentar la TFGe previene de la pérdida excesiva de agua y solutos y en caso de disminución de ésta, mantiene el flujo

tubular)¹²⁵. A nivel apical encontramos el intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3) que es responsable de la mayor parte de la reabsorción cuantitativa de Na^+ a este nivel. El H^+ proviene de la reacción catabólica producida por la anhidrasa carbónica, presente en el epitelio del túbulo¹²⁵. En el lumen, el bicarbonato (HCO_3^-) se combina con iones H^+ para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que por la acción de la anhidrasa carbónica se transforma en agua (H_2O) y dióxido de carbono (CO_2) que difunden libremente hacia el interior celular¹²⁵. Aquí ocurre la reacción inversa para formar H^+ (que se intercambia con Na^+ a través del NHE3) y bicarbonato (que es cotransportado junto con el Na^+ a través del cotransportador $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ basolateral)¹²⁵.

Por otro lado, la Claudina 2 es una proteína de unión altamente expresada en el túbulo proximal que proporciona una conductancia selectiva a los cationes, favorecido por un gradiente electroquímico y permeable al agua¹²⁵. Por último, las contribuciones de los cotransportadores dependientes de Na^+ vinculados a glucosa, aminoácidos, fosfato o lactato son pequeñas, siendo responsable únicamente del 5% de reabsorción de Na^+ , siendo el más importante el mediado por el cotransportador de Na^+ -glucosa tipo 2 (SGLT2) y tipo 1 (SGLT1)¹²⁵. A nivel basal, el Na^+ también pasa al intersticio gracias a la ATP-asa Na^+-K^+ basolateral.

Este nivel es muy importante también en la reabsorción de cloro (Cl^-), que debido al gradiente electroquímico que se produce debido a la reabsorción de Na^+ difunde forma pasiva desde el túbulo al intersticio¹²⁵.

Figura 11.*Reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal.*

Nota. Cl^- : cloro; H^+ : hidrógeno; HCO_3^- : bicarbonato; H_2CO_3 : ácido carbónico; H_2O : agua; K^+ : potasio; Na^+ : sodio; NBC1: cotransportador sodio-bicarbonato; NHE3: intercambiador sodio-hidrógeno tipo 3; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

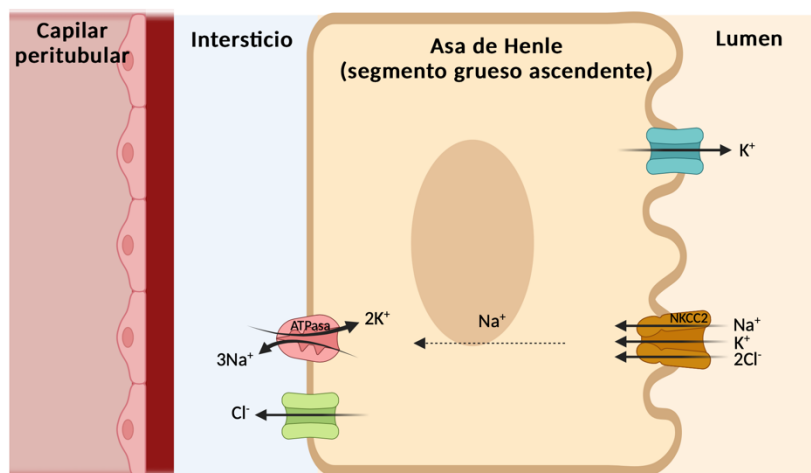
En el asa de Henle se reabsorbe aproximadamente un 20-30% del Na^+ . El segmento delgado descendente se caracteriza por una alta permeabilidad al agua debido a la presencia de acuaporinas (AQP), pero no al Na^+ ¹²⁶. Esto ocasiona que se produzca un aumento importante en la osmolaridad urinaria que pasa de unos 300 mOsmol/Kg (isosmolar con la sangre) a una solución hiperosmolar de hasta 1200 mOsmol/Kg. El segmento delgado ascendente es más permeable al Na^+ y 100 veces menos permeable al agua¹²⁶. Aunque existen bajos niveles de reabsorción de la Na^+ - K^+ -ATPasa, la reabsorción de Na^+ es principalmente pasiva¹²⁶.

Por el contrario, el segmento grueso ascendente es completamente impermeable al agua debido a la ausencia de AQP y sin embargo es muy importante

para la reabsorción de Na^+ , llevándose a cabo el 25-30% de la recuperación del mismo gracias al cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC2)¹²⁶. Por lo tanto, cuando el fluido filtrado llega a las células de la mácula densa (en la transición del asa de Henle con el túbulo distal), se ha recuperado aproximadamente el 90% del Na^+ filtrado y encontramos un filtrado hiposmolar (100 mOsmol/Kg)¹²¹.

Figura 12.

Reabsorción de sodio en la porción gruesa ascendente de asa de Henle.



Nota. Cl^- : cloro; K^+ : potasio; Na^+ : sodio; NKCC2: cotransportador sodio-potasio-cloro.

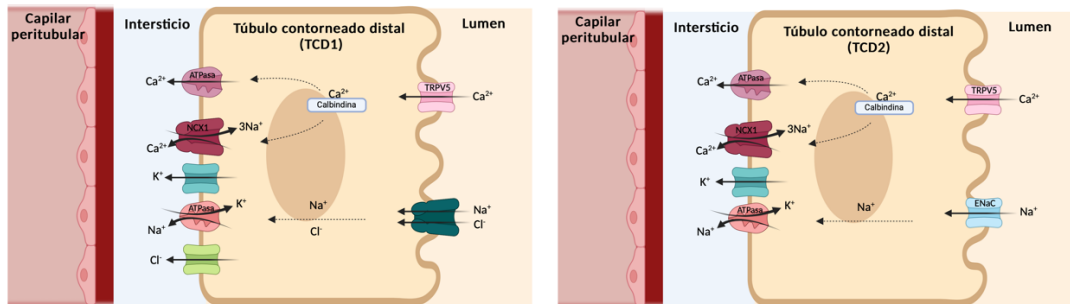
En el túbulo contorneado distal (TCD) se reabsorbe aproximadamente un 7% del Na^+ . Este podría subdividirse funcionalmente en dos sub-segmentos. Así, en el TCD más proximal (TCD1) la reabsorción de Na^+ está mediada por principalmente por el cotransportador Na^+/Cl^- (NCC)¹²⁷ y la reabsorción de Na^+ en la parte final del túbulo distal (TCD2) depende sobre todo de canales epiteliales de Na^+ (ENaC)¹²⁸.

A este nivel juega un papel importante la homeostasis del calcio (Ca^{2+}). La reabsorción de Ca^{2+} a nivel del túbulo distal está regulado principalmente por la hormona paratiroidea, que sobrestimula la producción de canales de Ca^{2+} (TRPV5)¹²⁷. Dentro de la célula, el Ca^{2+} se une a proteínas de transporte como la calbindina, que facilita su movimiento hacia la membrana basolateral¹²⁷. Finalmente, el Ca^{2+} es

transportado hacia el espacio intersticial (y de ahí a la sangre) a través de dos mecanismos principales: la bomba de Ca^{2+} ATPasa y el intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ (NCX1), que intercambia tres iones de Na^+ que entran por un ion de Ca^{2+} que sale¹²⁷.

Figura 13.

Reabsorción de sodio en la porción proximal y distal del túbulo contorneado distal.

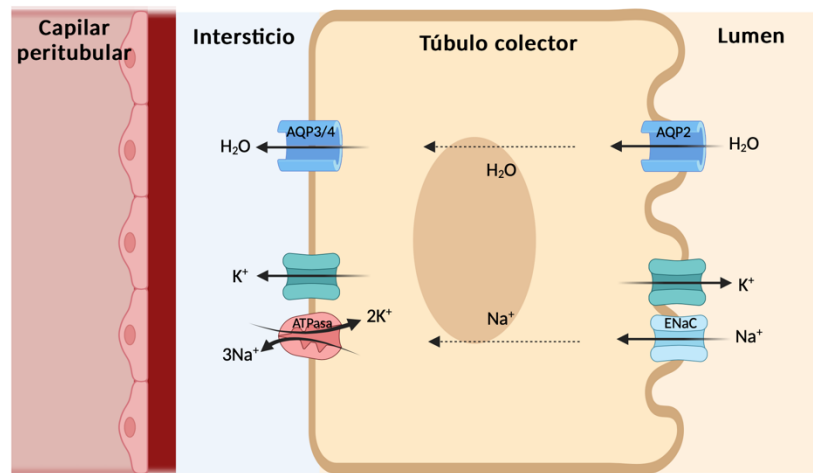


Nota. Cl^- : cloro; ENaC: canales epiteliales de sodio; K^+ : potasio; Na^+ : sodio; NCX1: intercambiador sodio-calcio; TRPV5: canales de calcio.

En túbulo colector se reabsorbe una cantidad muy pequeña de Na^+ , en torno a un 2-3% del total filtrado, principalmente a través de ENaC¹²⁸. En esta porción se elimina K^+ al lumen por gradiente electroquímico y gracias a la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ que extrae Na^+ al espacio intersticial a la vez que introduce K^+ en la célula epitelial¹²⁸. En el túbulo colector se encuentran las AQP, que facilitan el transporte de agua a través de las células¹²⁹. La AQP2, en la membrana apical, media el paso de agua del lumen a la célula tubular mientras que las AQP3 y AQP4 se encuentran en la membrana basolateral y son responsables del paso al intersticio y al torrente sanguíneo¹³⁰.

Figura 14.

Reabsorción de sodio en el túbulo colector.



Nota. AQP: acuaporina; ENaC: canales epiteliales de sodio; H_2O : agua; K^+ : potasio; Na^+ : sodio.

Mediante todos estos puntos, la cantidad de Na^+ excretada por el riñón puede modularse de forma compleja por distintas vías:

- ***Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)***

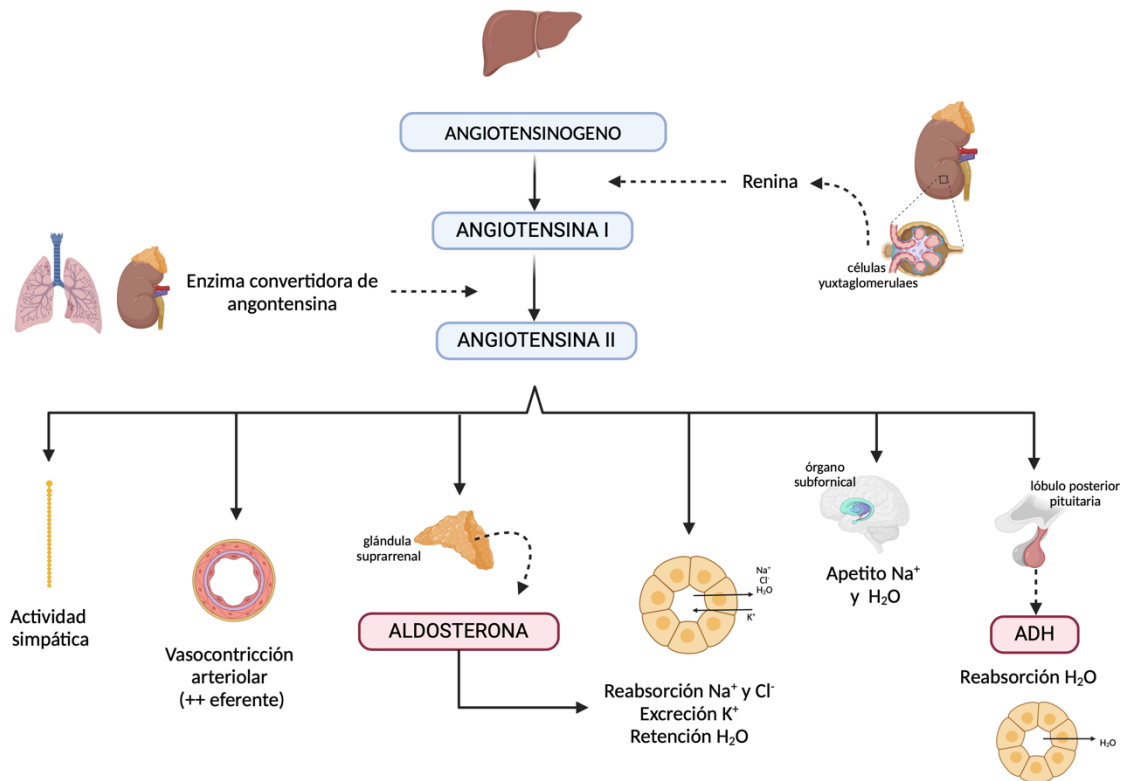
La renina es una enzima sintetizada por las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente de cada glomérulo que transforma el angiotensinógeno plasmático en angiotensina I, que se transforma por la enzima convertidora de angiotensina en angiotensina II (ATII). La ATII produce una vasoconstricción principalmente de la arteriola eferente y un aumento en la reabsorción de Na^+ (antinatriuresis) y agua (antidiuresis) en múltiples segmentos de la nefrona con el objetivo de conservar el volumen extracelular¹³¹. Por otro lado, actúa directamente en los receptores del órgano subfornical para estimular el consumo de $NaCl$ ¹¹⁴.

La aldosterona es un mineralcorticoide sintetizado en el córtex de la glándula suprarrenal¹³². Su secreción depende del eje hipotálamo-pituitario siendo la hiperpotasemia y la ATII los principales desencadenantes de su secreción¹³³. La aldosterona actúa sobre los receptores mineralcorticoides del túbulo distal y túbulo

colector cortical promoviendo la reabsorción de Na^+ (aumentando los canales epiteliales) y la excreción de K^{+134} .

Figura 15.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Nota. ADH: hormona antidiurética; Cl^- : cloro; H_2O : agua; K^+ : potasio; Na^+ : sodio; Cl^- : cloro

- **Sistema nervioso simpático (SNS)**

La noradrenalina, a través de las terminaciones del SNS a nivel renal tiene efecto sobre la vasculatura (produciendo vasoconstricción y reduciendo el filtrado glomerular), sobre las células epiteliales del túbulo proximal, porción ascendente gruesa del asa de Henle y túbulo distal (produciendo reabsorción de agua y Na^+) y sobre el aparato yuxtaglomerular (estimulando la liberación de renina¹¹⁴).

- ***Prostaglandinas***

Las prostaglandinas derivan del ácido araquidónico. Las más importantes a nivel renal son la prostagladina I₂, que media la liberación de renina y la E₂, que es estimulada por la ATII y tiene propiedades vasodilatadoras sobre la vasculatura renal e inhiben la reabsorción de agua y Na⁺¹¹⁵.

- ***Péptidos natriuréticos***

El PN atrial y el BNP son producidos por el tejido cardiaco en respuesta a la distensión de las paredes cardiacas y al aumento del volumen extracelular⁴². Estos péptidos aumentan la TFGe mediante una vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente e inhiben la reabsorción de Na⁺ en el túbulo colector medular al reducir el número de ENaC¹¹⁴. Además, reducen la secreción de renina y aldosterona y se oponen a los efectos de la ATII¹¹⁴.

- ***Hormona antidiurética (ADH)***

La arginina-vasopresina o ADH se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se secreta por la glándula pituitaria posterior¹³⁵. Los estímulos predominantes para la liberación de ADH son la principalmente la hipertonicidad y en menor medida una reducción sustancial del volumen circulante. La ADH produce antidiuresis que resulta del efecto en el túbulo colector sobre los receptores V₂ promoviendo la producción de canales de AQP2 que permiten la reabsorción de agua¹³⁵. Además, parece tener efectos sinérgicos con la aldosterona sobre el transporte de Na⁺ en el túbulo colector cortical¹³³. La ADH estimula la secreción de K⁺ por la nefrona distal para preservar el equilibrio iónico durante la depleción del volumen extracelular, cuando la liberación de agua y Na⁺ está reducida. A mayores dosis la ADH estimula también los receptores V₁ que producen vasoconstricción e inhibe la reabsorción de Na⁺, promoviendo la natriuresis¹³³.

- **Natriuresis por presión**

Los sitios de la nefrona más sensibles a los cambios en la presión de perfusión son el túbulo proximal y la porción descendente del asa de Henle. El aumento en la presión de perfusión parece producir un descenso en ATII y el aumento en la síntesis de NO, inhibiendo la reabsorción tubular de Na^{+136} .

1.3.2. Papel del sodio en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

El Na^{+} juega un papel primordial en la fisiopatología de la IC, así como en las descompensaciones de ésta¹³⁷.

En pacientes con IC, bien sea por una situación de bajo gasto cardiaco o por un aumento en la presión venosa sistémica se produce una disminución del volumen efectivo, generando una disminución en la perfusión a nivel renal, lo cual activa una serie de mecanismos neurohormonales inicialmente compensadores, pero que de forma sostenida actúan de forma perjudicial creando un círculo vicioso que, en sí mismo contribuye a un daño estructural a nivel cardiaco y otros órganos, causando la progresión de la enfermedad¹³⁸. La hipoperfusión efectiva renal hace que se activen el SNS, así como el SRAA¹³⁷. Por un lado, los valores elevados de noradrenalina promueven la retención urinaria de Na^{+} y la vasoconstricción, aumentando la precarga y favoreciendo la redistribución del flujo sanguíneo regional y por otro estimulan la producción de renina, que en último término aumentaría la ATII que contribuye a la retención de sal y agua directamente (regulación al alza del cotransportador NHE3 y NKCC2) y por medio de la aldosterona^{139,140}. Además, la hipoperfusión de los *vasa recta* como resultado de la vasoconstricción y la congestión tisular intrarenal reduce el lavado de solutos de la médula renal, lo que afecta la capacidad de los riñones para diluir la orina y excretar agua libre¹⁴¹.

Este círculo se cierra al disminuir el volumen y la concentración de Na^{+} a nivel de la mácula densa en la nefrona distal, lo cual se interpreta erróneamente como una

situación de hipovolemia, estimulando los mecanismos para la reabsorción de agua y Na^+ en la nefrona proximal¹⁴⁰.

Además, de una forma desproporcionada al estado de hipervolemia, se encuentran niveles elevados de vasopresina, estimulada a través de baroreceptores arteriales en situaciones de bajo gasto efectivo por una vía no osmótica. La vasopresina tiene efecto a través de receptores V2 en el túbulo colector, que ocasiona reabsorción de agua¹⁴².

Los PN resultan insuficientes para contrarrestar esta dinámica debido a varios motivos: menor eficacia, escisión inadecuada de éstos y la regulación a la baja de los receptores renales de los mismos por las endopeptidasas en el túbulo renal¹⁴². Todo ello causa que, a pesar de la necesidad de excreción de Na^+ y agua, prevalecen los efectos para su retención.

Estudios más recientes establecen que no solo el Na^+ libre, sino también su almacenamiento tisular, desempeña un rol clave en la fisiopatología de la enfermedad³⁶. La acumulación desproporcionada de Na^+ en los tejidos intersticiales afecta la regulación de fluidos y la función endotelial, contribuyendo a la progresión de la IC y al desarrollo de resistencia diurética³⁶. Una parte significativa del Na^+ en el cuerpo está almacenada en redes intersticiales de glucosaminglicanos (GAGs) en tejidos como la piel y los músculos. Estas estructuras actúan como amortiguadores de Na^+ , manteniendo el equilibrio osmótico y evitando retención excesiva de líquidos¹⁴³. En la IC, el exceso de Na^+ y la activación neurohormonal dañan la red de GAGs, reduciendo su capacidad para amortiguar el Na^+ y provocando un estado de alta distensibilidad. Este daño facilita la acumulación de líquido intersticial y la formación de edema, incluso ante aumentos leves de la presión venosa¹⁴³. El glucocálix endotelial, que actúa como barrera protectora, se ve afectado por el aumento del Na^+ . Esto aumenta la permeabilidad vascular y disminuye la producción de NO¹⁴⁴. La disfunción del glucocálix incrementa la resistencia vascular, contribuyendo al aumento de la poscarga y al empeoramiento de la IC¹⁴⁴.

Además, un estudio preliminar de Moreira y cols. encontró una correlación inversa entre el factor de diferenciación de crecimiento 15 (un marcador de estrés oxidativo e inflamación) y la excreción urinaria de Na^+ en pacientes con IC crónica¹⁴⁵. Esto sugiere un posible vínculo indirecto entre la excreción de Na^+ y los eventos adversos a través de la inflamación.

1.3.3. Impacto del tratamiento diurético en el sodio urinario

1.3.3.1. Diuréticos proximales

- **Acetazolamida**

La acetazolamida actúa a nivel del túbulo proximal inhibiendo la anhidrasa carbónica, bloqueando por tanto la absorción de bicarbonato y Na^+ ¹⁴⁶. La capacidad diurética de forma aislada es pobre. Sin embargo, puede actuar potenciando el efecto de otros diuréticos que actúan a nivel más distal, ya que aumenta la concentración tubular de Na^+ ^{147–149}. En un estudio aleatorizado que incluyó a 24 pacientes con congestión refractaria, la adición de acetazolamida se asoció a una mejoría en la excreción de Na^+ ¹⁵⁰. Recientemente, el estudio aleatorizado ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) comparó el efecto de acetazolamida 500 mg intravenosos frente placebo junto con altas dosis de diuréticos de asa en 519 pacientes ingresados por ICA¹⁵¹. La acetazolamida consiguió el objetivo primario de descongestión eficaz, definida como la ausencia de datos congestivos en los tres primeros días tras la aleatorización sin necesidad de subida de dosis de diuréticos de asa¹⁵¹. No se observaron, sin embargo, diferencias en cuanto al reingreso o muerte por cualquier causa a los 3 meses. El tiempo de hospitalización fue 1 día menor en el grupo tratado con acetazolamida¹⁵¹.

- ***Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)***

El cotransportador SGLT2 se encuentra en el primer segmento del túbulo proximal y reabsorbe un 90% de la glucosa filtrada por el glomérulo, la cual va acoplada

de forma equimolecular a la reabsorción de Na^+ siguiendo un gradiente electroquímico hacia el interior de la célula tubular¹⁵². Además, este cotransportador se encuentra ubicado adyacente al transportador NHE3, responsable de la mayor reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal y parece potenciar la natriuresis mediante reacción cruzada con este transportador y por tanto de forma independiente a la reabsorción de glucosa¹⁵³. El efecto natriurético de los iSGLT2 es débil en monoterapia, pero estos parecen tener un importante efecto sinérgico cuando se combinan con diuréticos de asa al aumentar el flujo de Na^+ en el asa de Henle^{154,155}. Otro efecto importante sería el de mediar un aumento de la liberación de agua libre por el efecto osmótico, lo cual podría ser interesante para mejorar la congestión intersticial sin tanto impacto en el volumen intravascular¹⁵⁶. De hecho, en un estudio de Mordi y cols. el tratamiento con empagliflozina en combinación con diuréticos de asa se asoció con un aumento significativo de orina de 24 horas pero sin diferencias significativas en la excreción de Na^+ ¹⁵⁷.

1.3.3.2. Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa son la herramienta más importante en el tratamiento de la congestión dado su potente efecto inhibidor de cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ en la porción gruesa ascendente del asa de Henle¹⁵⁸. De esta forma, aumentan la concentración de NaCl que llega a la nefrona distal, interfiriendo con el gradiente osmótico respecto al intersticio medular renal y disminuyendo la reabsorción de agua libre en el túbulo colector^{158,159}. Además, la liberación de renina mediada por los diuréticos de asa produce una regulación al alza del cotransportador SGLT2¹⁶⁰.

Los diuréticos de asa son la primera línea de tratamiento en el documento de consenso en el uso de diuréticos en pacientes con IC y congestión de la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca³³. La furosemida es el fármaco más comúnmente utilizado en nuestro medio. El estudio TRANSFORM-HF (Torsemide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure) es un ensayo aleatorio pragmático abierto que incluyó 2859 pacientes con ICA que comparó el tratamiento con

furosemida o torasemida¹⁶¹. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el objetivo primario de mortalidad por cualquier causa o la combinación de mortalidad o reingresos a los 12 meses¹⁶¹.

Diversos ensayos clínicos han evaluado estrategias diuréticas con dosis altas de furosemida en ICA, mostrando una mayor resolución de la congestión sin eventos adversos en el seguimiento. El DOSE-AHF (Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) comparó en 308 pacientes con ICA, el tratamiento con dosis altas de furosemida (2,5 veces el diurético basal oral previo) frente a dosis bajas (consideradas como la misma dosis de diurético oral pero intravenosa)¹⁶². El grupo de dosis altas presentó una mejoría significativa de los parámetros de congestión a expensas de un mayor porcentaje de empeoramiento de la función renal¹⁶². Sin embargo, este deterioro se asoció en un análisis *post-hoc* a una menor tasa de eventos adversos¹⁶³.

1.3.3.3. Diuréticos del túbulo distal

- **Diuréticos tiazídicos**

Las tiazidas ejercen su acción en la porción proximal del túbulo distal, inhibiendo el cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ ¹⁶⁴. Este mecanismo por sí solo no tiene un importante efecto diurético ya que a este nivel ya se ha reabsorbido el 90% del Na^+ , pero puede ganar interés en pacientes tratados de forma crónica con diuréticos de asa¹⁶⁵. Su adición sí produce un aumento significativo en la excreción de Na^+ así como una mejoría en los signos clínicos de congestión^{166,167}. Otro dato importante es que estos diuréticos mantienen su efecto natriurético incluso en presencia de insuficiencia renal avanzada¹⁶⁸.

Los principales diuréticos tiazídicos en nuestro medio son la clortalidona y la hidroclorotiazida¹⁶⁹. La vida media del primero es más larga que la hidroclorotiazida (45-60 horas frente a 6-15) así como su potencia natriurética (necesarias 1,5-2 veces dosis superiores de hidroclorotiazida)¹⁶⁹.

Estos fármacos tienen importantes alteraciones hidroelectrolíticas como la hiponatremia (dado que la natriuresis distal es mayor que el volumen de agua libre excretado), hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica^{165,170}.

Existe un único ensayo clínico aleatorizado que ha comparado la adición de diuréticos triazídicos en pacientes con IC. El estudio CLOROTIC (Combining Loop with Thiazide Diuretics for Decompensated Heart Failure) comparó el efecto de la hidroclorotiazida frente a placebo añadidos al tratamiento estándar con furosemida en 230 pacientes ingresados por ICA¹⁷¹. La dosis de hidroclorotiazida se ajustó a la TFGe (los pacientes con filtrado glomerular >50 ml/min recibieron 25 mg al día, aquellos con 20-50 ml/min, 50 mg al día y los que presentaban <20 ml/min, 100 mg al día)¹⁷¹. Los pacientes que recibieron hidroclorotiazida presentaron una mayor reducción de peso a las 72 y 96 horas, así como una mayor diuresis total, aunque no se registraron diferencias en la variación de la disnea¹⁷¹. En un seguimiento a 90 días no se observaron diferencias en la mortalidad ni en el reingreso entre grupos de tratamiento¹⁷¹.

- ***Antagonistas del receptor mineralcorticoide (ARM)***

La aldosterona promueve la reabsorción de Na⁺ induciendo ENaC en la nefrona distal¹³⁴. Los ARM actúan a nivel del túbulo distal modulando la actividad de los canales de Na⁺ y K⁺¹⁷². La espironolactona y la eplerenona son los dos ARM más empleados, sin embargo a las dosis comúnmente utilizadas para la mejoría pronóstica en IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, el efecto diurético, natriurético y de mejoría de los signos de congestión es escaso ya que se necesitarían dosis de espironolactona de $\geq 100\text{mg/día}$ ¹⁷³. El ensayo clínico ATHENA-HF (A Randomized, Double-Blind Study to Assess the Effects of High-Dose Spironolactone on Congestion in Patients With Acute Heart Failure) aleatorizó a 360 pacientes con ICA a recibir espironolactona a dosis de 100 mg al día vs. placebo (o 25 mg/día) durante 96 horas¹⁷⁴. No se observaron diferencias en niveles de NT-proBNP (objetivo primario), ni en un objetivo combinado de muerte y eventos de descompensación de IC¹⁷⁴. Tampoco

se observaron diferencias en objetivos secundarios subrogados de eficacia diurética¹⁷⁴. A destacar que el fármaco se usó durante un periodo de tiempo corto ya que un subestudio farmacocinético comprobó que a las 48 horas muchos pacientes que recibían el fármaco *de novo* no habían alcanzado niveles farmacológicos adecuados¹⁷⁵.

1.3.3.4. Diuréticos sobre el túbulo colector

- **Tolvaptan**

El tolvaptan es un antagonista del receptor V2 que inhibe la expresión de canales de AQP2 e induce la excreción de agua libre¹⁷⁶. Por tanto, induce acuarexis pero no natriuresis. Su eficacia diurética es comparable a las tiazidas administrado de forma concomitante con diuréticos de asa y ha demostrado mejorar a corto plazo los signos físicos de congestión^{177,178}. Una de las ventajas es que no produce alteraciones hidroelectríticas o empeoramiento de la función renal, incluso ésta puede mejorar tras su administración^{178,179}. El ensayo clínico EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) aleatorizó a 4133 pacientes con IC-FEr hospitalizados por descompensación de IC a recibir tolvaptan o placebo¹⁸⁰. El tratamiento con tolvaptan, aunque mejoró la disnea y los signos de congestión, no tuvo ningún efecto sobre la morbilidad¹⁸⁰. Un análisis *post-hoc* mostró un posible beneficio en reducción de eventos en pacientes con mayor grado de hiponatremia ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$)¹⁸¹.

- **Urea**

La urea fue utilizada por primera vez como diurético en 1892¹⁸². Sin embargo, la falta de estudios consolidados acerca de su eficacia y seguridad hace que no se desarrolle como una opción terapéutica en el ámbito de la IC.

La urea se filtra libremente en el glomérulo en su totalidad. El 50% se reabsorbe pasivamente a nivel del túbulo proximal. Parte de la urea reabsorbida se secreta desde los *vasa recta* gracias a la acción de los transportadores UT-A2 a la porción delgada descendente del asa de Henle (fenómeno conocido como “reciclaje de la urea”)¹⁸².

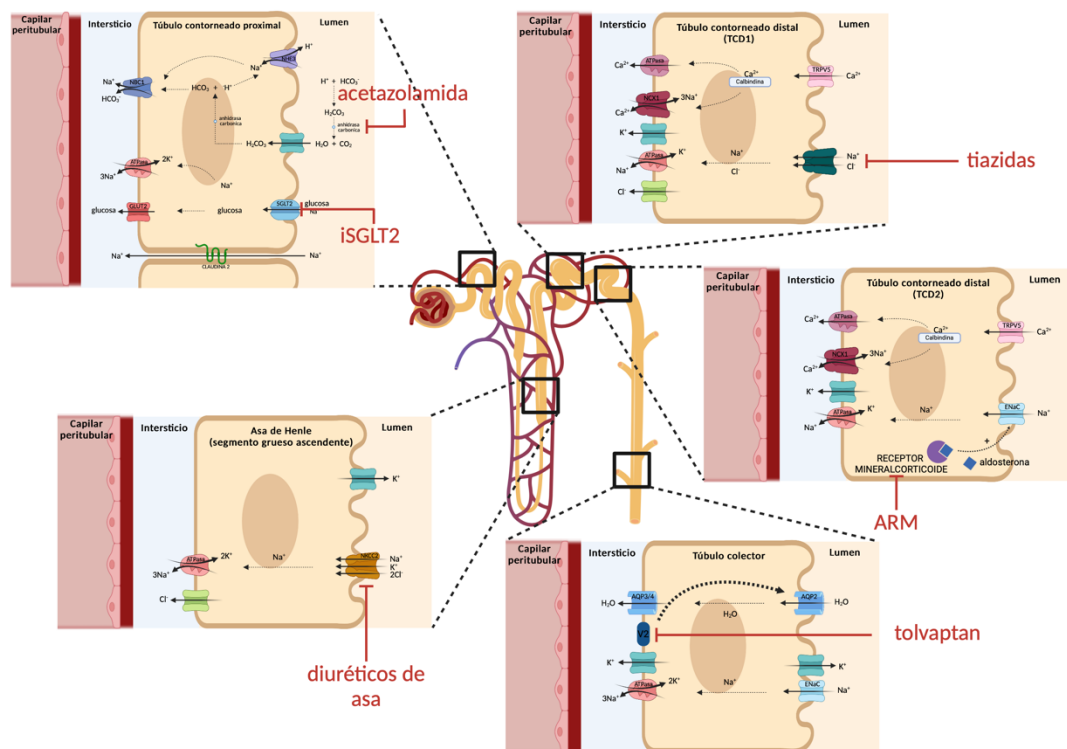
Desde ese punto, el túbulo renal se vuelve prácticamente impermeable a la urea, hasta el conducto colector medular externo. Sin embargo, sólo el 50% permanece en el lumen al final de éste. Debido a la acción de la vasopresina, aproximadamente el 20% de la urea filtrada se absorbe a través de los transportadores UT-A1 en la membrana apical de las células del conducto colector medular interno. Luego, la urea sale de estas células a través de transportadores de urea UT-A3 en la membrana basolateral. El resultado neto es que sólo el 30% de la urea filtrada se excreta en orina¹⁸².

La urea crea por tanto un gradiente osmótico, favoreciendo la eliminación de agua a través de la orina. La eliminación de agua conllevará un aumento en la concentración de Na^+ en el suero, y de ahí el efecto diurético y corrector de la hiponatremia¹⁸².

No existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen su uso. Existe un estudio observacional retrospectivo, que incluyó a 34 pacientes con IC en situación de hipervolemia e hiponatremia, tratados con urea oral, tanto en ámbito hospitalario como ambulatorio¹⁸³. Un 85,3% de los pacientes consiguieron una normalización del Na^+ plasmático con un aumento significativo en el volumen de orina. Los pacientes presentaron un aumento esperado de la uremia sérica de un 37,8%, sin deterioro de la función renal estimada por los valores de creatinina (Cr) y TFGe. No hubo diferencias en la mortalidad a los 60 días¹⁸³.

Figura 16.

Acción de distintos diuréticos en diferentes puntos de la nefrona.



Nota. ARM: antagonista del receptor mineralocorticoide; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

1.3.4. Sodio urinario y resistencia diurética

La capacidad descongestiva en respuesta al tratamiento con diuréticos es crucial en el manejo de la ICA. Esta eficacia se evalúa mediante la concentración de Na^+U y el volumen urinario, que también son objetivos terapéuticos. Para valorar esta eficacia se ha utilizado el concepto de “dilución urinaria”, que es un término no estandarizado para evaluar la capacidad renal de aumentar la excreción urinaria en respuesta a los diuréticos¹⁸⁴. Esto se ha evaluado mediante tres métodos tras la administración de furosemida intravenosa:

- Relación entre la Cr urinaria al inicio y a la segunda hora.
- Cambio en la osmolaridad urinaria entre el inicio y la tercera hora.

- Cambio en la osmolaridad urinaria corregida por Na^+ en los mismos puntos temporales.

En un estudio prospectivo en un solo centro con 50 pacientes con ICA (44% IC *de novo*) cada participante recibió una dosis estandarizada de furosemina de 1 mg/Kg. La diuresis horaria se midió durante las primeras 6 horas del estudio, y la composición de la orina se evaluó en momentos predefinidos. La relación entre los niveles de Na^+U puntual medidos a las 2 horas y el volumen urinario acumulado a las 6 horas mostró un patrón exponencial en lugar de lineal. Esto indica que niveles más altos de Na^+U se asociaron con un volumen urinario significativamente mayor, aunque no proporcional al incremento en los niveles de Na^+U ¹⁸⁴. Pacientes con niveles más altos de Na^+U a las 2 horas mostraron mayor capacidad de dilución urinaria. Los usuarios crónicos de furosemina mostraron una dilución urinaria significativamente menor y una menor natriuresis a las 2 horas en comparación con los pacientes *naïve*. Esto sugiere una respuesta diurética más limitada en los usuarios crónicos, a pesar de tener niveles relativamente altos de Na^+U ¹⁸⁴.

Durante la descongestión progresiva se producen variaciones en la composición urinaria, con un descenso progresivo en el Na^+U ^{185,186}. En algunos casos la congestión persiste a pesar de un tratamiento adecuado. La resistencia diurética se define como una sensibilidad alterada a los diuréticos lo cual resulta en una reducción de la diuresis y la natriuresis y limita la capacidad de alcanzar la euvolemia^{186,187}. Dado que los diuréticos de asa constituyen el tratamiento principal de la IC muchas veces el término resistencia diurética se utiliza de forma intercambiable con el de resistencia a diuréticos de asa¹⁸⁸.

No existe una medida exacta para la resistencia diurética, pero siempre debe estar en el contexto del tratamiento diurético y el grado de sobrecarga hídrica^{188,189}. Por tanto, esta definición cualitativa dependería de 3 factores:

- La persistencia del estado de hipervolemia del paciente, ya que la resistencia diurética implica una descongestión inapropiada¹⁹⁰.
- Tratamiento diurético apropiado (basado en dosis oral, histórico, uso concomitante de otros diuréticos, función renal)¹⁹⁰.
- Tasa de respuesta al tratamiento, valorado con el balance negativo de agua y Na^+ ¹⁹¹.

Como ya se ha comentado con anterioridad los métodos comúnmente utilizados como la variación del peso corporal o la medición de orina de 24 horas son imprecisos y difíciles en la práctica habitual y en este contexto la medición del Na^+U podría tener un papel importante¹⁹².

De cualquier forma, la resistencia diurética confiere un peor pronóstico tanto en sí misma como las consecuencias derivadas de ella: aumento dosis de diuréticos, congestión residual, etc^{189,193,194}.

La resistencia diurética es un proceso multifactorial que depende de varias circunstancias¹⁹⁵:

- Resistencia diurética pre-nefrona: Hace referencia a los cambios hemodinámicos que se producen como consecuencia de la propia IC y la interacción cardio-renal (hipoperfusión renal bien por bajo gasto o congestión renal)¹⁹³. También la hipoalbuminemia se considera una causa pre-nefrona de resistencia diurética ya que >90% de los diuréticos de asa se unen a la albúmina^{196,197}. Además, la hipoalbuminemia se asocia también con una disminución del volumen intravascular¹⁹⁸. Sin embargo, en los escasos estudios realizados en IC, la albúmina sérica no se ha asociado con eficiencia diurética, pérdida de peso o mejoría en signos congestivos¹⁹⁹. Otro aspecto importante a considerar sería el de la ingesta total de Na^+ , planteado como otro potencial mecanismo de resistencia diurética pre-nefrona. Existe discordancia en los estudios publicados hasta la fecha, sin concluir una cantidad de Na^+

recomendable específica en la dieta en las distintas guías de práctica clínica. El estudio randomizado más reciente es el SODIUM-HF (Study of Dietary Intervention Under 100 mmol in Heart Failure), en el cual una ingesta diaria de Na^+ <1500mg al día no se asoció a una reducción en la mortalidad por todas las causas o ingresos por IC²⁰⁰. En un metaanálisis reciente que engloba 17 ensayos clínicos aleatorizados, la restricción de Na^+ tampoco redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas o el compuesto de muerte y hospitalizaciones¹³⁸. En cuanto a la clase funcional, en los dos estudios que engloban a 2/3 de la muestra sí se objetivó una mejoría significativa de la clase funcional, con resultados contradictorios para calidad de vida¹³⁸. Esto ha ocasionado que, aunque actualmente no hayan directrices precisas, sí haya disminuido la restricción tan intensiva de Na^+ en la dieta en las últimas guías de IC europeas (actualmente la recomendación es <5g día)²⁰¹ y americanas (se especifica únicamente evitar el consumo excesivo)²⁸.

- Resistencia diurética pre-asa de Henle
 - ERC: La disminución de la TFGe, así como la disminución total del número de nefronas son factores que contribuyen a la resistencia diurética, ya que el flujo renal es proporcional a la masa de nefronas¹⁹⁰. Además, la principal vía de entrada de los diuréticos de asa en el lumen tubular no es a través del filtrado glomerular sino a través de transportadores del túbulo renal, debido a su unión a proteínas plasmáticas¹⁸⁷. Los diuréticos de asa compiten con aniones urémicos por estos transportadores y además éstos se inhiben en presencia de acidosis metabólica, alteración común en la ERC²⁰². A pesar de las hipótesis previas, parece ser que la albuminuria (que favorecería la retención tubular de los diuréticos de asa, evitando su unión a los transportadores objetivo) no contribuye en sí misma al incremento de resistencia diurética^{203,204}.
 - Incremento en la reabsorción proximal de Na^+ mediada por la hiperactivación del SNS y el SRAA, que puede alcanzar hasta el 75%^{205,206}.

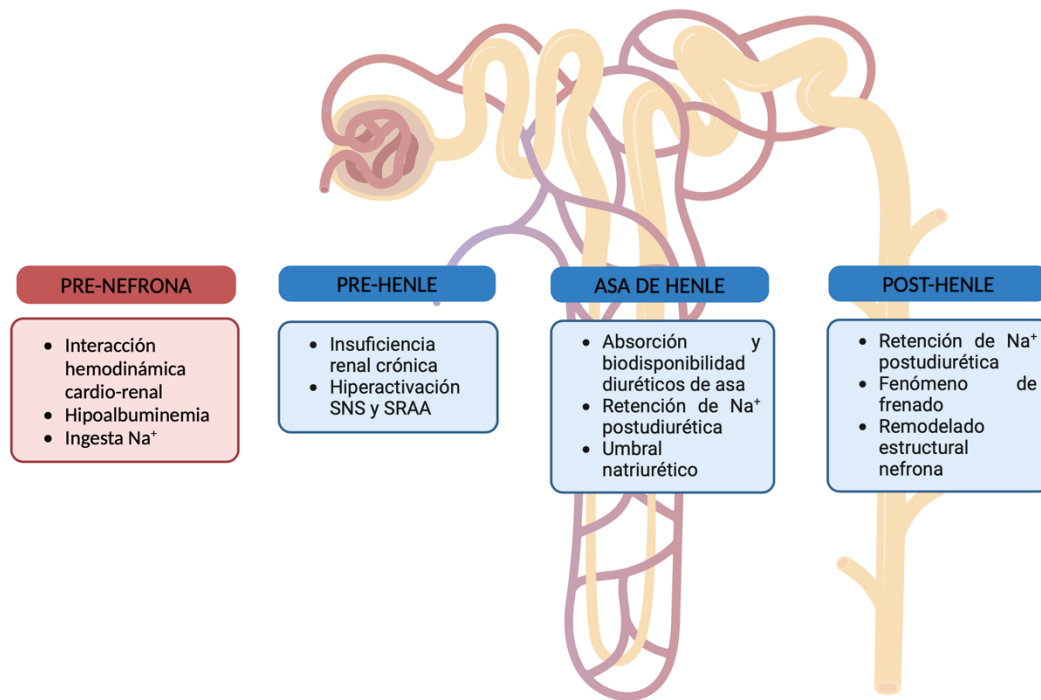
- Resistencia diurética en asa de Henle
 - Absorción y biodisponibilidad oral de diuréticos de asa: La biodisponibilidad oral de la furosemida varía entre el 10% y el 100% (media de 50%) secundario a las diferencias en el vaciamiento gástrico y flujo sanguíneo²⁰⁷. Además, juega un papel muy importante la congestión venosa y el edema intestinal, disminuyendo la absorción de la misma^{207,208}. La biodisponibilidad de la torasemida es más estable (80%) y está menos influenciada por la congestión intestinal²⁰⁹. La furosemida subcutánea tiene la ventaja de permitir un manejo ambulatorio de la descompensación, sin necesidad de ingreso o visitas diarias al hospital de día, y, por otro lado resulta más efectiva que dosis altas de furosemida oral²¹⁰. Estudios de farmacocinética y farmacodinámica muestran como la administración subcutánea consigue dosis terapéuticas mucho antes (aproximadamente en 30 minutos) y éstas se mantienen más estables en comparación con la presentación oral²¹¹.
 - Vida media corta: La semivida de los diuréticos de asa es relativamente corta y la natriuresis disminuye de forma progresiva de 3-6 horas tras la administración²⁰⁹. Tras este tiempo la nefrona actúa con un cierto “efecto rebote” reabsorbiendo ávidamente el Na^+ . Esto es lo que se conoce como “retención de Na^+ postdiurético”¹⁸⁸. Por tanto, en pacientes con mayor grado de congestión se aboga por posologías con concentraciones plasmáticas más estables como las bombas de perfusión continua, tanto subcutánea como intravenosa en el paciente ingresado. En el estudio DOSE-AHF no hubo diferencias entre una infusión continua frente a la administración intermitente de furosemida en cuanto a mejoría de síntomas, volumen de orina o pérdida de peso, aunque era una población sin evidencia de resistencia diurética¹⁶². En otros estudios más pequeños en pacientes con resistencia diurética sí parece que la infusión

continua podría tener ventajas sobre la intermitente aunque no está claro si este efecto puede estar mediado por una mayor dosis de diurético²¹².

- Umbral natriurético: En pacientes con IC la curva dosis-respuesta de los diuréticos de asa se va desplazando hacia abajo y hacia la derecha²⁰². Este umbral va aumentando en pacientes en tratamiento crónico con furosemida y más en situaciones como ICA o ERC.
- Resistencia diurética post-asa de Henle
 - Fenómeno de frenado y remodelado estructural de la nefrona: El fenómeno de frenado hace referencia a la estimulación de la reabsorción en otros punto de la nefrona²¹³. Es un proceso fisiológico que está relacionada con la activación neurohormonal que actúa para preservar el volumen intravascular, pero en situaciones de ICA contribuye a la resistencia diurética²¹³. Los diuréticos de asa no solo bloquean el cotransportador NKCC2 en la parte ascendente del asa de Henle, sino también el NKCC2 apical en la mácula densa. Esto ocasiona que la concentración de Cl^- liberada en la mácula densa disminuye, lo que conduce a la liberación de prostaglandina E2 y NO. Éstos causan vasodilatación de la arteriola aferente y hacen que las células yuxtaglomerulares liberen renina, lo que aumenta aún más la activación neurohormonal²¹⁴. Además, el tratamiento crónico con diuréticos se ha asociado a remodelado e hipertrofia del TCD y colector, lo que aumenta la capacidad de la nefrona distal para reabsorber Na^+ y agua^{215,216}. Éste se considera el mecanismo más importante de resistencia diurética y en el que se basa la estrategia de bloqueo secuencial de la nefrona^{217,218}. Los diuréticos tiazídicos son los más utilizados para evitar la resistencia diurética distal al asa de Henle²¹⁹.

Figura 17.

Mecanismos de resistencia diurética.



Nota. Na^+ : sodio; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

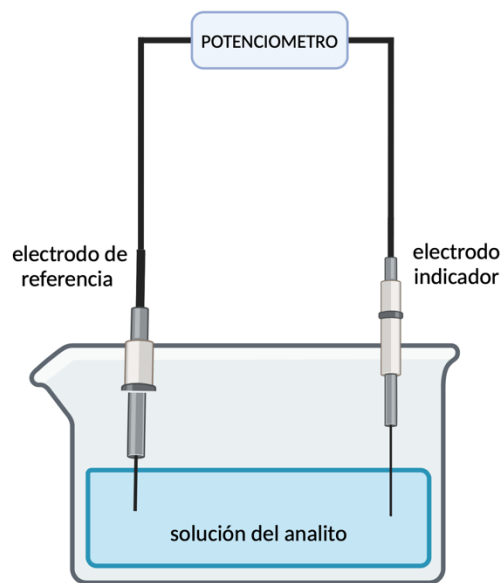
1.4. UTILIDAD DEL SODIO URINARIO EN INSUFICIENCIA CARDIACA

1.4.1. Medición del sodio urinario

El nivel de Na^+ puede ser medido en recolección de orina de distintos intervalos temporales (siendo lo más común orina de 24 horas o colección de orina de 6 horas) o en muestra puntual de orina²²⁰.

Actualmente los principales métodos utilizados para la medición del Na^+U son la espectrometría de emisión atómica en llama y la potenciometría con electrodo selectivo de iones²²¹.

- Espectrofotometría de emisión atómica en llama: La muestra se nebuliza y es introducida dentro de una llama caliente, donde es atomizada (la alta temperatura de la llama vaporiza las gotas, descompone los compuestos en átomos individuales y excita estos átomos, llevándolos a estados de mayor energía)²²². A medida que los átomos excitados decaen al estado electrónico basal, se emite una radiación que pasa por un monocromador que aísla la longitud de onda característica para el ion deseado²²². La intensidad de luz emitida será proporcional a la concentración del ion presente en la solución²²¹.
- Potenciometría: Se mide una diferencia de potencial de una celda, que será proporcional a la actividad o concentración del ion que se quiere medir²²³. El ionómetro está formado por un electrodo de referencia (que contiene una disolución de concentración constante del ion a analizar y desarrolla un potencial fijo conocido e independiente del medio en el que se encuentra sumergido) y el electrodo indicador o de medida (que está en contacto con la disolución problema a través de un tabique poroso)^{224,225}. Mediante el ionómetro se mide la diferencia de potencial entre los dos electrodos sumergidos en una solución bajo condiciones de corriente cero. Esta diferencia está en relación directa con la concentración de Na^+U ²²³.

Figura 18.*Funcionamiento de potenciometría*

Nota. Adaptado de “Quantification of Ions in Human Urine”, por A.R. Ferrao, 2024, *Biomedicines*, 12.

El electrodo selectivo de iones (*ion-selective-electrode*) es un electrodo indicador que está diseñado con una membrana que es selectiva para un tipo particular de ion²²⁶. Esta selectividad permite que el electrodo responda de manera específica a la concentración de ese ion en la solución.

Existen dos tipos de potenciometría:

- Potenciometría directa. En esta técnica la muestra del paciente se pone en contacto directo con la superficie del electrodo²²⁷.
- Potenciometría indirecta. Es la técnica más utilizada, porque ofrece un resultado más próximo a la concentración real. En ella se diluye la muestra con un tampón en el rango de 1:16 a 1:34 y se calcula la concentración de electrolitos en la muestra diluida²²⁷.

Aunque la espectrometría de emisión atómica ha sido el método de referencia tradicional, es un proceso laborioso que no facilita un análisis rápido de las muestras.

Por esta razón, la mayoría de los laboratorios prefieren la potenciometría como método principal, ya que su tecnología es más simple y permite la automatización del procesamiento de muestras²²⁷.

1.4.2. Valores de normalidad de sodio urinario

Los valores de normalidad de Na⁺U dependerán principalmente del estado de hidratación del paciente y de la ingesta diaria de Na⁺. Este valor estará igualmente influenciado por la toma y dosis de diuréticos²²⁹.

Por lo general se establece que el rango de referencia de excreción de Na⁺U de 24 horas en un adulto sano se encuentra en torno a 40-220 mmol. En una muestra puntual de orina, el valor normal debería ser >20 mmol/L (o mEq/L, ya que se trata de un ion monovalente)^{228,229}.

Otra forma de expresar la excreción de Na⁺ sería lo que se denomina como excreción fraccional de Na⁺ (EFNa) y es la cantidad de Na⁺ que se elimina a través de la orina comparada con la cantidad filtrada y reabsorbida por el riñón²³⁰. Se obtiene mediante un cálculo basado en las concentraciones de Na⁺ y Cr en sangre y en orina²³⁰.

$$EFNa = 100 \times \frac{Na\ orina \times Creatinina\ plasma}{Na\ plasma \times Creatinina\ orina}$$

Se establece que la EFNa normal se encuentra en torno al 1-2%²³⁰.

A continuación, se desarrollará la evidencia disponible respecto a la utilidad del Na⁺ urinario en el manejo de pacientes con IC en dos escenarios posibles: pacientes en el seno de una descompensación de ICA o pacientes con IC crónica estable. La Tabla 1 recoge las principales características y resultados principales de cada estudio.

1.4.3. Utilidad del sodio urinario en insuficiencia cardiaca aguda

1.4.3.1. Sodio urinario en orina de 24 horas o de 6 horas

Inicialmente, el *gold-standard* para el estudio de este ion era la excreción total de Na^+ en orina de 24 horas²²⁰. Otros estudios se han centrado en evaluar la excreción en un periodo menor de tiempo, de cara a facilitar la recogida y minimizar las pérdidas de muestra que pudieran suceder²²⁰.

Uno de los primeros estudio es el de Verbrugge y cols. donde se evaluaron los determinantes de la respuesta natriurética en 54 pacientes con IC descompensada y FEVI $\leq 45\%$, calculada como la natriuresis absoluta en 3 colecciones de orina de 24 horas consecutivas ajustada por mg de bumetanida intravenosa administrada²³¹. La presión arterial diastólica, los niveles de aldosterona plasmática y la terapia combinada con acetazolamida fueron predictores de la respuesta natriurética²³¹. Una mayor respuesta natriurética se asoció a su vez con una disminución en los niveles de NT-proBNP mientras que una menor respuesta se relacionó con mayores niveles plasmáticos de aldosterona y mayor actividad de renina plasmática²³¹. La natriuresis ajustada por dosis de diurético de asa predijo una menor mortalidad por todas las causas o reingresos por IC, independientemente de la función renal basal²³¹.

En un subestudio del ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation-Acute Heart Failure) se estudió a 316 pacientes en los que estaba disponible la excreción urinaria de 24 horas²³². La excreción total de Na^+ fue muy variable (mediana de 3,63g [1,85-6,02]). Una mayor excreción urinaria de Na^+ se asoció con una menor mortalidad a los 6 meses en el modelo univariado (reducción del 20% por cada duplicación del Na^+U), la cual no estuvo relacionada con la cantidad de diuresis total o el balance hídrico²³². De hecho, aquellos pacientes que presentaron un balance positivo de Na^+ (definido como una eliminación inferior a la recomendación dietética de 2g/día), presentaron una mayor mortalidad a pesar de un balance hídrico negativo²³². En otro subanálisis del mismo estudio se midió la concentración de Na^+U en orina de 24 horas en 298 pacientes²³³. Un Na^+U bajo (punto de corte de ≤ 60 mmol/L) se observó en 142

(48%) pacientes, que tuvieron una estancia más prolongada y menor pérdida de peso a las 72 horas, incluso tras ajustar por la TFGe basal y la dosis previa de furosemida²³³. Resulta muy interesante que, además, se tomó además una muestra aislada de orina a las 24 horas y ésta se asoció con los eventos estudiados de forma similar a la concentración en orina de 24 horas²³³.

Por otro lado, Damman y cols. en una cohorte de 175 pacientes ingresados por ICA determinaron la excreción de Na^+ durante las primeras 6 horas de iniciar diurético de asa²³⁴. Una menor excreción de Na^+U se asoció con el sexo masculino, edad más joven, enfermedad renal y tratamiento previo con diurético de asa²³⁴. Además, fue un predictor importante de mortalidad por todas las causas en una media de seguimiento de 257 días, sin asociación con las hospitalizaciones por IC²³⁴.

1.4.3.2. Determinación puntual de sodio urinario

Una muestra puntual tiene la ventaja de ser más fácil de obtener y de permitir una evaluación inmediata de la respuesta diurética. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo proporciona la concentración de Na^+ (mmol/L) y no determina la excreción urinaria total diaria de Na^+ (mmol)²²⁰.

Existen distintos estudios que evalúan el papel de la concentración aislada de Na^+U en pacientes en el seno de una descompensación de IC. La mayoría son estudios observacionales y que no cuentan con un amplio tamaño muestral. Hay que diferenciar aquellos estudios que evalúan la concentración urinaria de Na^+ basalmente, previo a la administración de diuréticos de asa, y aquellos que estudian el papel del Na^+U tras la administración de diurético.

- **Concentración de sodio urinario basal**

En cuanto al valor que puede aportarnos una determinación aislada de Na^+U previo a la administración de tratamiento diurético, un estudio retrospectivo de un registro japonés de Honda y cols. dividió a 669 pacientes ingresados por ICA en terciles en función del nivel de Na^+U al ingreso²³⁵. Los pacientes en el tercil inferior (<32

mmol/L) presentaban marcadores de una mayor activación neurohormonal (niveles más elevados de renina, aldosterona, cortisol, y dopamina) así como una menor excreción renal de Na^+ ²³⁵. Estos pacientes tuvieron una menor pérdida de peso durante el ingreso y una menor pérdida neta de fluidos ajustada por dosis equivalentes de furosemina y una tasa mayor de empeoramiento de función renal durante el ingreso²³⁵. Además, los pacientes con un Na^+U más bajo al ingreso presentaron también una mayor tasa del combinado de muerte por todas las causas y empeoramiento de IC en un seguimiento medio de 560 días²³⁵.

En otro estudio de Cox y cols. una ratio de Na^+/Cr en orina elevado previo a la administración de diurético fue el predictor más importante de una mayor natriuresis espontánea post-diurética (a las 18 horas)²³⁶. Este estudio pone el entredicho la importancia de la retención post-diurética de Na^+ como mecanismo de resistencia diurética en pacientes hipervolémicos ya que paradójicamente una mayor natriuresis a las 6 horas del diurético indujo también una mayor diuresis espontánea post-diurética a las 18 horas²³⁶.

Por último, Martens y cols. condujeron otro estudio post-hoc del ROSE-AHF en 339 pacientes que disponían de una muestra puntual de Na^+U antes de la aleatorización²³⁷. Se clasificó la “avidez” por el Na^+ dividiendo el Na^+U en terciles y definida como alta (19–40 mmol/L), intermedia (41–68 mmol/L) o baja (69–139 mmol/L)²³⁷. Los pacientes con una avidez de Na^+ alta presentaron una mejoría más discreta en los parámetros de descongestión como pérdida de peso, mejoría en escala visual análoga, disminución de NT-proBNP, respuesta natriurética y menor natriuresis total, así como una mayor estancia hospitalaria²³⁷.

- **Concentración de sodio urinario postdiurético**

La concentración de Na^+U tras la administración de diurético de asa es el marcador más utilizado para evaluar la respuesta diurética y la potencial resistencia diurética. La medición de la concentración aislada de Na^+U puede hacerse

inmediatamente tras la administración del diurético o tras un intervalo temporal específico. No queda claro en qué momento tiene mayor valor y los distintos estudios al respecto varían.

Uno de los primeros estudios en este contexto es el de Singh y cols. que evalúan en 52 pacientes con ICA descompensada tratados con perfusión intravenosa de furosemida varios marcadores urinarios como el Na^+U , EFNa o la furosemida urinaria (furosemidaU)²³⁸. Una menor respuesta diurética, evaluada mediante el ratio $\text{Na}^+\text{U}/\text{furosemidaU}$ y con un umbral <2 mmol/L se asoció con una menor pérdida de peso, menor diuresis total y menor pérdida de volumen neta a las 24, 48 y 72 horas²³⁸. Los pacientes con un ratio menor de $\text{Na}^+\text{U}/\text{furosemidaU}$ tuvieron más riesgo de empeoramiento de función renal durante el ingreso (definido como un aumento de Cr sérica ≥ 0.3 mg/dL)²³⁸. En un seguimiento a 5 meses un $\text{Na}^+\text{U}/\text{furosemidaU}$ se asoció a mayor riesgo de un combinado de eventos adversos entre los que se incluían muerte, trasplante cardíaco o reingreso por IC²³⁸. De forma similar, en el estudio de Ferreira y cols. un $\text{Na}^+\text{U} < 60$ mmol/L al día 3 de hospitalización durante el tratamiento para la descompensación de IC se asoció a mayor riesgo de eventos adversos en el seguimiento a medio plazo: muerte por causa cardiovascular (CV) u hospitalización por ICA a 180 días²³⁹.

Otro estudio interesante es el de Testani y cols. en el que se evalúa la correlación entre la natriuresis medida de 6 horas o la estimada a partir de una muestra puntual 1 y 2 horas tras la administración del diurético en 50 pacientes²⁴⁰. La correlación entre la medida y la estimación mediante fórmula fue excelente, sobre todo la medida puntual a las 2 horas del diurético, muy superior a la del balance hídrico y con una buena capacidad para predecir una pobre respuesta diurética (definida como un $\text{Na}^+ \leq 50$ mmol en orina de 6 horas) con un área bajo la curva de 0,95²⁴⁰.

En un análisis secundario de Doering y cols. realizado en 187 pacientes con ICA del estudio STRATIFY (Identification of Emergency Department Patients With Acute Heart Failure at Low Risk for 30-Day Adverse Events)²⁴¹, se evaluó la resistencia

diurética en pacientes que recibieron diurético intravenoso en un servicio de urgencias médicas mediante determinación aislada de orina en las primeras 24 horas de la visita en Urgencias²⁴². Se consideró una pobre respuesta diurética según 3 criterios: una FENa menor del 0,2% (5,9% de los pacientes), una determinación aislada de Na^+U $<50\text{mEq/L}$ (17,1%) y un ratio $\text{Na}^+/\text{K}^+ <1$ (10,7% de los pacientes)²⁴². Las 3 definiciones fueron bastante heterogéneas, mostrando muy poca superposición entre ellas. Solo los pacientes que cumplieron el criterio de $\text{Na}^+\text{U} <50\text{mEq/L}$ presentaron un mayor riesgo de reconsulta por IC²⁴².

En otro estudio de Luk y cols. se midió de forma prospectiva en 103 pacientes con ICA la concentración de Na^+U tras la primera administración de diurético intravenoso²⁴³. El punto de corte se estableció en 60 mmol/L. El objetivo primario fue un combinado de muerte a los 90 días, necesidad de soporte circulatorio mecánico o de inotropos durante el ingreso, el cual ocurrió de forma significativa con mayor frecuencia en aquellos pacientes con $\text{Na}^+\text{U} <60\text{ mmol/L}$, así como un empeoramiento de la función renal²⁴³. A destacar que el tiempo medio de recogida de la orina fue de 157 minutos, muy próximo a las 2 horas propuestas por Testani²⁴⁰. De igual forma, en el estudio de Brinkley y cols. se midió el Na^+U en la primera micción tras diuréticos de asa intravenosos en 176 pacientes con IC avanzada atendidos en una Unidad de IC y se valoró la diuresis a las 3 horas de la infusión y el riesgo de reingreso o visita a Urgencias por IC a los 30 días²⁴⁴. En este caso un umbral de $\text{Na}^+\text{U} \geq 65\text{ mmol/L}$ y un volumen de diuresis $\geq 1200\text{ml}$ identificaron al grupo de menor riesgo de eventos²⁴⁴.

Collins y cols. realizaron la determinación de Na^+U a la hora de administrar diurético intravenoso en un estudio prospectivo en 61 pacientes que acudieron al servicio de Urgencias por ICA²⁴⁵. Aquellos pacientes que desarrollaron empeoramiento de la IC durante el ingreso (definida como necesidad de escalar diuréticos o de administración de fármacos vasoactivos) tuvieron una concentración de Na^+U más bajo (48 vs. 80 mmol/L) y establecen que todos estos pacientes (un 10% de la muestra) tenían un Na^+ total en orina de 1 hora $<35,4\text{ mmol}$, lo cual establecen como una

sensibilidad del 100% de predecir empeoramiento de IC, si bien la muestra es pequeña²⁴⁵.

En otro estudio observacional y prospectivo con medidas seriadas de Na⁺U en 111 pacientes con ICA se mostró como una concentración más baja de Na⁺U a las 6 y las 48 horas de la administración de diurético así como la disminución o no aumento de la concentración urinaria de Na⁺ se asociaron con el riesgo elevado de mortalidad a 1 año²⁴⁶.

Galluzzo y cols. en un subestudio del DRAIN (Diuretic Response in Advanced heart failure: bolus intermittent vs. continuous INfusion) dividieron a 80 pacientes con ICA, hipotensión (TAS ≤ 110 mmHg) e hiponatremia dilucional (Na⁺ ≤ 135 mmol/L) en base a la concentración de Na⁺U a las 2 horas de administrar furosemida²⁴⁷. Una respuesta natriurética pobre se consideró como un Na⁺U ≤ 50 mmol/L. Este grupo presentó de forma significativa menor diuresis diaria, menor pérdida de peso a las 48 horas y mayor incidencia de empeoramiento de función renal (incremento en Cr $>0,3$ mg/dl) y de incremento de NT-proBNP a las 72 horas²⁴⁷.

De la Espriella y cols. han publicado un subanálisis del ensayo IMPROVE-HF, (CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction) en el que 160 pacientes con ICA e insuficiencia renal concomitante fueron aleatorizados a estrategia diurética convencional o guiada por los niveles de CA 125⁷⁹. El Na⁺U basal en el momento de la aleatorización (6 ± 3 horas desde ingreso y con dosis mediana previa de furosemida de 40mg) se asoció de forma significativa con la mortalidad por todas las causas y con los reingresos totales (por un aumento de 20 mmol/L en el continuo se producía una reducción del 25% y del 8%, respectivamente)²⁴⁸. Además, la determinación basal de Na⁺U influyó sobre el valor pronóstico de la variación del Na⁺U a las 24 horas del ingreso ya que solo en los pacientes con Na⁺U basal ≤ 50 mmol/l la variación a las 24 horas se asoció de forma inversa con los eventos adversos, sin diferencias en pacientes con Na⁺U basal >50 mmol/l²⁴⁸. En otro subanálisis de este mismo estudio, Miñana y cols. evalúan la

relación entre Na^+U precoz y la eficiencia diurética²⁴⁹. El Na^+U puntual se midió al momento de la aleatorización. La eficiencia diurética se calculó como el volumen neto de salida de líquidos por cada 40 mg de furosemida en 24 horas. La relación entre Na^+U y la eficiencia diurética fue positiva y no lineal. El Na^+U fue el segundo determinante de eficiencia diurética tras el CA 125. Los pacientes con $\text{Na}^+\text{U} < 90$ mmol/L mostraron una respuesta diurética consistentemente baja, mientras que valores superiores a 90 mmol/L estuvieron asociados con un aumento sustancial en la eficiencia diurética²⁴⁹.

La utilidad del Na^+U como marcador de resistencia diurética ha sido evaluado también por Cobo y cols. en un estudio prospectivo, observacional y unicéntrico de 102 pacientes ingresados por ICA²⁵⁰. La eficacia diurética se evaluó mediante la diferencia de peso por cada 40 mg de furosemida intravenosa o equivalente oral administrados. Estos parámetros se evaluaron 6 y 48 horas después de la admisión y diariamente a partir de entonces. La respuesta diurética se consideró deficiente si la congestión persistía y la eficacia diurética basada en el peso era inferior a 0,2 kg/40 mg de furosemida. Se definió resistencia diurética en 20 pacientes (19,6 %). Un $\text{Na}^+\text{U} < 50$ mEq/L a las 6 horas aumentó significativamente el riesgo de desarrollar resistencia diurética y tuvo una sensibilidad del 88% y una especificidad del 55% para detectarla. Después de 48 horas de tratamiento con diuréticos, la respuesta natriurética disminuyó en ambos grupos y no se asoció con la resistencia diurética²⁵⁰. En este mismo sentido, en el estudio de Caravaca y cols. en 65 pacientes ingresados por ICA en los que se realizó un test de estrés con furosemida (bolo de 1mg/Kg para aquellos paciente sin tratamiento previo y 1,5mg/Kg en aquellos pacientes previamente tratados con diurético de asa), la concentración de Na^+U (por debajo o encima de la mediana) a las 2 horas se asoció con la reducción de los signos congestivos (62% vs 97% alcanzaron un score de congestión < 3) y del NT-proBNP (66% vs. 95% consiguieron una reducción de 30%) a los 5 días de ingreso²⁵¹. Además, los pacientes con Na^+U bajo presentaron menor diuresis total y menor pérdida de peso y presentaron un ingreso más prolongado así como mayor riesgo de empeoramiento de la IC y reingreso por ICA o muerte a los 6 meses²⁵¹.

Y parece que el valor pronóstico del Na⁺U podría superar el de otros marcadores más comúnmente utilizados en la descompensación de ICA como es el filtrado glomerular. En el estudio de Biegus y cols. 219 pacientes ingresados con ICA fueron categorizados en 4 subgrupos en función de la TFGe (punto de corte de 60 mL/min/1,73 m²) y Na⁺U (punto de corte de 60 mmol/L) a las 24 y 48 horas del ingreso²⁵². No hubo correlación entre la excreción urinaria de Na⁺ y la TFGe en ambos cortes temporales, evidenciando la desconexión entre la función glomerular y tubular del riñón²⁵². Ambos grupos de pacientes con Na⁺U <60 mmol/L se asociaron con el empeoramiento de la IC durante el ingreso, necesidad de inotropos y reingreso por ICA²⁵². El grupo de TFGe conservada y Na⁺U bajo fue el que presentó la mortalidad a 1 año más alta (52,5%). De hecho un Na⁺U <60 mmol/L pero no una TFGe <60 mL/min/1,73 m² a las 24 horas de ingreso se asoció con la mortalidad a 1 año²⁵². Estos resultados están en concordancia con los presentados por Verbrugge y cols. en 50 pacientes con ICA y FEVI ≤45% en los que la natriuresis medida en las primeras 72 horas se asoció con el riesgo de mortalidad o reingreso por IC pero no así el empeoramiento de función renal, valorado mediante la Cr y otros marcadores de disfunción glomerular como la cistatina C o la proteína β –traza²⁵³.

En otro estudio del grupo de Biegus, el Na⁺U en 172 pacientes ingresados y medido a las 24 y 48 horas del ingreso de nuevo se asoció con el criterio combinado de muerte por todas las causas a 1 año o reingreso por ICA pero no fue así para el nivel del Na⁺U en el momento del alta, tras la optimización del paciente, donde careció de significación estadística²⁵⁴. Sin embargo, es importante recalcar que en ninguno de estos análisis se ha ajustado el Na⁺U en función de parámetros de congestión²⁵⁴. Esto recalca la importancia saber el tiempo en el que se ha determinado el Na⁺U relación con la descompensación.

Del total de estos estudios se ha llevado a cabo un metanálisis, con un total de 4032 pacientes²⁵⁵. Como hemos visto existe una gran heterogeneidad en el umbral de Na⁺U utilizado como normal. La mayoría de los estudios definieron un Na⁺U alto como

>48–65 mmol/L²⁵⁵. Los desenlaces clínicos evaluados incluyeron volumen urinario, pérdida de peso, duración de la hospitalización, reingreso y mortalidad a corto y largo plazo.

- Volumen urinario. El análisis mostró que los pacientes con Na⁺U alto tuvieron un volumen urinario significativamente mayor en comparación con aquellos con Na⁺U bajo: diferencia media ponderada (DMP) +502 mL ($p<0.010$).
- Pérdida de peso. Los pacientes con Na⁺U alto experimentaron una mayor pérdida de peso en comparación con los de Na⁺U bajo: DMP +1.6 kg ($p=0.010$).
- Duración de la hospitalización. Los pacientes con Na⁺U alto tuvieron una duración de hospitalización más corta: DMP –1.4 días ($p=0.030$).
- Deterioro de la función renal. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de deterioro de la función renal entre los grupos de Na⁺U alto y bajo: razón de probabilidades u *odds ratio* (OR) 0.54 ($p=0.100$).
- Rehospitalización por insuficiencia cardíaca. La rehospitalización por insuficiencia cardíaca se evaluó en 4 estudios, pero los resultados no fueron consistentes para un análisis agrupado confiable.
- Mortalidad por todas las causas. A los 30, 90 días y 12 meses los pacientes con Na⁺U alto tuvieron un riesgo significativamente menor de mortalidad (OR: 0.27, $p<0.010$; 0.39, $p<0.010$ y 0.35, $p<0.010$ respectivamente).

Por último, entre los estudios más actuales destacar el de Hoen y cols., un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 143 pacientes hospitalizados por ICA tratados con diurético intravenoso²⁵⁶. Se recolectaron muestras de Na⁺U 2 horas después de cada bolo durante las primeras 36 horas de tratamiento. Los principales resultados evaluados fueron rehospitalización por IC y mortalidad a los 90 días. Un Na⁺U bajo (<100 mmol/L) se asoció con IC más avanzada: mayor dosis acumulada de diuréticos, mayor duración del tratamiento y hospitalización más prolongada así como una mayor tasa de mortalidad y reingreso por IC a los 90 días²⁵⁶. Aunque el Na⁺U

predijo resultados adversos en el análisis univariado, la asociación no se mantuvo tras ajustar por factores de confusión como la Cr y la presión arterial sistólica²⁵⁶.

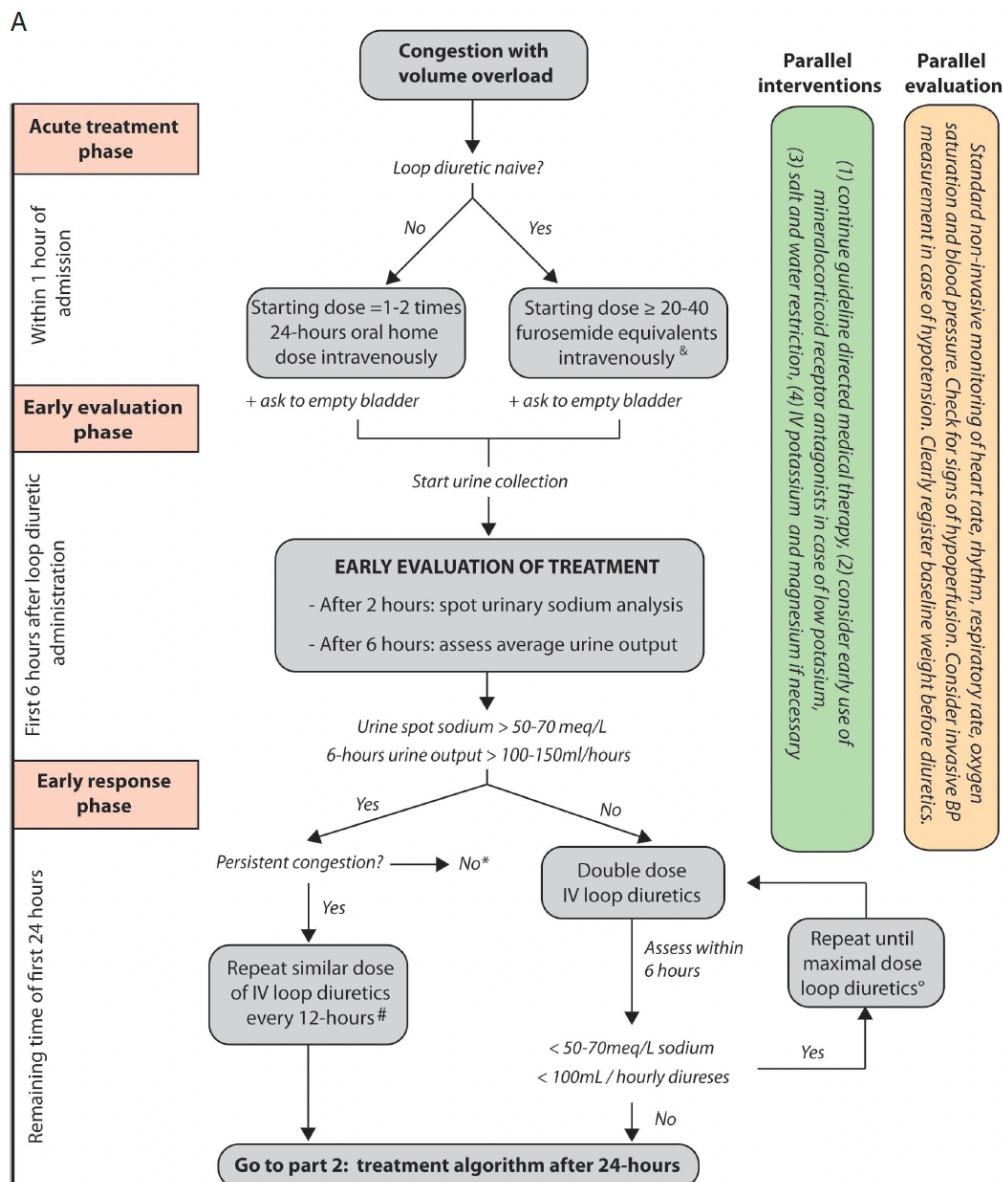
En conjunto, todos los estudios referidos hasta ahora consisten en estudios observacionales y de pequeño tamaño muestral pero que parecen coincidir en que, durante una descompensación de ICA, tanto un Na⁺U más bajo en el momento de la presentación como tras la administración de diurético se relacionan con un peor pronóstico tanto durante la descompensación (menor diuresis total, menor pérdida de peso o descongestión efectiva en el ingreso, mayor estancia hospitalaria) como a largo plazo (mayor riesgo de muerte por todas las causas así como reingreso por IC).

Es por ello que las guías de práctica clínica y las recomendaciones de expertos incorporan el Na⁺U en los protocolos de uso de diuréticos en una descompensación de IC durante las primeras 24 horas²⁵⁷. Inicialmente, la dosis de diurético de asa dependerá de si el paciente lleva o no tratamiento previo. Si no lleva previamente se recomienda iniciar con dosis equivalentes a 20-40 mg de furosemida intravenosa²⁵⁷. En pacientes en tratamiento crónico previo con diuréticos de asa se recomienda administrar de 1-2 veces la dosis de 24 horas por vía intravenosa. Posteriormente se aboga por una evaluación precoz del Na⁺U en una muestra puntual a las 2 horas o el ritmo de diuresis, medido a las 6 horas. Se considera una respuesta adecuada si el Na⁺U >50-70 mEq/L o el ritmo de diuresis >100-150 ml/h²⁵⁷. Si la respuesta es adecuada, pero persisten los signos congestivos se recomienda administrar una dosis similar de diurético cada 12 horas. En cambio, si la respuesta es insuficiente se recomienda doblar la dosis de diurético administrado y reevaluar a las 6 horas. Si el Na⁺U persiste <50-70 mEq/L o el ritmo de diuresis es <100-150 ml/h se recomienda doblar nuevamente la dosis de diurético intravenoso hasta alcanzar la máxima dosis de diurético de asa (que se considera 400-600 mg/día)²⁵⁷. No existe evidencia sobre la monitorización del Na⁺U a partir de las 24 horas de la descompensación por lo tanto las recomendaciones utilizan principalmente el volumen de orina de 24 horas para realizar los ajustes en el tratamiento²⁵⁷.

En base a este algoritmo, la evidencia actual aboga por estudios más numerosos, que utilicen protocolos diuréticos en los que se incluya el Na⁺U como determinante a la hora de titular el tratamiento con diuréticos de asa.

Figura 19.

Algoritmo propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología para la titulación de los diuréticos de asa en Insuficiencia Cardíaca Aguda.



Nota. De “The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology”, por W. Mullens, 2019, *European Journal of Heart Failure*, 21(2).

El estudio más numeroso hasta ahora es el recientemente publicado ENACT-HF (Efficacy of a Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure), un estudio internacional y multicéntrico en el que han participado 18 países²⁵⁸. Es un estudio abierto, no randomizado e incluyó a 401 pacientes con ICA y signos de sobrecarga hídrica en tratamiento previo con al menos dosis diarias equivalentes de furosemida de 40mg durante el mes previo²⁵⁸. El estudio se diseñó en 2 fases secuenciales, una primera en la que los pacientes incluidos fueron tratados según la práctica habitual de cada centro (254 pacientes) y una segunda fase en la que los pacientes eran tratados según un protocolo estandarizado basado en el protocolo de la Sociedad Europea de Cardiología (147 pacientes)²⁵⁸. Se recogió la orina de 24 horas durante dos días seguidos de forma aislada, así como la determinación puntual de orina a las 2 horas del inicio del diurético. Se cumplió el objetivo primario de mayor natriuresis total a las 24 horas (282 mmol vs. 174 mmol) así como los objetivos secundarios de natriuresis total a las 48 horas (538 mmol vs. 365 mmol) y mayor diuresis (5776 mL vs. 4381 mL)²⁵⁸. También hubo una menor duración de la hospitalización en el grupo del protocolo (5,8 vs. 7 días). No hubo diferencias en cuanto a pérdida de peso o cambios en el score de congestión durante el ingreso, así como en la mortalidad intrahospitalaria²⁵⁸. El protocolo diurético condujo al uso de dosis más altas de diurético de asa y terapia combinada con tiazidas más frecuente²⁵⁸.

Por último, el estudio más importante hasta la fecha y el único randomizado es el PUSH-AHF trial (Pragmatic Urinary Sodium-based algorithm in Acute Heart Failure)²⁵⁹. En él, 310 pacientes con ICA que requirieron tratamiento con diuréticos de asa intravenosos fueron aleatorizados a un tratamiento guiado por natriuresis (determinada en puntos temporales concretos e intensificando el tratamiento diurético si los niveles puntuales de Na^+U eran <70 mmol/L) o tratamiento estándar en base a criterio médico²⁵⁹. Los criterios de valoración primarios fueron la excreción urinaria de Na^+ en 24 horas y un combinado del tiempo hasta la mortalidad por todas las causas o el reingreso por IC a los 180 días. La natriuresis a las 24 horas en el brazo

guiados por Na^+U y tratamiento estándar fue de 409 ± 178 mmol frente a 345 ± 202 mmol. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos brazos para el segundo criterio de valoración combinado, que se produjo en 46 (31%) y 50 (31%) de los pacientes, respectivamente²⁵⁹. Como *endpoints* secundarios se objetivó una mayor diuresis de 24 horas pero no hubo tampoco diferencias en cuanto a la duración de la hospitalización, la mortalidad o los reingresos analizados por separado²⁵⁹. A destacar que la dosis total de diurético de asa (bumetanida) fue mayor en el grupo guiado por Na^+U (26 [15.5–44] mg vs. 15 [8.5–32] mg) ya que en un 85% de los pacientes del grupo se modificó al alza el diurético según el protocolo establecido y en un 21% se asoció un segundo agente diurético²⁵⁹.

1.4.4. Sodio urinario en insuficiencia cardiaca crónica

A diferencia del campo de la ICA, en el paciente con IC crónica estable existen muchos menos estudios al respecto. A diferencia de la ICA, donde el objetivo sería conseguir un balance negativo de Na^+ y agua en el cuerpo, en el paciente estable el objetivo es mantener un balance neutro y prevenir las descompensaciones²⁶⁰.

Como se ha comentado previamente, en pacientes con IC crónica en tratamiento con diuréticos existe una importante avidez postdiurética de Na^+ y por ello incluso en pacientes estables puede ser necesaria una dosis baja de diurético de mantenimiento. Dauw y cols. realizaron recolección de orina de 24 horas en 2 días consecutivos en 40 pacientes ambulatorios con IC estables y en tratamiento crónico con 40-80mg de furosemida: el primer día con el tratamiento diurético habitual y el segundo sin el diurético²⁶¹. El día de la retirada del diurético la natriuresis total cayó en un 50% (125,9 mmol vs. 55,1 mmol) y el volumen de orina total un 31% (1650 ml vs. 1035 ml)²⁶¹. Este estudio demuestra que los pacientes estables con IC todavía tienen una clara respuesta diurética y pueden necesitar tratamiento con diuréticos de asa de mantenimiento crónico. Sin embargo, en otros estudios en los que se ha probado la

retirada de diurético de asa a dosis bajas en pacientes estables con IC ésta no dio lugar a un aumento de la autopercepción de disnea ni a una mayor necesidad de reiniciar de furosemida, por lo que puede ser una estrategia factible en un perfil concreto de pacientes²⁶². El Na⁺U podría ser una herramienta para identificar a los pacientes que se benefician de esta estrategia²⁶².

Ganes y cols. en una cohorte del 180 pacientes del estudio prospectivo KIHED (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study) con un espectacular seguimiento total de 28-33 años (mediana de 12 años)²⁶³ utiliza como medida el Na⁺U de 24 horas dividido en terciles ($1 \leq 173$ mmol/día; $2 = 173-229$ mmol/día; $3 = 230-491$ mmol/día)²⁶³. No hubo diferencias significativas en cuanto a eventos (muerte CV, infarto o angina inestable con hospitalización) entre el tercil inferior frente al 2 y el 3 aunque estos pacientes sí que presentaron una mayor mortalidad por todas las causas, que presentó una curiosa curva en U²⁶³.

Existen también estudios en pacientes con IC estable que utilizan la determinación aislada de Na⁺U. Un estudio preliminar pero muy interesante es el de Martens y cols. que ya sugiere el Na⁺U como una herramienta de telemonitorización de los pacientes ambulatorios con IC²⁶⁴. Se trata de un ensayo observacional de un solo centro que siguió prospectivamente a 80 pacientes los cuales recogían la orina de primera micción una vez por semana durante 30 semanas consecutivas. Durante un seguimiento medio de 587 ± 54 días, 21 pacientes desarrollaron un episodio de ICA²⁶⁴. La evolución longitudinal de Na⁺U fue decreciente en toda la muestra pero la de los pacientes que presentaron un evento de ICA fue más baja que la de los pacientes que no se descompensaron²⁶⁴. Además, se observaba una caída en la concentración de Na⁺U en la semana previa a un evento, la cual regresaba a los valores iniciales después de la descongestión²⁶⁴. Es un estudio con limitaciones por el pequeño tamaño muestral pero que abre una puerta al papel de este biomarcador como potencial herramienta de seguimiento del paciente ambulatorio.

Por último, un estudio de Elias y cols. realizó un análisis combinado en 263 pacientes con IC con tratamiento optimizado y seguidos en una consulta de IC en base a la concentración de Na^+U en una muestra aislada de orina (con un punto de corte de 80 mEq/L) y la dosis diaria de furosemida (punto de corte de 80 mg/día)²⁶⁵. Se analizó como criterio de valoración la mortalidad a los 5 años, siendo los pacientes con un $\text{Na}^+\text{U} < 80$ mEq/L y una dosis diaria de furosemida > 80 mg/día los que presentaron una mayor mortalidad (4 veces mayor frente a aquellos con un Na^+U alto y una dosis diaria de furosemida baja)²⁶⁵. Los pacientes con una relación entre la dosis de furosemida y la concentración de Na^+U de 0,8 o superior tuvieron una probabilidad de mortalidad más de 3 veces mayor a los 5 años. Por tanto, también será muy importante poner el Na^+U en contexto de la dosis de diurético del paciente.

Tabla 1.

Principales estudios sobre la utilidad del sodio urinario.

	Autor (año)	N	Tipo de estudio	Muestra	Umbral	T	Conclusiones
INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA	Verbrugge y cols. (2014)	50	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ en orina de 72h	-	284 días	La natriuresis medida en las primeras 72h se asoció con el riesgo de mortalidad o reingreso por IC, pero no el empeoramiento de función renal
	Verbrugge y cols. (2015)	54	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ en 3 colecciones de orina de 24h consecutivas	-	188 días	Mayor natriuresis se asoció con una disminución de NT-proBNP y una menor respuesta con mayores niveles plasmáticos de aldosterona y mayor actividad de renina. La natriuresis ajustada por dosis de diurético de asa predijo una menor mortalidad por todas las causas o reingresos por IC, independientemente de la función renal basal
	Hodson y cols. (2019)	316	Estudio <i>post hoc</i> (ROSE-AHF)	Na ⁺ en orina de 24h	Excreción Na ⁺ <2g/día	6 meses	Mayor mortalidad a pesar de un balance hídrico negativo

INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Na ⁺ U en orina de 24h	Cunningham y cols. (2019)	298	Estudio <i>post hoc</i> (ROSE-AHF)	Na ⁺ en orina de 24h	Na ⁺ U <60 mmol/L	Hospitalización	Estancia más prolongada. Menor pérdida de peso en 72h
	Damman y cols. (2020)	175	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ en orina de primeras 6h tras diuréticos	Terciles (Na ⁺ U ≤89 mmol/L)	257 días	Mayor mortalidad por todas las causas, sin asociación con las hospitalizaciones por IC
Na ⁺ U en muestra puntual de orina	Honda y cols. (2018)	669	Estudio <i>post hoc</i> (registro NaDEF)	Na ⁺ U en muestra puntual al ingreso	Terciles (Na ⁺ U <32 mmol/L)	560 días	Menor pérdida de peso y neta de fluidos y mayor empeoramiento de función renal durante el ingreso Mayor tasa del combinado de muerte por todas las causas y empeoramiento de IC
	Cox y cols. (2021)	285	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual previo a diurético colección 6 y 18h	-	-	Ratio de Na ⁺ /Cr en orina elevado previo a la administración de diurético fue el predictor más importante de una mayor natriuresis espontánea post-diurética
	Martens y cols. (2022)	339	Estudio <i>post hoc</i> (ROSE-AHF)	Na ⁺ U en muestra puntual previo a randomización	Terciles (Na ⁺ U 19–40 mmol/L)	72h	Menor mejoría en parámetros de descongestión y mayor estancia hospitalaria

INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Na⁺U en muestra puntual de orina

Na⁺U postdiurético

Singh y cols. (2014)	52	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual 3-24h de perfusión de furosemida	Na ⁺ U <50 mmol/L Na ⁺ U/FurosemidaU <2mmol/ml	5 meses	Menor pérdida de peso, diuresis total y pérdida de volumen neta a 24, 48 y 72h Mayor riesgo de empeoramiento función renal en ingreso Mayor riesgo de muerte, trasplante cardiaco o reingreso por IC a los 5 meses
Ferreira y cols. (2016)	100	Prospectivo, unicéntrico, casos-controles	Na ⁺ U en muestra puntual 72h de diurético de asa.	Na ⁺ U <60 mmol/L	180 días	Mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular o hospitalización por ICA
Testani y cols. (2016)	50	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual 1-2h tras diuréticos de asa	Na ⁺ U ≤50 mmol/L	-	Una respuesta diurética pobre a las 6 horas de administración de diurético de asa se puede estimar mediante una muestra puntual 1-2h tras el diurético.
Doering y cols. (2017)	187	Estudio <i>post hoc</i> (STRATIFY)	Na ⁺ U en muestra puntual <24h de diurético	Na ⁺ U <50 mmol/L	30 días	Aumento riesgo de reconsulta por ICA
Luk y cols. (2018)	103	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en primera muestra puntual tras diuréticos de asa	Na ⁺ U <60 mmol/L	90 días	Aumento riesgo del combinado de muerte a los 90 días o necesidad de soporte circulatorio mecánico o necesidad de inotropos durante el ingreso

INSUFICIENCIA. CARDIACA AGUDA

Na⁺U en muestra puntual de orina Na⁺U postdiurético

Brinkle y cols. (2018)	176	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en primera muestra puntual tras diuréticos de asa	Na ⁺ U <60 mmol/L Diuresis <1200 ml	30 días	Mayor riesgo de ingreso o visita a Urgencias por IC
Collins y cols. (2018)	61	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual 1 hora tras diurético de asa	Na ⁺ U <48 mmol/L	Hospitalización	Empeoramiento de la IC durante hospitalización (escalar diuréticos y fármacos vasoactivos)
Biegus y cols. (2019)	111	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual 6, 24 y 48h tras diurético de asa	-	1 año	Disminución o no aumento de Na ⁺ U se asoció con menor pérdida de peso (6 y 48h), marcadores de daño tubular (48h) y mortalidad por todas las causas (6 y 48h)
Galluzzo y cols. (2020)	80	Estudio <i>post hoc</i> (DRAIN)	Na ⁺ U en muestra puntual 2h tras furosemida	Na ⁺ U ≤50 mmol/L	Hospitalización	Menor diuresis diaria, menor pérdida de peso a 48h y mayor empeoramiento de función renal e incremento de NT-proBNP a 72h
De la Espriella y cols. (2020)	60	Estudio <i>post hoc</i> (IMPROVE-HF)	Na ⁺ U en muestra puntual en randomización y a las 24h	Na ⁺ U ≤50 mmol/L ΔNa ⁺ U tras 24h	Mediana (1,73 años)	Mayor mortalidad por todas las causas y reingreso por IC. Influencia del valor basal de Na ⁺ U sobre la variación (solo significativa si Na ⁺ U ≤50 mmol/L)

INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Na⁺U en muestra puntual de orina
Na⁺U postdiurético

Miñana y cols. (2020)	160	Estudio <i>post hoc</i> (IMPROVE-HF)	Na ⁺ U en muestra puntual en randomización (6±3h)	Na ⁺ U ≤90 mmol/L	24h	Na ⁺ U más bajo se asocia con menor eficiencia diurética a las 24h.
Cobo y cols. (2020)	102	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual 6 y 48 horas tras furosemida	Na ⁺ U ≤50 mmol/L	Hospita- lización	Na ⁺ U más bajo se asocia con riesgo de resistencia diurética temprana (6h)
Caravaca y cols. (2021)	65	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual 2h tras test de estrés con furosemida	Na ⁺ U <113 mmol/L (mediana)	6 meses	Menor reducción de NTproBNP y escala de congestión a los 5 días. Menos diuresis, pérdida ponderal en el ingreso, mayor estancia hospitalaria y mayor riesgo de empeoramiento o reingreso por IC o mortalidad a los 6 meses.
Biegus y cols. (2021)	219	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U y TFGe en muestra a las 24 y 48h del ingreso	Na ⁺ U <60 mmol/L TFGe < 60 ml/min/1,73m ²	1 año	No correlación entre la excreción urinaria de Na ⁺ y la TFGe Na ⁺ U <60 mmol/L mayor riesgo de empeoramiento de IC, necesidad de inotropos, reingreso por IC o mortalidad 1 año

INSUFICIENCIA. CARDIACA AGUDA

Na ⁺ U en muestra puntual de orina	<i>Na⁺U postdiurético</i>	Biegus y cols. (2021)	172	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual al ingreso, 24h, 48h y alta	-	1 año	Na ⁺ U a las 24h y 48h del ingreso se asocia con muerte por todas las causas o reingreso por ICA a 1 año, pero no el Na ⁺ U al alta
		Hoen y cols. (2024)	143	Prospectivo, unicéntrico, cohortes	Na ⁺ U puntual 2 horas después de cada bolo durante las primeras 36 horas de tratamiento	Na ⁺ U <100 mmol/L	90 días	Mayor dosis acumulada de diuréticos, mayor duración del tratamiento y hospitalización más prolongada Mayor tasa de mortalidad y reingreso por IC a los 90 días No tras ajuste multivariante
	<i>Protocolo diurético</i>	Ter Maaten y cols. (2023)	310	Prospectivo, multicéntrico, randomizado	Na ⁺ U en muestra puntual en diversos puntos temporales	-	6 meses	Protocolo diurético guiado por Na ⁺ U → mayor natriuresis y diuresis 24h
		Dauw y cols. (2024)	401	Prospectivo, multicéntrico, abierto, no randomizado	Na ⁺ U en muestra puntual 2 horas tras diurético	-	Hospita- lización	Protocolo diurético guiado por Na ⁺ U → mayor natriuresis 24h y 48h, mayor diuresis 48h y menor estancia hospitalaria

INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Na ⁺ U 24h	Dauw y cols. (2021)	40	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ en 2 colecciones de orina de 24h	-	-	Tras retirada del diurético la natriuresis total cayó en un 50% y el volumen de orina total un 31%
	Ganes y cols. (2022)	180	Estudio <i>post hoc</i> (KIHD)	Na ⁺ en orina de 24h	Terciles (1 ^{er} tercil Na ⁺ U < 173 mmol)	12 años	Na ⁺ U bajo no se asoció con riesgo de eventos cardiovasculares mayores, pero sí con mayor muerte por todas las causas
	Martens y cols. (2019)	80	Prospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual primera micción	-	587 ± 54 días	Evolución longitudinal de Na ⁺ U descendente en toda la muestra, aunque más baja en aquellos que presentaron un evento de ICA Caída en la concentración de Na ⁺ U en la semana previa a un evento de ICA
Muestra puntual Na ⁺ U	Elias y cols. (2021)	283	Retrospectivo, unicéntrico, observacional	Na ⁺ U en muestra puntual primera micción	Na ⁺ U <80 mmol/L Furosemida / Na ⁺ U >0,8	5 años	Probabilidad de mortalidad más de 3 veces mayor

Nota. Δ: variación; furosemida U: furosemida en orina; h: horas. IC: insuficiencia cardiaca; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; N: número muestral; Na⁺: sodio; Na⁺U: sodio urinario; NT-proBNP: porción N terminal de péptido natriurético tipo B; T: tiempo de seguimiento; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

2. HIPÓTESIS

La excreción urinaria de Na^+ , medida en una muestra puntual de orina y su evolución a lo largo del tiempo, predice el pronóstico en pacientes con IC crónica estables identificando a aquellos con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y eventos de descompensación de IC durante el seguimiento.

3. OBJETIVOS

1. Establecer el valor pronóstico de una determinación puntual de Na^+U en pacientes con IC crónica estable para estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas y el riesgo de descompensación de IC a largo plazo.
2. Evaluar el papel pronóstico de la determinación puntual de Na^+U en los distintos subgrupos más frecuentes de pacientes con IC: edad, sexo, FEVI, función renal, principales biomarcadores y tratamiento diurético de base.
3. Determinar la trayectoria en el tiempo de medidas repetidas de Na^+U durante el seguimiento de pacientes con IC crónica estable.
4. Evaluar el papel pronóstico de la evolución longitudinal de Na^+U en pacientes con IC crónica estable en relación con el riesgo de mortalidad por todas las causas y hospitalización por IC a largo plazo.

4. METODOLOGÍA

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de no intervención, llevado a cabo en un único centro hospitalario de tercer nivel en la ciudad de Valencia, en España (Hospital Clínico Universitario de Valencia). Es un estudio ambispectivo ya que se han incluido datos de pacientes evaluados previamente al diseño del estudio y posteriormente se han incluido pacientes prospectivamente de forma consecutiva hasta alcanzar el tamaño muestral deseado.

4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO

La población del estudio está compuesta por pacientes con diagnóstico de IC crónica que fueran atendidos en las consultas externas de la Unidad de IC del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se incluyeron tanto pacientes que se encontraban ya en seguimiento previamente como pacientes atendidos por primera vez en dicha unidad. Todos los pacientes tenían mayoría de edad (≥ 18 años) y no hubo un límite superior de exclusión por edad.

El diagnóstico de IC crónica se realizó en base a la definición de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología vigentes en el momento de la inclusión^{201,266} y se definió como la presencia de síntomas y signos típicos (disnea, fatiga, edemas) y evidencia objetiva de disfunción cardíaca. Esto último se estableció ante la presencia de:

- FEVI $< 50\%$
- FEVI $\geq 50\%$ y los siguientes criterios:
 - PN elevados: BNP ≥ 35 pg/mL o NT-proBNP ≥ 125 pg/mL.
 - Al menos un criterio adicional:
 - Enfermedad estructural cardíaca relevante: hipertrofia ventricular izquierda (índice de masa del ventrículo izquierdo ≥ 115 g/m² en varones o ≥ 95 g/m² en mujeres) o dilatación de aurícula izquierda (índice del volumen auricular izquierdo > 34 ml/m²)
 - Enfermedad funcional sugerente de disfunción diastólica: velocidad tisular diastólica temprana (e') media de la pared septal y lateral < 9 cm/s o relación E/e' ≥ 13 .

Se han incluido pacientes en todo el espectro de clase funcional, evaluada mediante la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Así, se incluyeron

de forma consecutiva un total de 1200 pacientes entre octubre de 2016 y octubre de 2021.

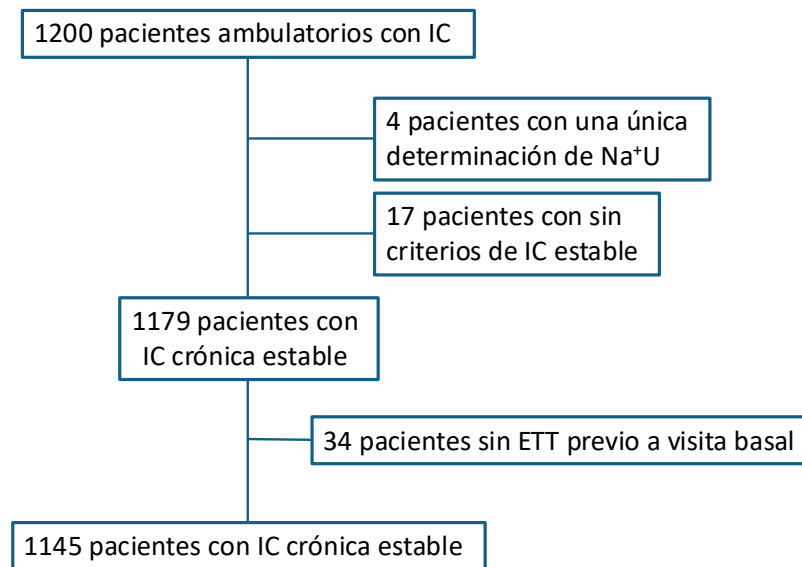
Del total de pacientes se excluyeron aquellos con una única determinación de Na⁺U en el seguimiento (n=4). Posteriormente se identificaron los pacientes que se encontraban en una situación estable de su enfermedad. Los criterios para establecer la estabilidad de la IC fueron los siguientes:

- Ausencia de hospitalizaciones o visita al servicio de Urgencias por empeoramiento de signos o síntomas de IC en los últimos 30 días previos a la visita basal.
- Empeoramiento de al menos 1 grado en la clase funcional respecto a la visita previa en la Unidad de IC, si la había.
- Aumento del edema periférico de al menos 1 grado (evaluado mediante escala visual en 4 grados de severidad) respecto a la visita previa en la Unidad de IC, si la había.
- Aumento significativo en las cifras de biomarcadores relacionados con la IC (incremento $\geq 25\%$ en NT-proBNP o CA 125) respecto a la visita previa en la Unidad de IC, si la había.

Se excluyeron 17 pacientes que no cumplían con los criterios de IC estable. De esta forma la muestra final incluyó un total de 1179 pacientes. Destacar que para el análisis del Na⁺U en la visita basal se han analizado únicamente pacientes que contaran con un estudio ecocardiográfico previo o que éste se realizara en la misma visita, por lo que el total de la muestra en el estudio basal ha sido de 1145 pacientes, mientras que para el análisis longitudinal de datos se han evaluado el total de 1179 pacientes.

Figura 20.

Diagrama de flujo del tamaño muestral del estudio.



Nota. ETT: ecocardiograma transtorácico; IC: insuficiencia cardiaca; Na⁺U: sodio urinario.

4.4. MARCO ÉTICO

El estudio fue diseñado de acuerdo con los principios delineados en la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el comité ético de revisión local institucional (Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, número de identificación 2021/107). Dado que se trata de un estudio observacional, basado en la práctica clínica habitual, que no implica ninguna prueba adicional (las determinaciones analíticas de sangre y orina son de rutina en el seguimiento en la Unidad de IC) ni modificación alguna en el seguimiento o tratamiento previsto de los pacientes; y que incluye una amplia muestra, con un porcentaje no desdeñable de pacientes fallecidos en el momento de recogida de datos, se ha solicitado al comité la exención de consentimiento informado, ya que de otra forma el estudio no sería practicable, siendo concedida.

Todos los datos se han identificado de forma anónima y la información ha sido almacenada en un dispositivo informático personal y de uso privado protegido por contraseña intransferible, evitando el riesgo de divulgación de los datos.

4.5. MEDIDAS Y COLECCIÓN DE DATOS

La colección de datos se realizó mediante cuestionarios electrónicos preestablecidos. Las variables que se recogieron fueron las siguientes:

- Datos demográficos: número de identificación, edad, sexo.
- Datos administrativos de la visita: origen del paciente (hospitalización, consultas, Urgencias), fecha de visita, número consecutivo de visita.
- Historia clínica previa a visita inicial:
 - Clase funcional basal mediante la escala de la NYHA.
 - Factores de riesgo CV clásicos: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus.
 - Hábitos tóxicos: tabaquismo o ex-tabaquismo y consumo alcohol (se ha considerado en hombres consumo significativo si >4 unidades de bebida estándar por día o >14/semana y en mujeres >3/día o >7/semana).
 - Etiología IC: causa o causas consideradas como las predominantes del síndrome. La codificación utilizada de variables ha sido: isquémica, hipertensiva, valvular, tóxica (alcohólica, quimioterapia), taquimiocardiopatía, bloqueo de rama izquierda, miocardiopatía y desconocida.
 - Antecedentes de cardiopatía isquémica, incluyendo antecedentes de infarto de miocardio y/o de revascularización percutánea o quirúrgica.
 - Portador de prótesis valvular y tipo.
 - Trastorno de la conducción y tipo.
 - Diagnóstico de fibrilación auricular.
 - Ingreso previo por IC y número total de ingresos.

- Presencia de comorbilidades: se han recogido las incluidas en el Índice de Charlson: arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC, demencia, cirrosis y cáncer.
- Datos ecocardiografía: prueba de imagen ecocardiográfica realizada previa a la visita basal o en la misma y ecografías seriadas realizadas en el seguimiento. Se recoge fecha de realización, FEVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, grosor septo y pared posterior, diámetro aurícula izquierda, volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, onda E y A del Doppler pulsado mitral, presencia de estenosis o insuficiencia mitral y grado, presencia de estenosis o insuficiencia aórtica y grado, presencia de insuficiencia tricúspidea y grado, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), presión arterial pulmonar sistólica, índice E/e' utilizando el Doppler tisular y diámetro vena cava inferior.
- Datos visita clínica: La visita basal o visita 1 corresponde a la visita en la que se incluye el paciente independientemente de que estuviera en seguimiento previo en la Unidad de IC y en la cual se realiza la primera determinación de Na⁺U. Se recogen datos de la visita basal y para cada una de las visitas sucesivas hasta el fin de seguimiento de cada paciente.
 - Fecha de la visita.
 - Constantes vitales: frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica, saturación venosa de oxígeno, talla, peso.
 - Clase funcional mediante la escala de la NYHA (I-IV).
 - Escala visual análoga de disnea (1-10).

- Presencia de signos de congestión: presencia de edemas y grado (1-4), presencia de ingurgitación yugular y presencia de crepitantes a la auscultación.
- Datos de ecografía clínica realizados en la visita: diámetro vena cava inferior y grado colapso ($\geq$ o $<$ 50%), flujo renal por Doppler pulsado (continuo, monofásico o bifásico), presencia de líneas B significativas (significativo si ≥ 3 líneas B en al menos 2 zonas por hemitórax en un modelo de 8 zonas evaluadas), derrame pleural o derrame pericárdico.
- Datos laboratorio: Fecha analítica y valores de glucemia (mg/dL), urea (mg/dL), Cr (mg/dL), ácido úrico mg/dL, Na^+ (mmol/L), K^+ (mmol/L), Cl^- (mmol/L), índice de saturación de transferrina (%), ferritina (ng/mL), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL [mg/dL]), bilirrubina total (mg/dL), proteínas totales (g/dL), albúmina(g/dL), glutámico-oxalacético transaminasa (U/L), glutámico-pirúvico transaminasa (U/L), gamma-glutamyl transferasa (U/L), fosfatasas alcalinas (U/L), proteína C reactiva (mg/L), Cr en orina (mg/dL), microalbuminuria (mg/L), Na^+U (mmol/L), K^+ en orina (K^+U [mmol/L]), Cl^- en orina (Cl^-U [mmol/L]), leucocitos (n°/L), neutrófilos (n°/L), linfocitos (n°/L), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), osmolaridad en suero, plasma y orina (mOsmol/Kg), gradiente transtubular de K^+ , hemoglobina glicosilada (%), CA 125 (U/mL) y NT-proBNP (pg/mL)
- Tratamiento
 - Administración de tratamiento en la Unidad de IC: transfusión de hematíes, hierro intravenoso y dosis, furosemida intravenosa y dosis, suero salino hipertónico, furosemida subcutánea y dosis.
 - Tratamiento médico en cada visita (grupo farmacológico, principio activo, dosis) y modificación de la pauta del mismo.

La información sobre las distintas variables se ha obtenido mediante una revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes a través de los sistemas informáticos SIA-GAIA, Orion Clinic o Nebula, que en su conjunto registran de forma exhaustiva todas las interacciones médicas que se producen en el sistema sanitario público de la Comunidad Valenciana.

La colección de muestras de laboratorio se realizó, siguiendo la práctica clínica habitual, en el Centro de Atención Primaria correspondiente a cada paciente, previo a la visita médica en la Unidad de IC, donde se obtuvieron muestras sanguíneas y la muestra de orina previamente recolectada por el paciente en su domicilio ese mismo día. Posteriormente eran transportadas al laboratorio central del Hospital Clínico Universitario de Valencia para su análisis. La colección de muestras se llevó a cabo de 1-5 días previo a la visita médica (mediana de 3 días). Los niveles de NT-proBNP y CA 125 se midieron utilizando kits de inmunoensayo disponibles comercialmente (ensayo Elecsys NT-proBNP y ensayo Elecsys CA 125 II, Roche Diagnostics).

Para en análisis de orina, los pacientes fueron instruidos para recolectar una muestra de orina de la primera micción de la mañana. A los pacientes bajo tratamiento crónico con diuréticos orales se les indicó que la colección se hiciera previo a la toma del diurético. La orina se recogió en un recipiente desechable de plástico. Una vez en el laboratorio central, se aspiró una muestra del recipiente de recolección sellado utilizando el puerto de aspiración y se colocó inmediatamente el tubo de vacío etiquetado en un congelador. La determinación de Na^+U se llevó a cabo mediante el método de potenciometría indirecta con electrodo selectivo de iones.

4.6. SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN

El fin de seguimiento ha seguido un criterio temporal y se ha interrumpido tras 1 año desde la inclusión del último paciente (31 octubre 2022). En cuanto a los criterios de valoración estos difieren en el análisis de la determinación de una muestra puntual de Na⁺U en la visita o en el análisis longitudinal de mediciones seriadas de Na⁺U.

4.6.1. Análisis muestra basal de sodio urinario

En el análisis del valor de Na⁺U puntual en la visita basal los dos criterios de valoración principales fueron la mortalidad por todas las causas y el número de eventos totales de descompensación de IC durante el seguimiento. Un evento de descompensación de IC incluye:

1. Hospitalización debido a empeoramiento de signos o síntomas de IC.
2. Visita al Servicio de Urgencias Médicas debido al empeoramiento de signos o síntomas de IC con administración de diuréticos de asa intravenosa, pero sin necesidad de ingreso hospitalario.
3. Visita no planificada a la Unidad de IC con detección de empeoramiento de signos o síntomas de IC y con necesidad de administración de diurético parenteral (perfusión de furosemida intravenosa o bomba subcutánea de furosemida administrada ambulatoriamente).

Como criterios de valoración secundarios encontramos la ocurrencia de cada tipo de descompensación de IC por separado (hospitalización, visita a Urgencias o necesidad de diurético parenteral ambulatorio debido a empeoramiento de IC) así como mortalidad de origen CV. La mortalidad CV se ha definido como todo fallecimiento debido a empeoramiento de IC, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, arritmias cardíacas o muerte súbita. Se consideró como muerte desconocida aquella para la cual no se pudo determinar

una causa específica tras revisar la historia clínica, sin incluirse en este grupo los casos de muerte súbita.

Otras variables exploratorias que se recogieron fueron la ocurrencia de trasplante cardíaco en la evolución, la necesidad de implante de dispositivo de estimulación avanzado (desfibrilación automático implantable con o sin terapia de resincronización o terapia de resincronización de forma aislada), así como la inclusión en diálisis peritoneal en el seguimiento.

4.6.2. Análisis longitudinal de sodio urinario

En el análisis de medidas repetidas de Na⁺U en el seguimiento se seleccionaron como objetivos principales de interés la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones relacionadas con IC. La hospitalización por IC se definió como una admisión hospitalaria no programada con una duración superior a 24 horas, durante la cual fue necesario administrar tratamiento intravenoso con diuréticos o inotrópicos. La causa de fallecimiento se categorizó de manera dicotómica, clasificándose como de origen CV o no CV, siguiendo los criterios reflejados previamente.

El registro de los eventos se realizó mediante la revisión retrospectiva de la historia clínica electrónica de los pacientes una vez finalizado el tiempo de seguimiento mediante los sistemas informáticos SIA-GAIA, Orion Clinic y Nebula (los sistemas de atención de salud pública regional) y se llevó a cabo por un investigador ciego a los datos de las pruebas de laboratorio, incluido el Na⁺U.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) según corresponda. Por lo general hemos preferido expresar con su mediana aquellos datos con una distribución asimétrica de sus valores. De igual forma, categorías ordinales como escalas se expresan también con su mediana. Las variables discretas se expresan como porcentajes.

4.7.1. Análisis muestra basal de sodio urinario

En un primer análisis, considerando el valor de Na⁺U en la visita basal de la muestra de 1145 pacientes, hemos establecido su asociación con el riesgo a largo plazo (seguimiento total) de los criterios de valoración principal: mortalidad por todas las causas y número de eventos totales de descompensación de IC.

El Na⁺U basal se evaluó como un continuo (por descenso de 10 mmol/L) y se estratificó en cuartiles (Q) para su análisis. Las comparaciones entre las categorías de los cuartiles de Na⁺U (Q-Na⁺U) se realizaron mediante la prueba χ^2 para las variables categóricas, y para las variables continuas se utilizó el análisis de varianza de una vía ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis, según correspondiera.

La probabilidad acumulada de mortalidad por todas las causas a lo largo de los Q-Na⁺U se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, y las diferencias se compararon con la prueba de rango logarítmico. La asociación entre la exposición y la mortalidad se evaluó mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariante. Las estimaciones de riesgo se reportan como razones de riesgo o *hazard ratio* (HR) con sus respectivos IC95%. Además, se realizó un análisis de sensibilidad para estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas a 1 año de seguimiento, con el objetivo de homogeneizar el seguimiento en todos los pacientes y estimar el riesgo de mortalidad en un plazo de tiempo menor. Para la mortalidad CV,

se utilizó un análisis de regresión de Cox adaptado para la mortalidad no CV como evento competitivo.

Para examinar la asociación entre el Na⁺U y los eventos totales de descompensación de IC, así como cada uno de los componentes por separado, se realizó un modelo de regresión binomial negativa multivariada que modela simultáneamente el número de descompensación por ICA y la mortalidad por todas las causas (como evento terminal). Las estimaciones de regresión para ambos resultados se han ajustado mutuamente utilizando un modelo de fragilidad compartida, considerando la correlación positiva entre ambos resultados. Las estimaciones de riesgo para el total de descompensaciones de IC, así como para hospitalizaciones, visitas a Urgencias o necesidad de diurético parenteral ambulatorio por ICA se expresan como razones de tasas de incidencia o *incidence rate ratio* (IRR) con sus respectivos IC95%.

Se verificó simultáneamente la suposición de linealidad para todas las variables continuas, y la variable se transformó, si correspondía, mediante polinomios fraccionarios. Las covariables incluidas en los modelos multivariantes finales para todos los resultados se basaron en la plausibilidad biológica y fueron: edad, sexo, ingreso previo por ICA, historia de hipertensión, historia de cardiopatía isquémica, clase funcional evaluada por la escala de la NYHA, Índice de comorbilidad de Charlson, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, TFG_e según la ecuación CKD-EPI, relación nitrógeno ureico/Cr en sangre, Na⁺ sérico, NT-proBNP, CA 125, dosis equivalente de furosemida y tratamiento con inhibidores del SRAA y betabloqueantes.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis por subgrupos para las principales covariables incluidas en el modelo entre las cuales encontramos: edad (< o ≥75 años), sexo, FEVI (< o ≥50%), presencia de edema periférico, TFG_e (< o ≥60 ml/min/1.73m²), NT-proBNP y CA 125 (por encima o debajo de la mediana), dosis equivalente de furosemida (comparación en 2 grupos según < o ≥ 80 mg/día o en 3 grupos según <40 mg/día, 40-80 mg/día o >80 mg/día) y tratamiento con bloqueo secuencial de la

nefrona (definido como tratamiento con diurético de asa más diurético tiazídico o acetazolamida).

4.7.2. Análisis longitudinal de sodio urinario

Para evaluar el efecto de las determinaciones seriadas de la concentración puntual de Na^+U sobre los desenlaces clínicos, se empleó un Modelo de Fragilidad Conjunta o *Joint Frailty Model*, que permite el análisis simultáneo de eventos recurrentes y terminales²⁶⁷. En este contexto, los reingresos por IC se modelaron como eventos recurrentes, mientras que la mortalidad por todas las causas se consideró un evento terminal. Ambos submodelos se vincularon mediante un efecto aleatorio compartido, lo que permite capturar la heterogeneidad no observada entre los pacientes y modelar la posible correlación entre los dos tipos de eventos²⁶⁷. Los resultados del análisis se expresan como HR con sus respectivos IC95%.

Ambos submodelos incorporaron una serie de covariables basales relevantes para el pronóstico, incluyendo edad, sexo, antecedentes de hospitalizaciones previas por IC, etiología isquémica de la IC, clase funcional según la NYHA, Índice de comorbilidad de Charlson, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, FEVI, TFG_e según la ecuación CKD-EPI, relación nitrógeno ureico/Cr, concentración sérica de Na^+ , NT-proBNP, CA 125, dosis equivalente de furosemida y tratamiento con inhibidores del SRAA y betabloqueantes.

La función de riesgo basal para ambos submodelos se ajustó mediante la parametrización de Royston-Parmar con 4 grados de libertad, lo que permite captar de manera adecuada la estructura subyacente del riesgo asociado a los desenlaces evaluados²⁶⁸. Este enfoque es particularmente útil para modelar riesgos complejos que no siguen distribuciones estándar, asegurando una mayor flexibilidad en la estimación del riesgo²⁶⁸.

El enfoque analítico se desarrolló en tres etapas principales.

1. En la primera etapa, la concentración de Na^+U se modeló como un efecto principal utilizando diversas transformaciones. Éstas permiten explorar tanto tendencias lineales como posibles umbrales no lineales que podrían influir en los reingresos por IC y la mortalidad²⁶⁷.
 - a. Transformación lineal, evaluada por descenso de 10 mmol/L de Na^+U .
 - b. Transformación logarítmica, evaluada por descenso de 1 logaritmo (log) de Na^+U .
 - c. Transformación en cuartiles.
 - d. Transformación como puntos de corte binarios ($\leq$ o >50 mmol/L y 70 mmol/L). Estos dos valores se han utilizado en base a los puntos de corte más comúnmente utilizados en la bibliografía revisada^{79,238,240,241,247}.
2. En la segunda etapa del análisis, se incorporaron términos de interacción entre Na^+U y el tiempo de seguimiento, con el objetivo de evaluar si el efecto del Na^+U sobre los desenlaces clínicos varía a lo largo del tiempo. Para modelar el tiempo, se emplearon splines base o *B-splines*, una herramienta estadística que permite representar relaciones no lineales de manera flexible²⁶⁹. Los *B-splines* se construyen a partir de funciones base que son localmente definidas, permitiendo capturar cambios complejos en la relación entre variables sin imponer una forma funcional rígida²⁶⁹. En este caso los nodos (puntos donde las funciones base cambian su comportamiento) se ubicaron en intervalos clínicamente relevantes (0, 0.1, 0.3, 1.3 y 4.5 años) para reflejar dinámicas específicas durante el seguimiento²⁶⁹. Este enfoque permitió modelar con precisión posibles patrones no lineales en el efecto temporal del Na^+U , ajustando la curva para reflejar cambios graduales o abruptos en la asociación a medida que avanzaba el tiempo²⁶⁹. La selección de estos nodos se basó tanto en la relevancia clínica como en la distribución de los datos, asegurando que el modelo capturara adecuadamente los efectos temporales sin sobreajustarse.

3. En la etapa final, los modelos se compararon utilizando los criterios de información de Akaike (AIC) y Bayesiano (BIC), además de evaluar el ajuste general mediante la prueba de razón de verosimilitud (*likelihood ratio test*). El AIC y el BIC son herramientas que ayudan a seleccionar el modelo más adecuado al balancear la calidad del ajuste con la complejidad del modelo²⁷⁰. Un menor valor de AIC o BIC indica un mejor modelo, aunque el BIC penaliza más la complejidad, favoreciendo modelos más simples, especialmente en muestras grandes²⁷⁰. Por otro lado, la prueba de razón de verosimilitud compara dos modelos para determinar si agregar parámetros adicionales mejora significativamente el ajuste, evaluando la probabilidad de que el modelo explique los datos observados²⁷¹. El modelo seleccionado para la presentación final fue aquel que ofreció la mejor combinación de interpretabilidad clínica, ajuste estadístico y valores más bajos de AIC/BIC. En casos de discrepancia entre estas métricas, se priorizó la significancia e interpretabilidad clínica para tomar la decisión final. Además, se evaluaron modelos simplificados sin efectos dependientes del tiempo para determinar si un modelo únicamente basado en efectos principales ofrecía un poder explicativo comparable. Este enfoque permite un análisis riguroso y detallado del efecto del Na⁺U sobre los desenlaces clínicos, considerando tanto la complejidad de los datos como la relevancia clínica de los resultados.

Se ha utilizado para todos los análisis un valor bilateral de $p < 0,050$ como umbral para determinar la significancia estadística. El análisis se ha llevado a cabo con el paquete Merlin dentro de STATA 18.1.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

La Tabla 2 proporciona una descripción detallada de las características basales del total de 1179 pacientes utilizados en el análisis de Na⁺U. La edad media de los pacientes fue de 73,1 ± 11,4 años, siendo 686 (58,4%) hombres. Un total de 653 pacientes (55,4%) presentaban al menos una hospitalización previa por IC, y la mayoría de ellos (78,7%) se encontraban en clase funcional II estable de la NYHA. La mediana de NT-proBNP fue de 1326 pg/mL (449-2948), con un 57,3% de los pacientes presentando niveles de NT-proBNP superiores a 1000 pg/mL. La mediana de determinación puntual de Na⁺U fue de 72 mmol/L (51-94), y 890 pacientes (75,5%) mostraron valores de Na⁺U >50 mmol/L. El número de pacientes con una FEVI ≤40%, entre 41%-49%, y ≥50% fue de 373 (31,8%), 190 (16,1%) y 616 (52,2%), respectivamente. En cuanto al tratamiento al inicio del estudio, el 71,9% recibía inhibidores del SRAA, el 81,4% betabloqueantes, el 47,2% ARM, y el 28,5% iSGLT2. Un total de 946 pacientes (80,2%) estaban bajo tratamiento con diuréticos de asa, siendo la furosemida el más utilizado (85,5%), con una dosis mediana de 40 (20-80) mg/día. Además, el tratamiento combinado con diuréticos tiazídicos o acezatozamida estuvo presente en el 18,7% de los casos.

Tabla 2.

Características basales del total de la muestra de 1179 pacientes.

Variables	Total (N = 1179)
<i>Datos demográficos e historial médico</i>	
Edad, años	73 (11)
Varón, n (%)	689 (58,4)
Hipertensión arterial, n (%)	884 (75,0)
Dislipemia, n (%)	774 (65,6)
Diabetes mellitus, n (%)	514 (43,6)

Resultados

Fumador, n (%)	131 (11,1)
Etiología isquémica IC, n (%)	431 (36,6)
Prótesis valvular, n (%)	113 (9,9)
Ingreso previo por IC, n (%)	653 (55,4)
EPOC, n (%)	149 (12,7)
EAP, n (%)	114 (9,7)
ACV, n (%)	112 (9,5)
ERC, n (%) ^a	314 (26,7)
Índice de Charlson	6,3 (2,5)
Marcapasos, n (%)	97 (8,2)
DAI, n (%)	103 (8,7)
TRC, n (%)	62 (5,3)
DAI-TRC, n (%)	58 (4,9)
Clase funcional NYHA, n (%)	
I-II	1064 (90,2)
III-IV	115 (9,8)
<i>Constantes vitales y exploración física</i>	
Frecuencia cardiaca, lpm	74 (13)
TAS, mmHg	127 (19)
TAD, mmHg	68 (10)
Edema, n (%)	225 (19,1)
Grado edema, n (%)	
I	84 (44,2)
II	87 (45,8)
III	15 (7,9)
IV	4 (2,1)
<i>Electrocardiograma</i>	
Fibrilación auricular, n (%)	565 (47,9)
Bloqueo rama, n (%)	265 (22,5)

BRIHH, n (%)	172 (14,6)
<i>Ecocardiografía</i>	
FEVI, %	49 (15)
Categorías FEVI, %	
≤40	373 (31,6)
41-49	190 (16,1)
≥50	616 (52,2)
PSAP, mmHg	37 (13)
TAPSE, mm	19,5 (17,0; 21,4)
<i>Laboratorio</i>	
TFGe, ml/min/1,73 m ²	63,4 (26,3)
Creatinina, mg/dl	1,3 (0,6)
Urea, mg/dl	65,7 (34,4)
NUS, mg/dl	30,7 (16,1)
Na ⁺ sérico, mmol/L	141 (3)
K ⁺ sérico, mmol/L	4,4 (0,5)
NT-proBNP, pg/mL	1326 (449; 2948)
CA 125, mmol/L	17 (10; 33)
Na ⁺ U, mmol/L	72 (51; 94)
K ⁺ U, mmol/L	40 (30; 50)
Cl ⁻ U, mmol/L	63 (41; 88)
CrU, mg/dl	82 (57; 113)
<i>Tratamiento previo</i>	
Furosemida, n (%)	809 (68,6)
Furosemida dosis	40 (20-80)
Furosemida dosis (categorías)	
<60 mg/24h	322 (27,3)
60-119 mg/24h	363 (30,8)
≥120 mg/24h	124 (10,5)

Resultados

Torasemida, n (%)	145 (12,3)
Diurético de asa, n (%) ^b	946 (80,2)
ARM, n (%)	557 (47,2)
Diuréticos tiazídicos, n (%)	250 (21,2)
Acetazolamida, n (%)	17 (1,4)
Bloqueo secuencial nefrona, n (%)	221 (18,7)
iSGLT2, n (%)	336 (28,5)
Betabloqueantes, n (%)	960 (81,4)
iSRAA, n (%)	844 (71,9)
IECA/ARA II, n (%)	463 (39,3)
INRA, n (%)	381 (32,6)

Nota. Los valores se expresan como media (DE) o mediana (RIQ). Las variables categóricas se expresan como porcentajes. ^a ERC se define como la presencia de alteración estructural o funcional renal (sedimento, prueba de imagen o histología) que persiste más allá de 3 meses acompañado o no de deterioro de la función renal o una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² sin otros datos de patología renal. ^b Se considera furosemida o torasemida. ^c Implica tratamiento con diurético de asa más tiazida o acetazolamida. ACV: accidente cerebrovascular; ARA II: antagonista de receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor mineralcorticoide ; BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His; CA 125: antígeno carbohidrato 125; Cl⁻U: cloro urinario; CrU: creatinina en orina; DAI: desfibrilación automático implantable; DE: desviación estándar; DEF: dosis equivalente de furosemida; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina; iSGLT2i: inhibidores con cotransportador sodio–glucosa tipo 2; K⁺: potasio; K⁺U: potasio urinario; Na⁺: sodio; Na⁺U: sodio urinario; NT-proBNP: porción N-terminal del propéptido natrurético cerebral; NUS: nitrógeno ureico en sangre; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial

sistólica; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RIQ: rango intercuartílico; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricúspide; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada evaluada mediante ecuación CKD-EPI; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

5.2. PAPEL DE LA DETERMINACIÓN BASAL DE SODIO URINARIO

5.2.1. Características basales en función de sodio urinario basal

La Tabla 3 muestra las características de los 1145 pacientes incluidos en el análisis de la determinación única de Na^+U , estratificados según el nivel de Na^+U en la visita basal en la Unidad de IC (considerada como Visita 1) en cuartiles ($\text{Q-Na}^+\text{U}$): ($\text{Q1}=7\text{-}50\text{ mmol/L}$; $\text{Q2}=51\text{-}71\text{ mmol/L}$; $\text{Q3}=72\text{-}94\text{ mmol/L}$; $\text{Q4}=95\text{-}242\text{ mmol/L}$). Como se ha comentado previamente, para este análisis se han excluido 34 pacientes que no contaban con una prueba de imagen previo a la visita basal y que no fue realizada durante la misma.

De forma muy similar a la población total, la edad media del total de dicha muestra fue de 73 ± 11 años. El sexo predominante fue el masculino (58,5%). La causa más frecuente de IC fue la cardiopatía isquémica (36,8%) y un 52% de los pacientes tenían FEVI conservada. Más de la mitad de las pacientes tenían un ingreso previo por descompensación de IC (53.6%). La clase funcional predominante fue la NYHA II (78,8%). La mediana de NT-proBNP fue de 1324 (447; 2952) pg/mL y la mediana de Na^+U fue de 72 (51; 94) mmol/L.

Respecto a las diferencias entre grupos en función del Na^+U , encontramos que aquellos pacientes en el $\text{Q-Na}^+\text{U}$ más bajo presentaron un perfil de riesgo más alto: eran mayores, con mayor comorbilidad (Índice de Charlson más alto), una peor clase funcional basal, mayor incidencia de fibrilación auricular y mayores tasas de ingreso previo por IC. Además, en la visita clínica estos pacientes presentaban mayor gravedad en cuanto a constantes vitales (tensión arterial más baja, tanto sistólica como diastólica), presentación clínica (mayor prevalencia de edema periférico) y valores analíticos (mayores cifras de Cr y nitrógeno ureico, menor TFGe y mayores cifras de NT-proBNP y CA 125). Estos pacientes eran tratados más frecuentemente con diuréticos de asa y con dosis equivalentes de furosemida más altas, así como presentaban una mayor tasa de bloqueo secuencial de la nefrona.

En cuanto a parámetros ecocardiográficos, no encontramos diferencias significativas en función de los niveles de Na⁺U respecto a la FEVI, diámetros ventriculares o presión pulmonar. Sin embargo, los pacientes en el cuartil inferior de Na⁺U presentaron menor TAPSE, indicativo de disfunción ventricular derecha.

Tabla 3.

Características basales según cuartiles de sodio urinario.

Variables	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	P
	(N =	Na⁺U	Na⁺U	Na⁺U	Na⁺U	
	1145)	7-50	51-71	72-94	95-242	
		mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	
	(N =	(N =	(N =	(N =	(N =	
	286)	286)	287)	286)	286)	
<i>Datos demográficos e historial médico</i>						
Edad, años	73 (11)	75 (11)	75 (11)	74 (11)	69 (12)	<0,001
Varón, n (%)	670 (58,5)	134 (46,9)	158 (55,2)	170 (59,2)	208 (72,7)	<0,001
Hipertensión arterial, n (%)	862 (75,3)	221 (77,3)	221 (77,3)	223 (77,7)	197 (68,9)	0,038
Dislipemia, n (%)	753 (65,8)	195 (68,2)	188 (65,7)	192 (66,9)	178 (62,2)	0,478
Diabetes mellitus, n (%)	502 (43,8)	125 (43,7)	138 (48,3)	126 (43,9)	113 (39,5)	0,218
Fumador, n (%)	128 (11,2)	25 (8,7)	33 (11,5)	24 (8,4)	46 (16,1)	0,012

Resultados

Etiología isquémica IC, n (%)	421 (36,8)	81 (28,3)	100 (35,0)	105 (36,6)	135 (47,2)	<0,001
Ingreso previo por IC, n (%)	614 (53,6)	191 (66,8)	172 (60,1)	153 (53,3)	98 (34,3)	<0,001
EPOC, n (%)	148 (12,9)	39 (13,6)	38 (13,3)	39 (13,6)	32 (11,2)	0,792
EAP, n (%)	113 (9,9)	22 (7,7)	35 (12,2)	37 (12,9)	19 (6,6)	0,022
ACV, n (%)	110 (9,6)	34 (11,9)	22 (7,7)	34 (11,8)	20 (7,0)	0,078
ERC, n (%) ^a	303 (26,5)	79 (27,6)	92 (32,2)	80 (27,9)	52 (18,2)	0,002
Índice de Charlson	6,3 (2,5)	6,6 (2,4)	6,7 (2,6)	6,3 (2,5)	5,6 (2,3)	<0,001
Marcapasos, n (%)	93 (8,1)	32 (11,2)	35 (12,2)	15 (5,2)	11 (3,8)	<0,001
DAI, n (%)	99 (8,6)	27 (9,4)	23 (8,0)	23 (8,0)	26 (9,1)	0,902
DAI-TRC, n (%)	56 (4,9)	20 (7,0)	14 (4,9)	15 (5,2)	7 (2,4)	0,091
Clase funcional NYHA, n (%)						<0,001
I-II	1033 (90,2)	239 (83,6)	249 (87,1)	270 (94,1)	275 (96,2)	

III-IV	112 (9,8)	47 (16,4)	37 (12,9)	17 (5,9)	11 (3,8)	
--------	--------------	--------------	--------------	----------	----------	--

Constantes vitales y exploración física

Frecuencia cardíaca, lpm	73 (65; 80)	73 (66; 81)	73 (65; 82)	73 (65; 80)	72 (65; 78)	0,117
TAS, mmHg	127 (114; 139)	124 (110; 137)	124 (111; 139)	129 (115; 140)	130 (120; 140)	0,001
TAD, mmHg	68 (60; 74)	66 (60; 71)	67 (60; 73)	68 (60; 74)	70 (64; 75)	0,031
Edema, n (%)	221 (19,3)	64 (22,4)	70 (24,5)	55 (19,2)	32 (11,2)	<0,001

Electrocardiograma

Fibrilación auricular, n (%)	547 (47,8)	162 (56,6)	158 (55,2)	141 (49,1)	86 (30,1)	<0,001
Bloqueo rama, n (%)	257 (22,4)	67 (23,4)	68 (23,8)	73 (25,4)	49 (17,1)	0,087
BRIHH, n (%)	170 (14,8)	42 (14,7)	47 (16,4)	51 (17,8)	30 (10,5)	0,078

Ecocardiografía

FEVI, %	51 (37; 61)	48 (34; 59)	50 (38; 61)	52 (36; 62)	53 (39; 61)	0,164
FEVI <50%, n (%)	550 (48)	150 (52,4)	143 (50)	132 (46)	125 (43,7)	0,151

Resultados

TAPSE, mm	19,5 (17,0; 21,4)	18,5 (16,0; 21,0)	19,1 (17,0; 21,1)	19,4 (17,0; 21,0)	20,3 (18,3; 21,9)	<0,001
PSAP, mmHg ^b	39 (30; 50)	40 (30; 50)	40 (31; 50)	40 (32; 50)	36 (30; 43)	0,065

Laboratorio

TFGe, ml/min/1.73 m ²	61 (44,1; 79,6)	53,4 (38,3; 76,5)	56,7 (39,5; 72,5)	60,4 (44,5; 78,9)	71,7 (57,2; 90,3)	<0,001
Creatinina, mg/dl	1,1 (0,9; 1,5)	1,2 (0,9; 1,5)	1,2 (0,9; 1,7)	1,1 (0,9; 1,5)	1,0 (0,8; 1,3)	<0,001
NUS, mg/dl	25,7 (20,1; 36,4)	29,4 (21,5; 39,3)	29,6 (21,0; 41,6)	26,6 (21,0; 36,9)	22,4 (18,7; 26,6)	<0,001
Na ⁺ , mmol/L	141 (139; 142)	140 (138; 142)	141 (139; 143)	141,0 (139; 142)	141,0 (140; 143)	<0,001
K ⁺ , mmol/L	4,4 (4,1; 4,7)	4,3 (4,0; 4,7)	4,4 (4,1; 4,7)	4,4 (4,1; 47)	4,5 (4,2; 4,7)	<0,001
NT-proBNP, pg/mL	1324 (447; 2953)	1653 (649; 3698)	1576 (654; 3735)	1655 (614; 3148)	623 (190; 1801)	<0,001
CA 125, U/mL	17 (10; 34)	20 (11; 47)	17 (11; 39)	16 (11; 31)	14 (9; 23)	<0,001

Na ⁺ U, mmol/L	72 (51; 94)	36 (27; 43)	62 (55; 67)	82 (76; 88)	116 (104; 141)	<0,001
<i>Tratamiento previo</i>						
Diuréticos de asa, n (%) ^c	922 (80,5)	269 (94,1)	248 (86,7)	233 (81,2)	172 (60,1)	<0,001
DEF, mg/24h	40 (20; 80)	80 (40; 120)	60 (40; 80)	40 (20; 80)	20 (0; 40)	<0,001
iSRAA, n (%)	791 (69,1)	200 (69,9)	187 (65,4)	195 (67,9)	209 (73,1)	0,237
Betabloqueante, n (%)	935 (81,7)	226 (79)	23 (82,9)	230 (80,1)	242 (84,6)	0,293
ARM, n (%)	545 (47,6)	152 (53,1)	138 (48,3)	129 (44,9)	126 (44,1)	0,120
iSGLT2, n (%)	326 (28,5)	84 (29,4)	93 (32,5)	73 (25,4)	76 (26,6)	0,239
Diuréticos tiazídicos, n (%)	247 (21,6)	66 (23,1)	66 (23,1)	64 (22,3)	51 (17,8)	0,359
Acetazolamida, n (%)	16 (1,4)	8 (2,8)	3 (1)	5 (1,7)	0 (0)	0,035
Bloqueo secuencial nefrona, n (%) ^d	214 (18,7)	65 (22,7)	60 (21,0)	55 (19,2)	34 (11,9)	0,005

Nota. Los valores se expresan como media (DE) o mediana (RIQ). Las variables categóricas se expresan como porcentajes. ^a ERC se define como la presencia de

alteración estructural o funcional renal (sedimento, prueba de imagen o histología) que persiste más allá de 3 meses acompañado o no de deterioro de la función renal o un TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sin otros datos de patología renal. ^b Datos disponibles en 615 pacientes ^c Se considera furosemida o torasemida. ^d Implica tratamiento con diurético de asa más tiazida o acetazolamida. ACV: accidente cerebrovascular; ARM: antagonistas del receptor mineralcorticoide ; BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His; CA 125: antígeno carbohidrato 125; DE: desviación estándar; DAI: desfibrilación automático implantable; DEF: dosis equivalente de furosemida; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; iSGLT2: inhibidores con cotransportador sodio–glucosa tipo 2; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; K⁺: potasio; Na⁺: sodio; Na⁺U: sodio urinario; NT-proBNP: porción N-terminal del péptido natriurético cerebral; NUS: nitrógeno ureico en sangre; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RIQ: rango intercuartílico; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricúspide; TFG_e: tasa de filtrado glomerular estimada evaluada mediante ecuación CKD-EPI; TRC: terapia de resincronización cardiaca..

5.2.2. Seguimiento de eventos adversos

La mediana de seguimiento por paciente fue de 2,6 (1,7-3,4) años. Durante este periodo se registraron 293 muertes (25,6% muestra). De estas, 147 (50,2%) fueron de origen CV y 146 (49,8%) no CV. La causa más frecuente de muerte CV fue debida a IC (61 pacientes [20,8% de las muertes y 5,3% de la muestra]). Además, se han registrado 382 eventos de descompensación de IC en 233 pacientes (20,3%), de los cuales 244 han sido ingresos por ICA en 170 pacientes (14,9%). A destacar que hubo una alta tasa de eventos recurrentes ya que 62, 18, 8, 5 y 1 pacientes presentaron 2, 3, 4, 5 y 8 eventos de descompensación de IC distintos, respectivamente.

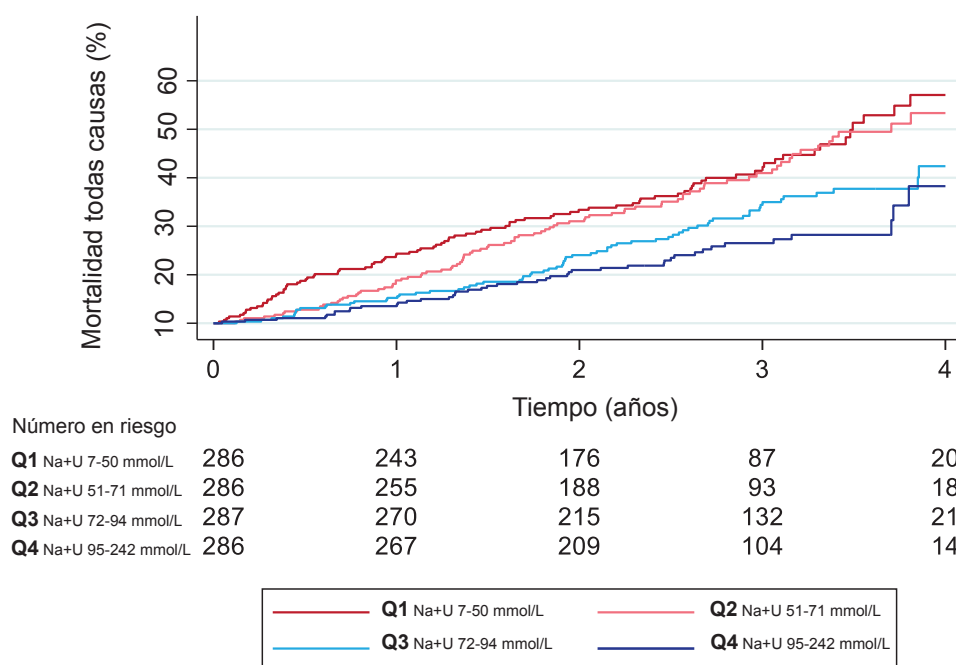
5.2.3. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad total

5.2.3.1. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad en la totalidad del seguimiento

La Figura 21 muestra la gráfica de Kaplan-Meier que representa el riesgo de mortalidad por todas las causas en función del Q-Na⁺U. Puede observarse como aquellos pacientes en los Q-Na⁺U más bajos presentan un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en el seguimiento. Estas diferencias pueden observarse sobre todo durante el primer año de seguimiento, con un solapamiento entre los Q1 y Q2 una vez pasado este periodo.

Figura 21.

Gráfico de Kaplan-Meier para mortalidad por todas las causas en función de los cuartiles de sodio urinario durante todo el seguimiento.

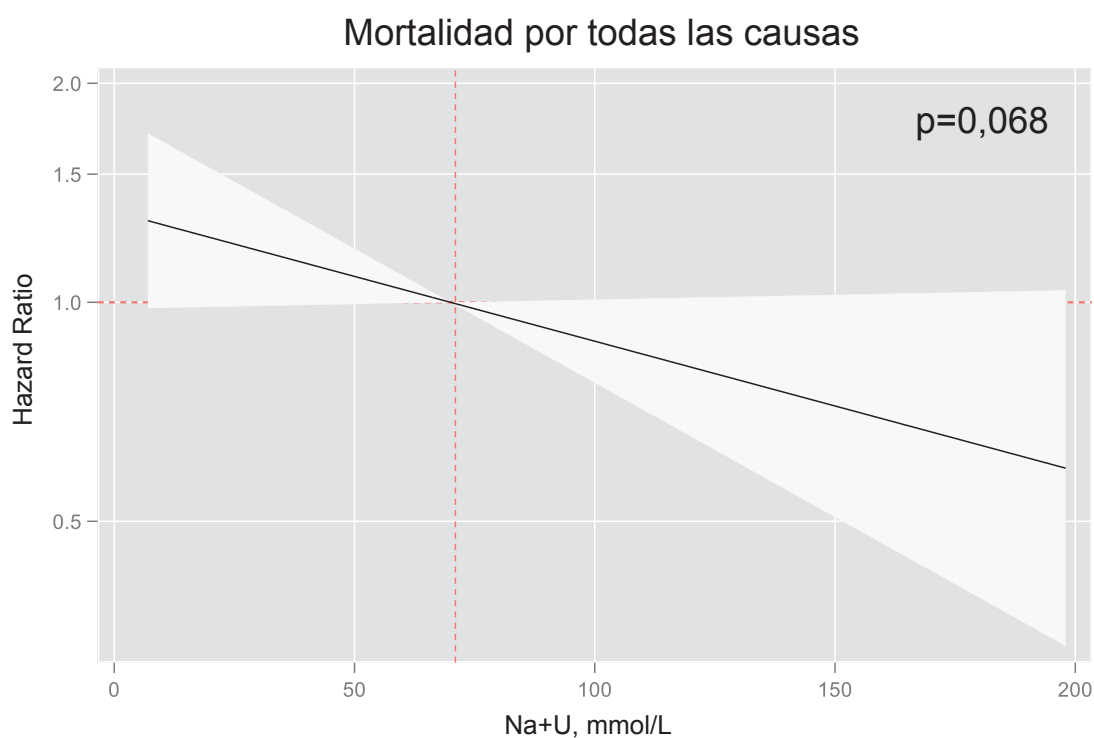


Nota. Q: cuartil; Na⁺U: sodio urinario.

Tras el ajuste multivariante, y evaluado como continuo, el valor basal de Na⁺U no se asoció de forma significativa con el riesgo de mortalidad por todas las causas durante todo el seguimiento (HR por cada descenso de 10 mmol/L en Na⁺U 1,04; IC95% 0,99-1,09; p=0,068) (Figura 22). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el análisis comparativo entre grupos de Q-Na⁺U, tomando como referencia Q4 frente al resto de cuartiles (Tabla 4).

Figura 22.

Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de mortalidad por todas las causas durante el seguimiento.



Nota. HR por cada descenso de 10 mmol/L en Na⁺U. Na⁺U: sodio urinario.

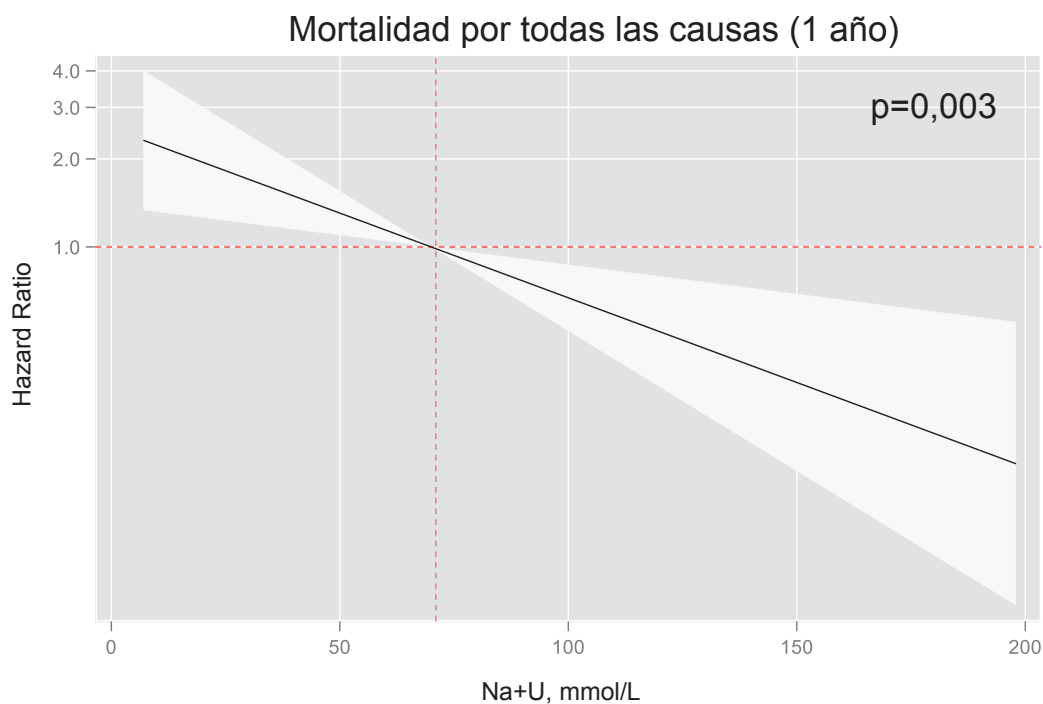
5.2.3.2. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad a 1 año

Se ha realizado un análisis de sensibilidad, limitando en tiempo de seguimiento a un total de 1 año. En este periodo de tiempo un menor nivel de Na⁺U basal sí se asoció con un incremento significativo de la mortalidad por todas las causas (HR por

cada descenso de 10 mmol/L en Na^+U 1,14; IC95% 1,05-1,25; $p=0,003$) (Figura 23). En comparación con el cuartil más alto, los pacientes pertenecientes al Q1, mostraron un aumento de más del doble del riesgo de mortalidad total (HR 2,21; IC95% 1,03-4,73; $p=0,041$) (Tabla 4). No observamos diferencias significativas en la comparación entre Q4 y los pacientes en Q2 o Q3 (Tabla 4).

Figura 23.

Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de mortalidad por todas las causas durante el seguimiento a 1 año.



Nota. HR por cada descenso de 10 mmol/L en Na^+U . Na^+U : sodio urinario.

Tabla 4.

Estimadores de riesgo en función de los cuartiles de sodio urinario en los modelos multivariantes.

Mortalidad total	HR (IC95%)	p
Q4 (referencia)		
Q1	1,23 (0,83-1,83)	0,303
Q2	1,09 (0,74-1,60)	0,661
Q3	0,88 (0,59-1,31)	0,525
Mortalidad total 1 año	HR (IC95%)	p
Q4 (referencia)		
Q1	2,21 (1,03-4,73)	0,041
Q2	1,04 (0,48-2,27)	0,915
Q3	0,87 (0,38-2,03)	0,754
Mortalidad cardiovascular	HR (IC95%)	p
Q4 (referencia)		
Q1	1,26 (0,70-2,24)	0,438
Q2	1,19 (0,68-2,07)	0,545
Q3	0,88 (0,49-1,58)	0,666
Hospitalizaciones IC	IRR (IC95%)	p
Q4 (referencia)		
Q1	1,83 (1,10-3,04)	0,020
Q2	1,43 (0,87-2,35)	0,160
Q3	1,05 (0,63-1,75)	0,839
Descompensaciones IC	IRR (IC95%)	p
Q4 (referencia)		
Q1	1,70 (1,11-2,61)	0,015

Q2	1,34 (0,88-2,03)	0,177
Q3	1,00 (0,66-1,53)	0,994

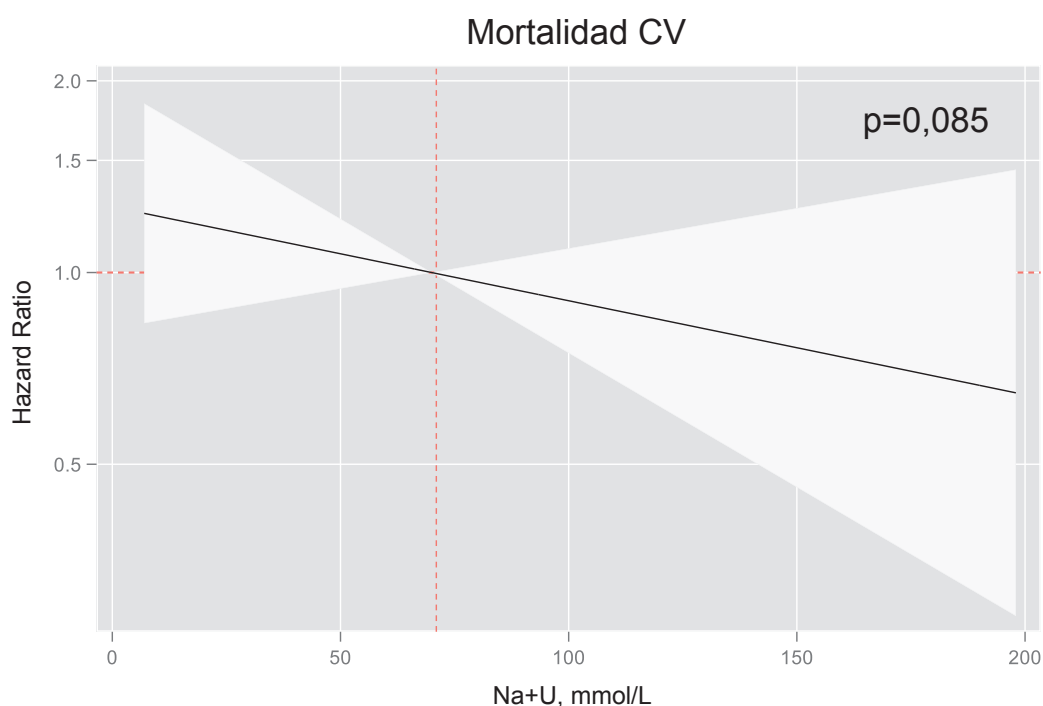
Nota. HR: razones de riesgo; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IRR: razón de tasas de incidencia; Q: cuartil

5.2.4. Sodio urinario basal y riesgo de mortalidad cardiovascular

Durante el total del seguimiento, el valor basal de Na⁺U no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad CV analizado su valor como continuo (HR por cada descenso de 10 mmol/L en Na⁺U 1,05; IC95% 0,99-1,11; p=0,085) (Figura 24). De igual forma, no encontramos diferencias significativas en cuanto al riesgo de mortalidad en la comparación de cada Q-Na⁺U entre sí (Tabla 4).

Figura 24.

Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de mortalidad cardiovascular durante el total del seguimiento.



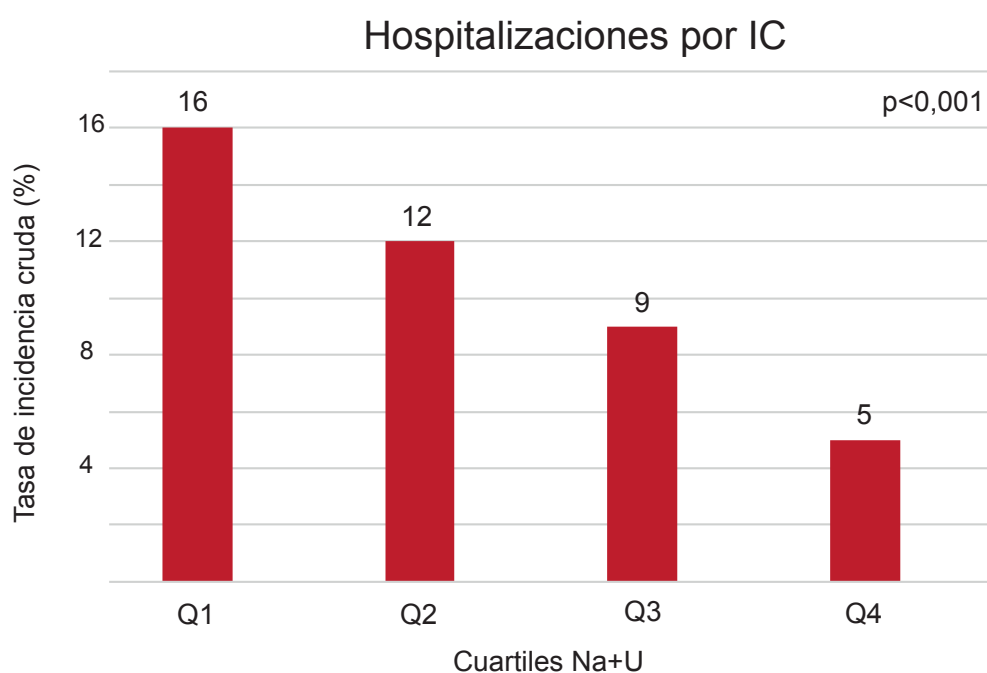
Nota. HR por cada descenso de 10 mmol/L en Na⁺U. Na⁺U: sodio urinario.

5.2.5. Sodio urinario basal y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca

Las tasas de incidencia de hospitalización por IC fueron mayores a menor Q- Na^+U , como puede observarse en la Figura 25. En concreto las tasas de incidencia cruda (por 100 personas-año) fueron $\text{Q1}=16$, $\text{Q2}=12$, $\text{Q3}=9$ y $\text{Q4}=5$; $p<0,001$.

Figura 25.

Tasa de incidencia cruda de hospitalización por insuficiencia cardiaca en cada cuartil de sodio urinario.



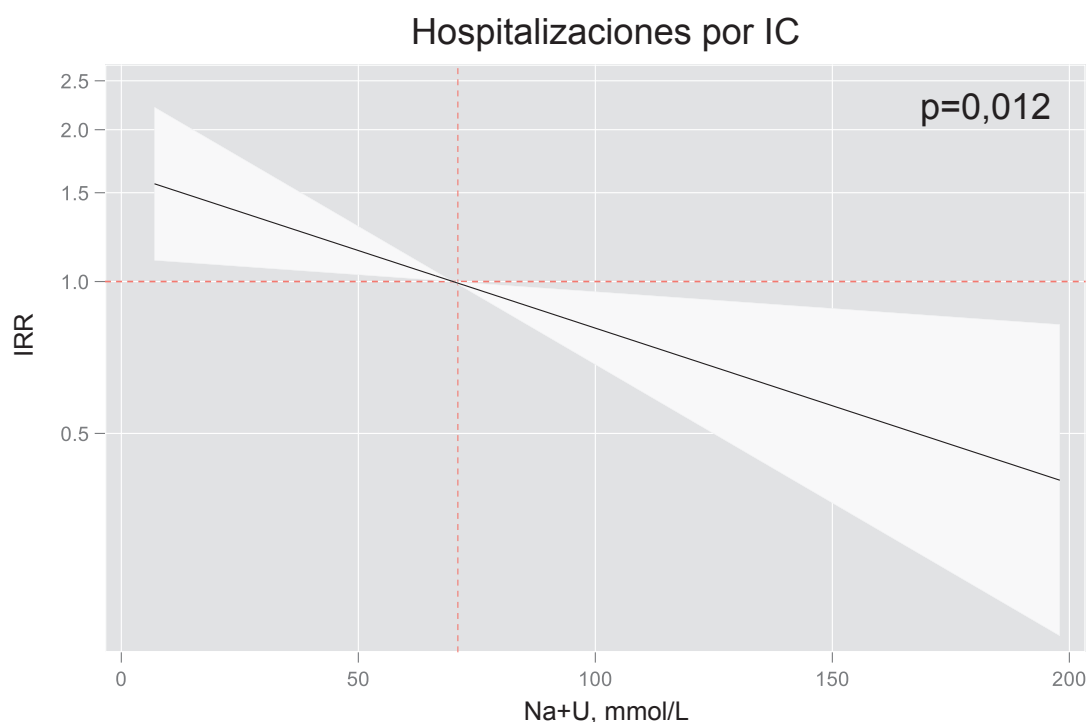
Nota. Incidencia por 100 personas-año. IC: insuficiencia cardiaca; Q: cuartil; Na^+U : sodio urinario.

Tras el ajuste multivariante, el Na^+U se asoció de forma significativa e inversa con el riesgo de ingreso por IC cuando se evaluó su valor de forma continua. Por cada

descenso de 10 mmol/L de Na^+U , el riesgo de ingreso por IC aumentó 1,08 (IC95% 1,02-1,14; $p=0,012$) (Figura 26). En comparación con los pacientes del cuartil superior, los pacientes del cuartil más bajo de Na^+U (≤ 50 mmol/L) tuvieron un riesgo significativamente mayor de ingreso por IC (IRR 1,83; IC95% 1,10-3,04; $p=0,020$). No encontramos diferencias significativas en el cociente de riesgo comparando el cuartil de referencia con el Q2 o Q3 (Tabla 4).

Figura 26.

Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.



Nota. IRR por cada descenso de 10 mmol/L en Na^+U . IC: insuficiencia cardiaca; IRR: razón de tasas de incidencia; Na^+U : sodio urinario.

5.2.6. Sodio urinario basal y riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca

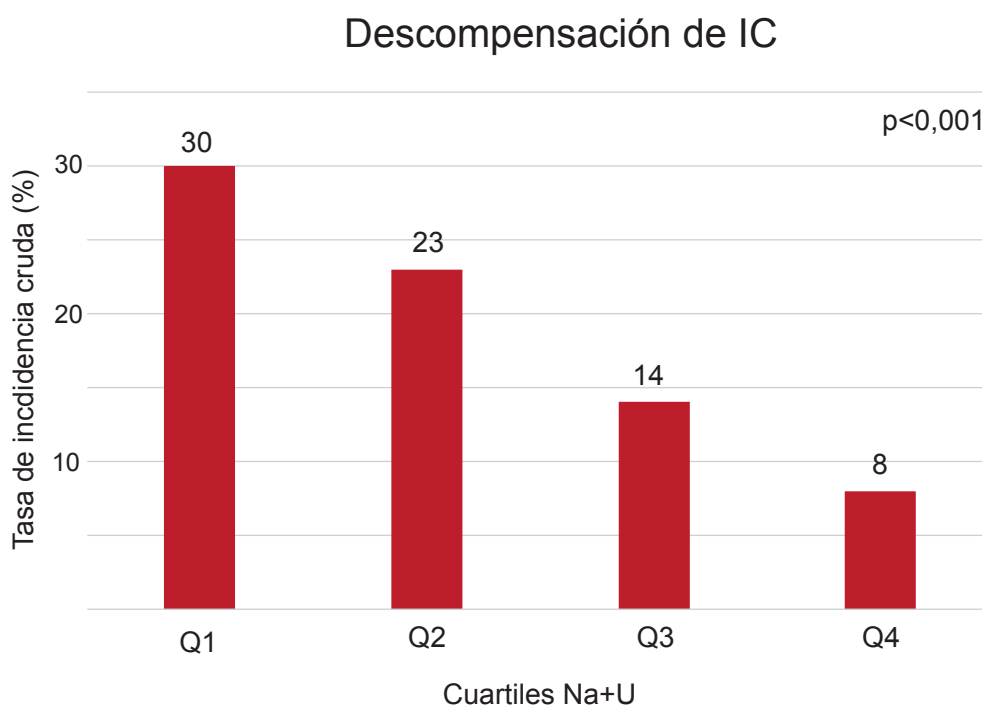
5.2.6.1. Sodio urinario basal y riesgo total de eventos de descompensación de insuficiencia cardiaca

Podemos observar cómo según desciende el Q-Na⁺U, las tasas de eventos de descompensación de IC (ingresos, visitas a Urgencias o descompensación tratada en Unidad de IC) aumentan: tasas de incidencia cruda (por 100 personas-año) Q1=30, Q2=23, Q3=14 y Q4=8; $p<0,001$ (Figura 27).

Tras el ajuste multivariante, y evaluando su valor como continuo, un menor Na⁺U en la visita basal se asoció de forma significativa con un aumento del riesgo del total de eventos de descompensación por IC en el seguimiento (HR por cada descenso de 10 mmol/L en Na⁺U 1,07; IC95% 1,02-1,12; $p=0,007$) (Figura 28).

Figura 27.

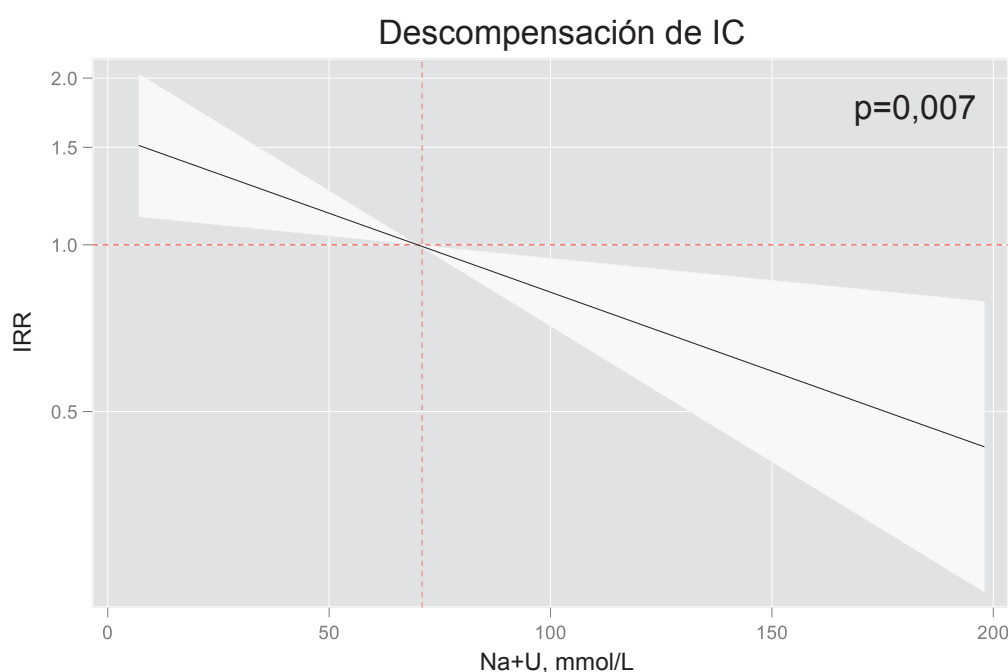
Tasa de incidencia cruda de descompensación de insuficiencia cardiaca en cada cuartil de sodio urinario.



Nota. Incidencia por 100 personas-año. IC: insuficiencia cardiaca; Q: cuartil; Na⁺U: sodio urinario.

Figura 28.

Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.



Nota. IRR por cada descenso de 10 mmol/L en Na⁺U. IC: insuficiencia cardiaca; IRR: razón de tasas de incidencia; Na⁺U: sodio urinario.

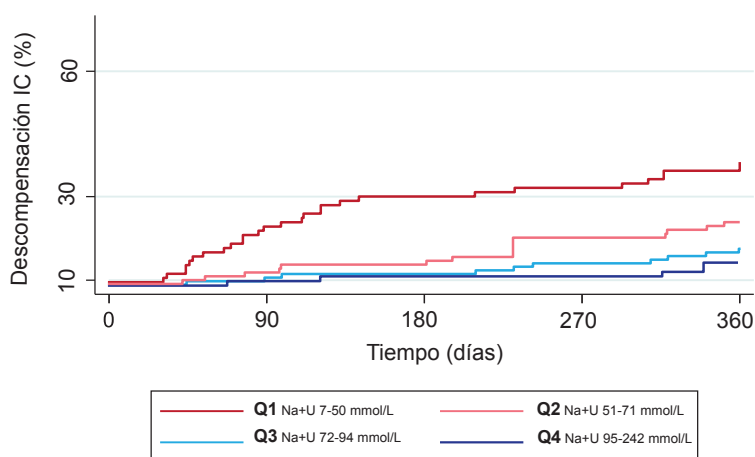
En la comparación entre grupos, en relación a los pacientes en el cuartil más alto de Na⁺U, aquellos pacientes en el Q1 presentaron un riesgo significativamente mayor de presentar un evento de descompensación de IC durante el seguimiento (IRR 1,70; IC95% 1,11-2,61; p=0,015), sin diferencias significativas entre el resto de los grupos (Tabla 4).

5.2.6.2. Sodio urinario basal y tiempo hasta el primer evento de descompensación por insuficiencia cardiaca

Además, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad para establecer la asociación entre el valor de Na^+U y el tiempo hasta un primer evento de descompensación de IC durante el primer año de seguimiento. La Figura 29 muestra los gráficos de Kaplan-Meier para el evento descompensación de IC (incluyendo ingreso hospitalario, visita a Urgencias por IC o descompensación ambulatoria tratada en la Unidad de IC) durante 1 año de seguimiento. De manera similar a lo observado con la mortalidad, los pacientes pertenecientes al cuartil más bajo de Na^+U (≤ 50 mmol/L) presentaron con mayor frecuencia un evento de descompensación de IC durante el primer año de seguimiento, con una clara separación de la curva desde el primer mes de seguimiento. Se observa como esta diferencia se atenúa según aumenta el valor de Na^+U agrupada en cuartiles. La curva para Q2 se separa de las superiores de forma más clara a partir de los 90 días de seguimiento y las curvas para Q3 y Q4 se separan de forma diferencial a partir de los 180 días.

Figura 29.

Gráfico de Kaplan-Meier para descompensación de insuficiencia cardiaca en función de los cuartiles de sodio urinario durante el primer año de seguimiento.

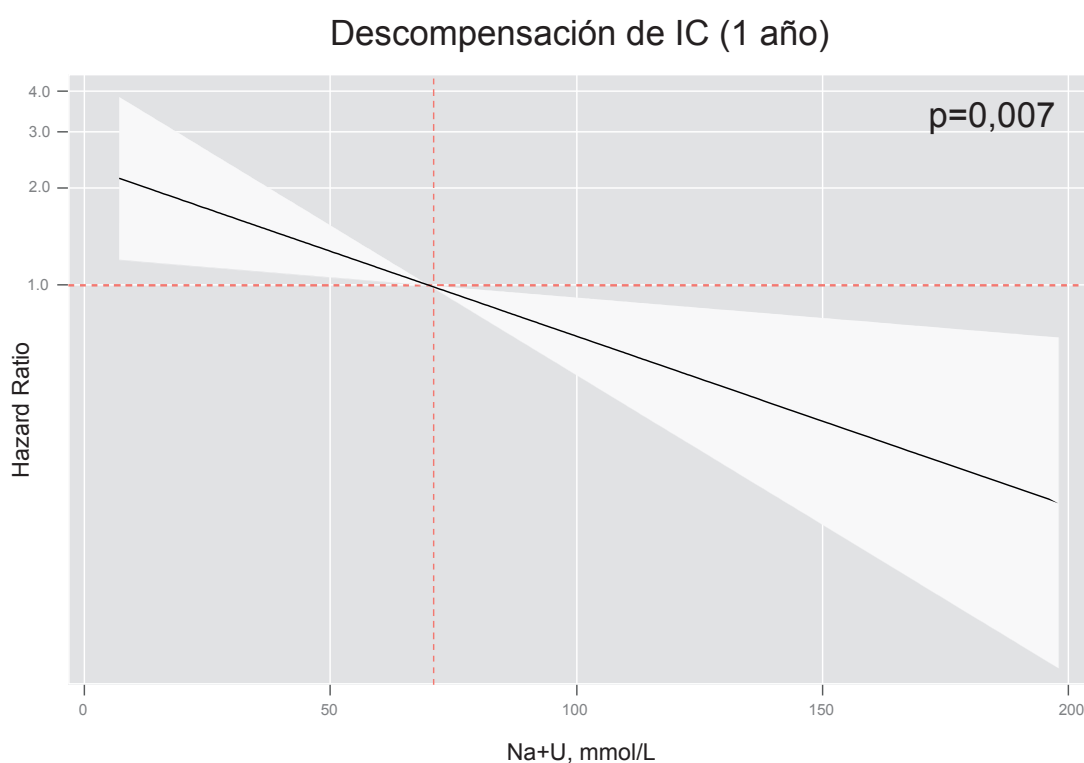


Nota. Q: cuartil; Na^+U : sodio urinario.

En el análisis multivariante, un valor más bajo de Na⁺U se asoció con un riesgo aumentado de este evento (por cada descenso de 10 mmol/L de Na⁺U), con un HR de 1,13 (IC95% 1,03-1,24; p=0,010) (Figura 30).

Figura 30.

Niveles de sodio urinario en la visita basal y riesgo de descompensación por insuficiencia cardíaca durante el primer año de seguimiento (tiempo hasta primer evento).



Nota. IC: insuficiencia cardíaca. Na⁺U: sodio urinario.

5.2.7. Análisis de subgrupos

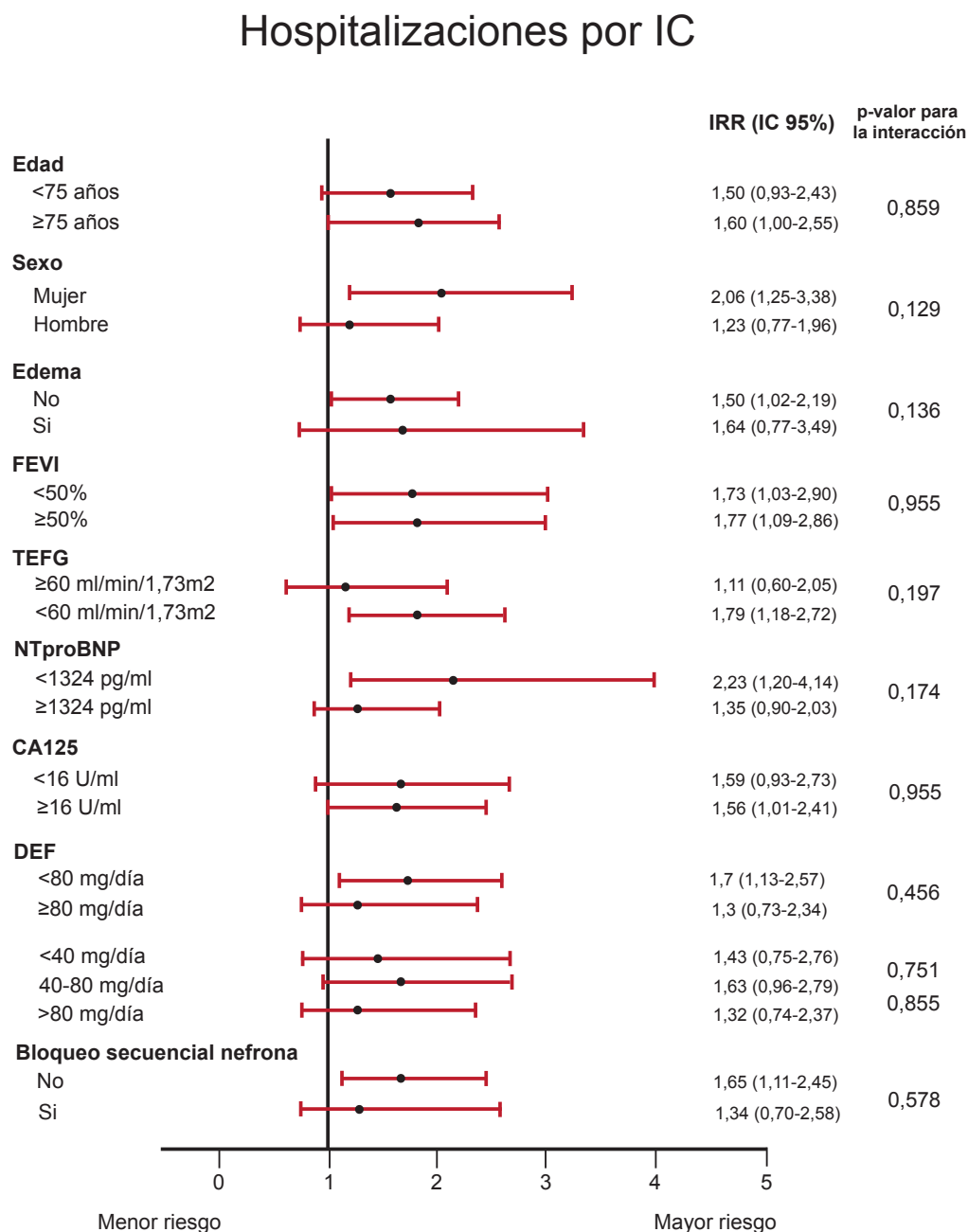
En el mismo análisis multivariante, se ha realizado un análisis de subgrupos, evaluado la relación entre una determinación basal de Na⁺U ≤50 mmol/L y el riesgo tanto de hospitalización por IC como el total de eventos de descompensación por IC según la posible interacción con distintos subgrupos de interés (Figuras 31 y 32). De

Resultados

esta forma no se ha encontrado heterogeneidad en los distintos subgrupos preespecificados incluyendo edad ($< o \geq 75$ años), presencia de edema, FEVI $< o \geq 50\%$, TFGe $< o \geq 60$ ml/min/1,73m², NT-proBNP y CA 125 por debajo o encima de la mediana (1324 pg/mL y 17 U/mL respectivamente), dosis equivalente de furosemida y bloqueo secuencial de la nefrona. Sí que se encontró una mayor asociación para un $Na^+U \leq 50$ mmol/L para predecir una descompensación de IC en mujeres frente a hombres (p para la interacción 0,043).

Figura 31.

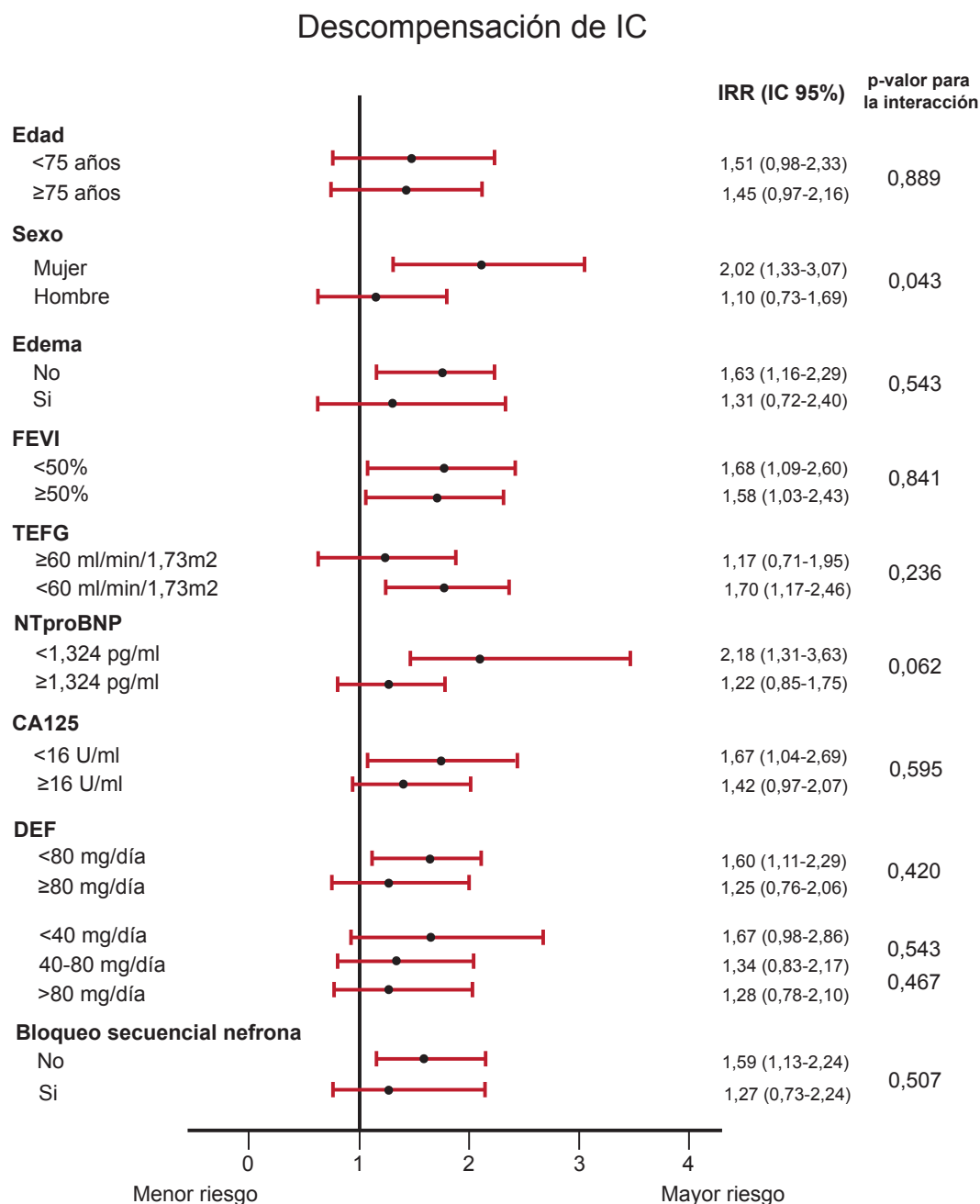
Análisis de subgrupos según el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca para sodio urinario ≤ 50 mmol/L.



Nota. CA 125: antígeno carbohidrato 125; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: intervalo de confianza; IRR: razón de tasas de incidencia; Na⁺U: sodio urinario; NT-proBNP; porción N-terminal del péptido natriurético cerebral; TFGe; tasa de filtración glomerular estimada evaluada mediante la ecuación CKD-EPI; DEF: dosis equivalente de furosemda.

Figura 32.

Análisis de subgrupos según el riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca para sodio urinario ≤ 50 mmol/L.



Nota. CA 125: antígeno carbohidrato 125; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: intervalo de confianza; IRR: razón de tasas de incidencia; Na⁺U: sodio urinario; NT-proBNP; porción N-terminal del péptido natriurético cerebral; TFGe; tasa de filtración glomerular estimada evaluada mediante la ecuación CKD-EPI; DEF: dosis equivalente de furosemda.

5.3. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE DETERMINACIONES SERIADAS DE SODIO URINARIO

5.3.1. Seguimiento de eventos adversos

Durante el seguimiento mediano de 2,6 años (1,7-3,4), fallecieron un total de 300 pacientes (25,5%), lo que resultó en una tasa de incidencia (por 100 personas-año) de 10,3 (IC95%: 9,2-11,5).

Durante este periodo, se registraron 248 hospitalizaciones por IC en 173 pacientes (14,7%), con una tasa de incidencia (por 100 personas-año) de 9,0 (IC95%: 8,0-10,0). La distribución de las hospitalizaciones por IC fue la siguiente: 1 episodio en 117 pacientes (9,9%), 2 episodios en 45 pacientes (3,8%), y ≥ 3 episodios en 11 pacientes (1,0%).

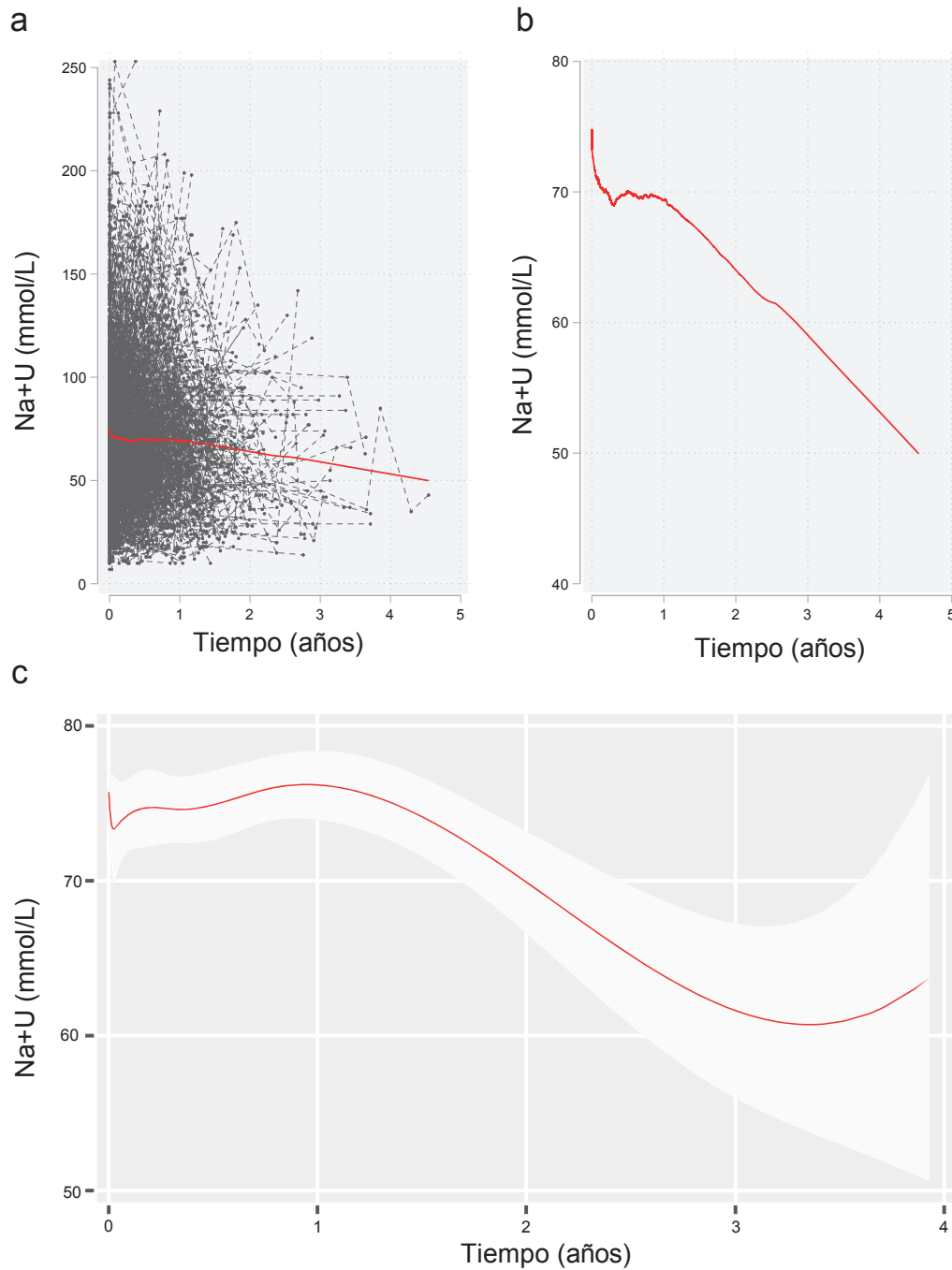
5.3.2. Trayectoria longitudinal de sodio urinario

Durante el seguimiento se realizaron un total de 5126 determinaciones de Na^+U (mediana de 3 [2-6] por paciente. Las Figuras 33a y 33b presentan las trayectorias observadas de Na^+U en muestra puntual de orina durante el seguimiento longitudinal. La gráfica de trayectorias individuales muestra una alta variabilidad en los niveles de Na^+U entre los pacientes, especialmente en los primeros años de seguimiento, seguida de un descenso gradual a lo largo del tiempo (Figura 33a). La trayectoria global evidencia un descenso inicial en los niveles de Na^+U durante el primer año, tras lo cual los valores continúan disminuyendo de manera constante con el tiempo (Figura 33b).

Por último, la Figura 33c muestra la trayectoria predicha de los niveles de Na^+U durante el seguimiento, destacándose valores relativamente estables durante el primer año, seguido de un declive progresivo y significativo en el tiempo.

Figura 33.

Trayectoria de los niveles de sodio urinario en muestra puntual de orina durante el seguimiento.



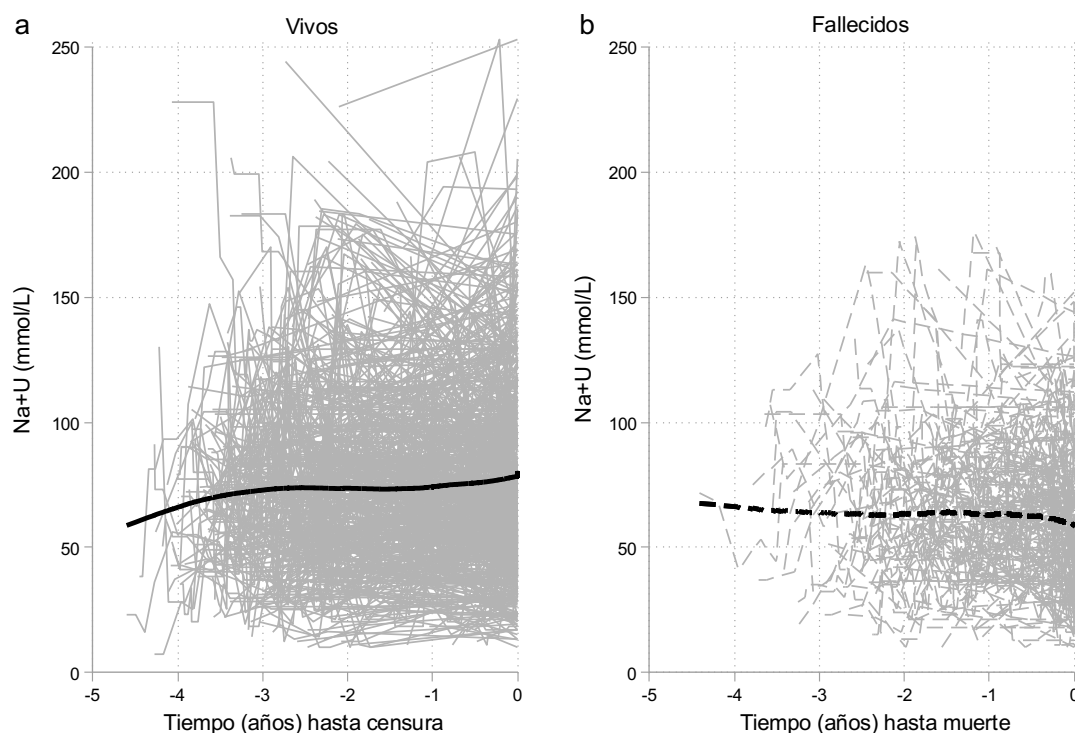
Nota. 33a: Trayectoria observada individual. 33b: Trayectoria observada global. 33c: Trayectoria estimada. Na^+U : sodio urinario

5.3.3. Sodio urinario longitudinal y riesgo de mortalidad

La Figura 34 muestra la trayectoria observada de Na^+U en muestra puntual, estratificada según el estado de mortalidad durante el seguimiento. En los pacientes que permanecieron vivos, los niveles longitudinales de Na^+U mostraron una ligera tendencia ascendente a lo largo del tiempo, con una variabilidad significativa entre los individuos (Figura 34a). Por el contrario, en los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, la trayectoria promedio de Na^+U presentó un patrón descendente (Figura 34b).

Figura 34.

Trayectoria observada individual de sodio urinario estratificada en función del estado vital en el seguimiento.



Nota. 34a. Pacientes vivos. 34b. Pacientes fallecidos. Na^+U : sodio urinario

Al estratificar según los niveles basales de Na^+U en muestra aislada utilizando el mismo punto de corte que en el análisis basal (≤ 50 mmol/L frente a > 50 mmol/L), la tasa de incidencia de mortalidad por cualquier causa fue significativamente mayor en los pacientes con $\text{Na}^+\text{U} \leq 50$ mmol/L (14,1 frente a 9,1 por cada 100 personas-año; $p < 0,001$).

Tras el ajuste multivariante, niveles más bajos de Na^+U en muestra puntual permanecieron asociados con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas de forma consistente en los distintos modelos evaluados.

- Transformación lineal: un Na^+U más bajo, evaluado como continuo, se asoció de forma significativa a un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas: HR por cada disminución de 10 mmol/L 1,12; IC95% 1,06-1,18; $p < 0,001$.
- Transformación logarítmica: un Na^+U más bajo, evaluado en escala logarítmica, se asoció de igual forma a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad por todas las causas: HR por cada disminución de 1 log 1,91; IC95% 1,45-2,51; $p < 0,001$.
- Transformación en cuartiles: Cuando categorizamos el Na^+U del total de la muestra en Q- Na^+U (Q1: 7 – 46 mmol/L; Q2: 47 – 66 mmol/L; Q3: 67 – 88 mmol/L; y Q4: 89 – 253 mmol/L) observamos un incremento del riesgo cuando nos desplazamos de los cuartiles más altos a los más bajos. En comparación con el Q- Na^+U más alto (Q4, referencia) los pacientes en el Q1 (HR 2,63; IC95% 1,74-3,99; $p < 0,001$), Q2 (HR 2,33; IC95% 1,59-3,42; $p < 0,001$) y Q3 (HR 1,96; IC95% 1,34-2,88; $p < 0,001$) mostraron de forma significativa un mayor riesgo de mortalidad total.
- Transformación binaria: modelado como una variable binaria y bajo el mismo ajuste multivariante, un $\text{Na}^+\text{U} \leq 50$ mmol/L y ≤ 70 mmol/L también se asoció de manera independiente con el riesgo de mortalidad: HR 2,06; IC95% 1,53-2,78; $p < 0,001$ y HR 1,44; IC95% 1,06-1,95; $p = 0,019$, respectivamente.

Se puede observar un resumen de los resultados expuestos en la Tabla 5.

Tabla 5.

Estimaciones de riesgo según diferentes transformaciones del modelo de sodio urinario.

Modelo	Evento	HR	IC95%	p
Na⁺U linear (por decremento 10 mmol/L)	Mortalidad total	1,12	1,06 – 1,18	<0,001
	Hospitalización IC	1,09	1,03 – 1,15	0,001
Log Na⁺U (por decremento 1 log)	Mortalidad total	1,91	1,45 – 2,51	<0,001
	Hospitalización IC	1,48	1,11 – 1,97	0,007
Q-Na⁺U (Q1 vs Q4)	Mortalidad total	2,63	1,74 – 3,99	<0,001
	Hospitalización IC	1,99	1,25 – 3,15	0,004
Q-Na⁺U (Q2 vs Q4)	Mortalidad total	2,33	1,59 – 3,42	<0,001
	Hospitalización IC	1,36	0,95 – 2,00	0,096
Q-Na⁺U (Q3 vs Q4)	Mortalidad total	1,96	1,34 – 2,88	0,001
	Hospitalización IC	1,20	0,82 – 1,76	0,347
Na⁺U ≤50 mmol/L vs >50 mmol/L	Mortalidad total	2,06	1,53 – 2,78	<0,001
	Hospitalización IC	1,44	1,06 – 1,97	0,020
Na⁺U ≤70 mmol/L vs >70 mmol/L	Mortalidad total	1,44	1,06 – 1,95	0,019
	Hospitalización IC	1,20	0,88 – 1,62	0,248

Nota. IC95%: intervalo de confianza al 95%; IC: insuficiencia cardiaca; Log: logaritmo; Na⁺U: sodio urinario; Q: cuartil. Rangos de Q-Na⁺U: Q1: 7 – 46 mmol/L; Q2: 47 – 66 mmol/L; Q3: 67 – 88 mmol/L; Q4: 89 – 253 mmol/L

5.3.4. Sodio urinario longitudinal y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca

La tasa de incidencia de hospitalización por IC también fue mayor en aquellos con Na⁺U ≤50 mmol/L en comparación con >50 mmol/L (12,9 frente a 7,2 por cada 100 personas-año; p<0,001).

El análisis multivariante revela que el Na⁺U se relacionó de manera inversa con el riesgo de hospitalización por IC en los modelos evaluados.

- Transformación lineal: evaluado como continuo, por cada disminución de 10 mmol/L de Na⁺U aumentó el riesgo de hospitalización por IC: HR por cada disminución de 10 mmol/L 1,09; IC95% 1,03-1,15; p=0,001.
- Transformación logarítmica: evaluado en escala logarítmica, un Na⁺U más bajo se asoció igualmente con el riesgo de hospitalización por IC: HR por cada disminución de 1 log 1,48; IC95% 1,11-1,98; p=0,007.
- Transformación en cuartiles: en comparación con el Q4-Na⁺U (referencia) los pacientes en el Q1-Na⁺U presentaron un riesgo aumentado de hospitalización por IC de forma significativa (HR 1,99; IC95% 1,25-3,15, p=0,004). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas al comparar el cuartil más alto con Q2-Na⁺U (HR 1,36; IC95% 0,95-2,00; p=0,096) ni Q3-Na⁺U (HR 1,20; IC95% 0,82-1,76; p=0,347)
- Transformación binaria: un Na⁺U ≤50 mmol/L se mantuvo asociado de forma significativa con el riesgo de hospitalización por IC (HR 1,44; IC95% 1,06-1,97; p=0,020). Sin embargo, utilizando un punto de corte de Na⁺U ≤70 mmol/L no encontramos significación estadística respecto al riesgo de ingreso por IC (HR 1,20; IC95% 0,88-1,62; p=0,248).

Se puede observar un resumen de los resultados en la Tabla 5.

5.3.5. Efecto tiempo-dependiente entre sodio urinario y ambos eventos

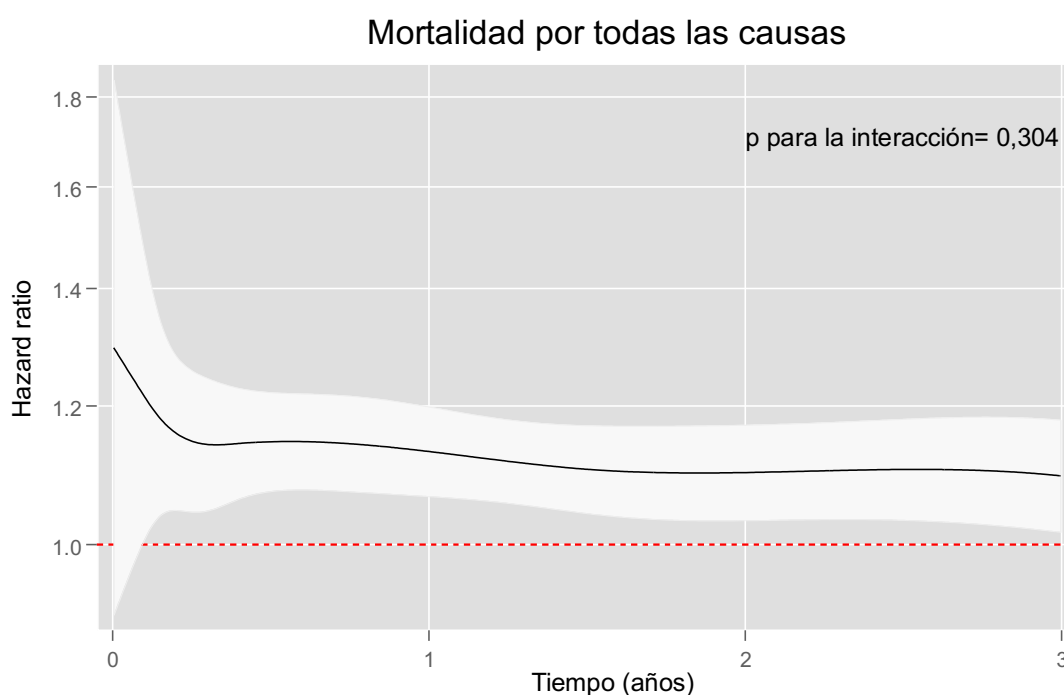
Las Figuras 35 y 36 muestran la interacción entre el riesgo asociado al Na⁺U en muestra puntual y el tiempo de seguimiento en relación con la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por IC, respectivamente.

En cuanto a la mortalidad (Figura 35), el riesgo atribuible a Na⁺U mostró un pico en el periodo inmediato posterior al inicio del seguimiento, tras lo cual el riesgo se

mantuvo estable. Sin embargo, no se observó heterogeneidad estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad a lo largo del seguimiento (valor de p para interacción con tiempo = 0,304).

Figura 35.

Efecto dependiente del tiempo del sodio urinario sobre la mortalidad por todas las causas.

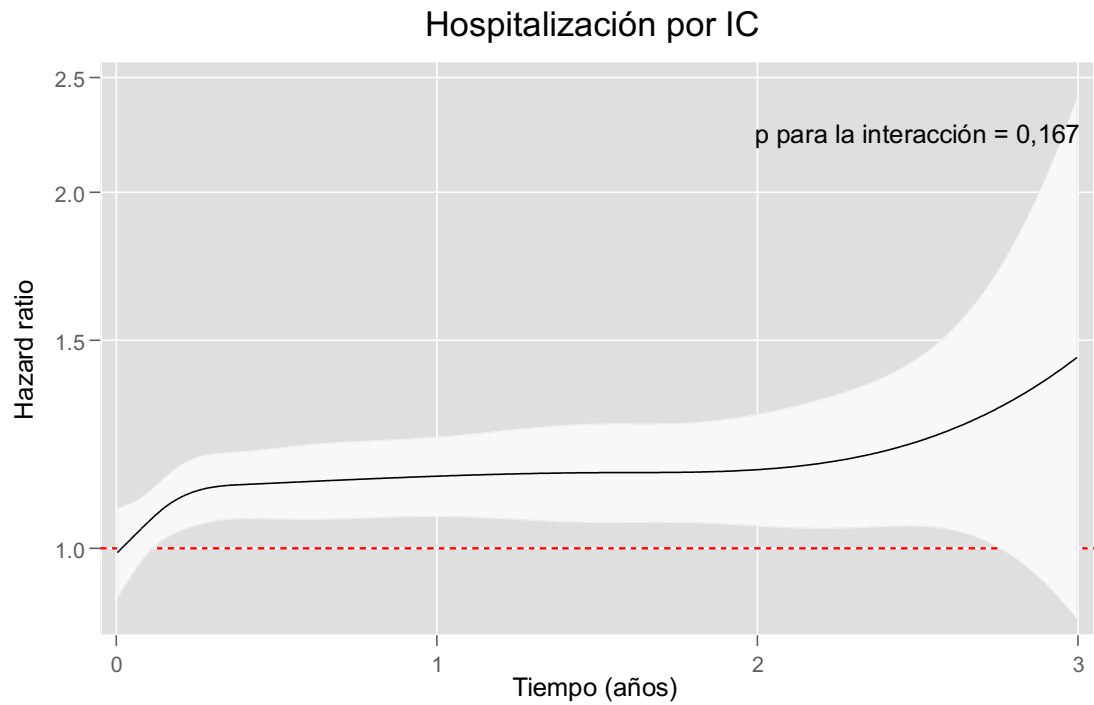


Nota. Na⁺U: sodio urinario

En relación con las hospitalizaciones por IC (Figura 36), se observa una tendencia creciente hacia un mayor riesgo hasta aproximadamente el primer tercio del primer año de seguimiento, tras lo cual el riesgo se mantiene elevado pero estable. No obstante, el efecto general no mostró heterogeneidad significativa en el riesgo a lo largo del tiempo (valor de p para interacción = 0,167).

Figura 36.

Efecto dependiente del tiempo del sodio urinario sobre el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca.



Nota. Na⁺U: sodio urinario

6. DISCUSIÓN

6.1. ANÁLISIS RESULTADOS

Los resultados indican que, en pacientes ambulatorios con IC crónica estable, niveles bajos de Na^+U en muestra puntual de orina, tanto en una determinación basal única como determinaciones seriadas a lo largo del seguimiento, se asocian de manera significativa con un peor pronóstico, reflejado en un mayor riesgo de mortalidad, así como episodios de descompensación de IC.

La trayectoria longitudinal de Na^+U fue decreciente durante el seguimiento, con una pendiente más acusada en aquellos pacientes que fallecieron.

Respecto a la mortalidad, un Na^+U basal más bajo se asoció con un incremento de la muerte por todas las causas a un año de seguimiento (por cada disminución de 10 mmol/L en Na^+U , el riesgo de mortalidad aumentó un 14%). Sin embargo, analizando el riesgo de mortalidad durante todo el seguimiento, observamos esa misma tendencia, pero sin alcanzar la significación estadística. Esto podría interpretarse como que una única determinación parece informar mejor del riesgo de eventos a corto plazo. Sin embargo, dada la dinámica tan cambiante del Na^+U serviría peor para evaluar un criterio de valoración tan duro como mortalidad por todas las causas a tan largo plazo. Sí que observamos, por el contrario, en el análisis longitudinal de determinaciones seriadas de Na^+U , como este biomarcador tiene una potencia muy sólida para predecir aquellos pacientes con un riesgo aumentado de mortalidad durante todo el seguimiento (se observó un aumento del 12% de riesgo de muerte por cada disminución de 10 mmol/L en Na^+U). No se encontraron diferencias significativas al analizar de forma individual la mortalidad CV; si bien este criterio de valoración ha sido cuestionado en múltiples estudios recientes debido a la ausencia de una clara definición y la falta de homogeneidad en la clasificación de la causa de mortalidad (sobre todo en el caso de muertes desconocidas o muerte súbita)²⁷².

Respecto al riesgo de descompensación de IC, observamos como un Na^+U más bajo en una determinación basal se asoció de forma significativa tanto con las hospitalizaciones por IC (aumento de un 8% por cada descenso de 10 mmol/L de Na^+U) como con el total de descompensaciones por IC (incremento de un 7% del riesgo por

cada descenso de 10 mmol/L de Na⁺U). Estos resultados son consistentes en el análisis longitudinal evaluando medidas seriadas de Na⁺U y vemos como niveles más bajos de éste se asociaron a un incremento del 9% de ingreso por IC por cada descenso de 10 unidades de Na⁺U.

En el análisis de subgrupos destaca que el impacto de un Na⁺U bajo fue más pronunciado en mujeres que en hombres a la hora de predecir una descompensación de IC, aunque no se encontraron diferencias significativas según otros factores como la edad o el estado de función renal, datos de congestión o tratamiento de base. Estas diferencias de sexo no estarían claramente explicadas e hipotetizamos podrían estar en relación con lo reportado en otros trabajos en los que las mujeres tenían una mayor gravedad de la IC en términos de signos y síntomas de la misma²⁷³. Sin embargo, estas diferencias no fueron concluyentes al analizar el riesgo de hospitalización por separado y por ende podrían ser mero fruto de la metodología estadística.

A colación a las características basales de la población, reportar que la Unidad de IC del Hospital Clínico Universitario de Valencia, donde se ha realizado el estudio, constituye una Unidad que atiende un volumen muy importante de pacientes (>5000 visitas anuales a datos de 2023) y en la que no existen restricciones en base a la edad o comorbilidad de los pacientes y se incluyen tanto pacientes con IC-FEr como IC-FEp sin distinción (observamos como >50% presenta una FEVI conservada mientras que un tercio de la muestra aproximadamente tiene una FEVI $\leq 40\%$). Por todo ello podemos observar una población añosa (media de edad >70 años), con importante comorbilidad (media de índice de Carlson de >6 puntos). Casi la mitad de los pacientes tienen diagnóstico de diabetes mellitus y casi un tercio ERC. Hay que destacar que se trata de una población que podríamos considerar en una situación clínica muy estable ya que basalmente el 90% se encuentra en una clase funcional I o II de la NYHA, siendo la NYHA II la más frecuente (casi el 80%). También hay que recalcar que en este centro se tratan la totalidad de pacientes diagnosticados de IC que se remiten para control desde un ingreso previo o desde Atención Primaria, muchas veces sin el diagnóstico previamente establecido de IC. Esto podría explicar que un 19,2% de los pacientes no

lleve tratamiento previo con diurético de asa. Se ha decidido evitar criterios de inclusión estrictos para considerar a la globalidad de pacientes tratados en dicha unidad y minimizar de este modo el sesgo de selección. Por lo general la prescripción de tratamiento neurohormonal sigue la mayoría de los patrones de estudios contemporáneos²⁷⁴, destacando una baja utilización de iSGLT2 respecto a lo esperable y probablemente debido a que se han incluido pacientes previamente a los estudios con iSGLT2 en IC independientemente del estadio diabético del paciente^{274,275}. Por lo general, al estratificar a la población según Q-Na⁺U vemos como los pacientes en el cuartil más bajo presentan unas características basales de más riesgo, así como una presentación clínica con datos de peor pronóstico en la visita basal en la Unidad de IC (tanto por signos clínicos como por biomarcadores).

En cuanto a los eventos clínicos en el seguimiento, los pacientes han presentado una incidencia de mortalidad similar a la reportada en otros trabajos poblacionales más numerosos^{10,11}. En cuanto al número de hospitalizaciones durante el seguimiento el número podría ser menor a lo esperable, si bien se trata de una población, como hemos indicado, estable (se han excluido pacientes con ingreso por IC los 30 días previos, presentan NYHA II predominante y la dosis mediana de furosemida es de 40 mg/día). Además, el hecho de que presenten una menor hospitalización es debido también a que una parte muy importante de las descompensaciones ha sido tratada en el propio Hospital de Día. El hecho de que los pacientes presenten una frecuencia de eventos adversos inferior a los esperado no es un reflejo de sesgo de selección como se puede anticipar al ver las características clínicas de los pacientes, sino el reflejo de un control especializado (los profesionales a cargo del control de los pacientes eran todos ellos especialistas en IC), personalizado y estrecho (la mediana de visitas de seguimiento por año de los pacientes fue de 3).

6.2. CONTEXTUALIZACIÓN

Los resultados van en consonancia con lo previamente reportado en la literatura en cuanto a que una menor excreción urinaria de Na^+ se asocia con un peor pronóstico. El concreto el $\text{Q1-Na}^+\text{U}$ coincide con uno de los puntos de corte más comúnmente utilizados en la bibliografía revisada para considerar un Na^+U bajo vs. normal: ≤ 50 mmol/L ^{79,238,240,241,247}. De igual forma, el valor de ≤ 70 mmol/L ha sido utilizado también en el análisis longitudinal. Ambos puntos de corte han sido incluidos en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el protocolo de uso de diurético en caso de una descompensación de IC²⁵⁷.

Analizando los principales estudios realizados respecto a Na^+U en IC crónica, el más acorde sería el estudio de Martens y cols.²⁶⁴ donde también se realizó un análisis utilizando mediciones seriadas de muestra puntual de Na^+U y también se objetivó como la trayectoria longitudinal de Na^+U era decreciente a lo largo del seguimiento, con diferencias interindividuales muy marcadas, al igual que en nuestro estudio. La muestra de estudio es mucho menor (80 pacientes) si bien es un seguimiento mucho más protocolizado y homogéneo y por ello es más fácil calcular la relación temporal entre la caída de Na^+U y consiguiente hospitalización por IC. El porcentaje de hospitalizaciones es algo superior (26% de los pacientes experimentaron una hospitalización por IC) mientras que el seguimiento es algo inferior al nuestro (aproximadamente 1,6 años). Esto puede justificarse por lo reflejado en el análisis de nuestros resultados. En cuanto a las características basales, aquí encontramos una mayoría desproporcionada de varones (88%) y de pacientes con FEVI reducida (86%) y en general se trata de una población con menor tasa de comorbilidades. Una de las contribuciones clave del estudio de Martens es el análisis detallado de las dinámicas de Na^+U antes y después de las hospitalizaciones.

Respecto al estudio de Ganes y cols.²⁶³, en que han evaluado el Na^+U de 24h dividiendo a la muestra en terciles, es curiosa la aparición de una curva de riesgo de mortalidad en U respecto a la concentración de Na^+U (mayor riesgo tanto para niveles más altos como más bajos) que no hemos objetivado en nuestro estudio. El estudio de

Ganes cuenta con un seguimiento mucho más largo (30 años) pero incluye una menor cantidad de pacientes (solo 180) con IC. Este estudio justifica que niveles altos de Na^+U (>230 mmol/día) pueden estar relacionados con una ingesta elevada de Na^+ en la dieta, que a su vez podría contribuir a un peor control de la presión arterial, mayor retención hídrica y mayor carga hemodinámica sobre el corazón. Sin embargo, tampoco se ha analizado el consumo de Na^+ en los pacientes del estudio y por tanto esto sería una mera hipótesis.

Por último, en relación al estudio de Elias y cols.²⁶⁵, éste no tiene en cuenta el Na^+U de forma aislada, sino ajustado por la dosis de furosemida. Cuenta con una muestra de 283 pacientes con IC crónica también estable (excluyen casos recientes de hospitalización o ajustes terapéuticos), predominantemente con FEVI reducida (76%). Es muy llamativo como en nuestro estudio no se ha encontrado una interacción sobre el efecto pronóstico del Na^+U respecto a la dosis de furosemida basal de los pacientes. La falta de un ajuste preciso de las dosis o cambios recientes en la medicación podrían influir en la capacidad de observar esta interacción. Elias y cols. excluyeron pacientes con ajustes terapéuticos recientes, lo que puede haber minimizado esta variabilidad. Otra de las hipótesis al respecto es que los pacientes con función renal más deteriorada pueden excretar menos Na^+ independientemente de la dosis de furosemida, disminuyendo la fuerza de la interacción en este sentido y teniendo en cuenta la alta proporción de pacientes con ERC en nuestra muestra.

6.3. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Con este trabajo se pretende incentivar la instauración de la determinación seriada de Na⁺U en la práctica clínica en las unidades de IC ya que se trata de un biomarcador que muestra de una forma sólida un papel pronóstico relevante y que potencialmente podría promover un cambio en la estrategia diurética para prevenir descompensaciones. A pesar de que una determinación basal ya parece aportar cierta información para identificar a un paciente de más riesgo, podemos observar como son las determinaciones seriadas las que tienen más potencia a la hora de predecir mortalidad y reingreso a largo plazo.

Algunas de las ventajas que presenta este biomarcador para su incorporación a la práctica habitual mediante determinaciones seriadas serían:

- Alta asociación con *endpoints* clínicos duros. La medición del Na⁺U cuenta con una sólida base de evidencia científica que respalda su asociación con criterios de valoración clínicos relevantes. En este sentido, demuestra una mayor precisión y utilidad clínica en comparación con otras herramientas más rudimentarias, como la medición del peso, que presenta una elevada imprecisión en la valoración del estado de volumen del paciente^{105,107}.
- Obtención sencilla y no invasiva. La determinación del Na⁺U únicamente requiere una muestra puntual de orina, sin necesidad de una recogida de orina durante 24 horas, lo cual simplifica el procedimiento tanto para el paciente como para el profesional de la salud. Su carácter no invasivo la convierte en una herramienta cómoda y accesible, en contraste con biomarcadores que requieren extracción de sangre²²⁰.
- Rápida disponibilidad y bajo costo. La medición del Na⁺U es una técnica ampliamente disponible en la mayoría de los laboratorios de bioquímica de los centros sanitarios. Además, su análisis tiene un bajo coste económico en comparación con otros biomarcadores, lo que favorece su implementación en

entornos clínicos de recursos limitados y aumenta su rentabilidad en términos de coste-efectividad²⁷⁶.

- Facilidad de repetición y monitoreo continuo. Al tratarse de una prueba sencilla y económica, el Na^+U puede medirse con frecuencia en el seguimiento longitudinal de los pacientes. Su monitorización regular permite detectar cambios en la estabilidad clínica, ajustar dosis de diuréticos y optimizar el tratamiento, contribuyendo a una gestión más precisa y personalizada de la insuficiencia cardíaca²⁷⁶.
- Menor variabilidad según fenotipos de paciente. El Na^+U presenta una menor variabilidad en función de características fenotípicas como la obesidad, la IC-FEp o la edad avanzada²²⁰. Esta estabilidad le confiere una ventaja potencial frente a biomarcadores clásicos, como los PN, cuya interpretación puede verse limitada en estos escenarios^{59,61}.
- Dinámica más rápida en comparación con otros biomarcadores. El Na^+U presenta una respuesta más rápida a los cambios clínicos o al tratamiento diurético en comparación con biomarcadores clásicos como el NT-proBNP o el CA 125⁸⁰. Una disminución brusca en sus niveles puede identificar, de manera precoz, a pacientes que estén desarrollando resistencia diurética, incluso antes de manifestarse un cambio clínico evidente²⁶⁴. Esta capacidad de anticipación lo convierte en un marcador útil para prevenir descompensaciones y ajustar el tratamiento de forma oportuna.
- Capacidad de auto-monitorización. La facilidad de obtención de la muestra urinaria ha propiciado el desarrollo de kits para la determinación ambulatoria de Na^+U , lo que permitiría que pacientes seleccionados puedan realizar mediciones en su domicilio²⁷⁷. Esto facilitaría el autoajuste del tratamiento diurético, empoderando al paciente y optimizando su control clínico sin necesidad de desplazamientos frecuentes al Hospital, potenciando así la teleasistencia²⁷⁷.

La verdadera utilidad potencial, además de identificar a los pacientes con un peor pronóstico, sería la de utilizar este biomarcador como indicador de la necesidad de realizar cambios tempranos en el esquema diurético del paciente, incluso antes del desarrollo de signos o síntomas de empeoramiento de IC. Por ejemplo, si las determinaciones seriadas, muestran niveles persistentemente bajos de Na^+U (≤ 50 mmol/L), esto podría indicar una disminución en la eficacia del tratamiento con diuréticos de asa y sugerir la necesidad de añadir un diurético tiazídico o acetazolamida para lograr una secuencialización del bloqueo de la nefrona. De igual forma, si en un paciente con valores previos normales de Na^+U se observa una caída brusca en la determinación aislada de Na^+U sin ninguna otra causa que lo justificara, esto podría indicarnos la necesidad de aumentar el tratamiento con diuréticos de asa o incluso asociar un diurético distinto para un bloqueo secuencial y prevenir así una descompensación.

A pesar de todas estas ventajas potenciales también hay que remarcar algunas potenciales limitaciones de este biomarcador para la práctica habitual:

- La utilidad del Na^+U puede ser limitada en pacientes con redistribución de líquidos en lugar de sobrecarga evidente²⁷⁸.
- Efecto transitorio. El Na^+U pierde relevancia como marcador de respuesta terapéutica con el tiempo, ya que la excreción de Na^+ tiende a disminuir también con la descongestión²⁷⁸.
- La función renal normal es crucial para una adecuada excreción de Na^+ . Alteraciones como la ERC pueden influir significativamente en las mediciones de Na^+U ²⁷⁹.
- Relación con otros indicadores. La trayectoria de Na^+U debe evaluarse en conjunto con signos de descongestión, como el volumen urinario o la pérdida de peso²⁸⁰.
- Interacción con otros diuréticos. El Na^+U puede ser menos útil para monitorizar la respuesta a ciertos tratamientos, como los iSGLT2 o los acuaréticos²⁸⁰.

6.4. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Algunas de las principales fortalezas del presente estudio se enumeran a continuación.

- **Amplio tamaño muestral.** Este estudio se caracteriza por contar con un amplio número de pacientes (más de 1000), lo que lo posiciona, hasta la fecha, como el análisis más robusto realizado sobre la determinación del Na⁺U en pacientes con IC crónica. La gran cantidad de participantes incluidos permite minimizar el riesgo de error tipo II²⁸¹. Al mismo tiempo, esta amplia muestra incrementa la potencia estadística del estudio, otorgando mayor confianza y solidez a los resultados obtenidos²⁸¹.
- **Estudio en vida real.** Se trata de un estudio basado en una población que refleja la práctica clínica habitual. A diferencia de ensayos más restrictivos, este estudio no excluye a pacientes por criterios de edad avanzada o la presencia de comorbilidades, lo que garantiza una muestra más heterogénea y representativa del espectro completo de la IC crónica. Este enfoque facilita la extrapolación de los resultados al manejo diario en las unidades de IC.
- **Evaluación del riesgo de descompensación de IC.** La predicción de descompensaciones de IC, que incluyen tanto hospitalizaciones relacionadas con la IC como episodios de ICA sin ingreso hospitalario, sigue siendo un desafío clínico. Si bien los factores asociados al riesgo de mortalidad están bien establecidos²⁸², con varios índices ampliamente validados, la predicción de episodios de ICA sigue siendo inadecuadamente abordada²⁸³. De hecho, existe una escasez de índices de riesgo específicamente diseñados para predecir descompensaciones de IC, y los que existen muestran una baja capacidad discriminativa¹. Es importante que nuestro estudio aporta datos del total de descompensaciones, incluidas aquellas que se tratan de forma ambulatoria en la Unidad de IC y que cada vez constituyen un porcentaje mayor del total.

- Evaluación de eventos recurrentes. La IC es una enfermedad crónica que se caracteriza por un gran número de descompensaciones consecutivas, que en su conjunto son las que determinan la carga total de la enfermedad³⁰. Muchos estudios contemporáneos utilizan como criterio de valoración el tiempo hasta un primer evento de descompensación²⁸⁴. Sin embargo, hemos observado en los resultados como una gran proporción de pacientes ha presentados varios eventos de descompensación distintos durante el seguimiento por lo que creemos que la utilización del criterio de valoración de eventos recurrentes de descompensación de IC aporta mayor valor al estudio.
- Análisis longitudinal de datos. Los estudios longitudinales son fundamentales para comprender enfermedades crónicas como la IC, ya que proporcionan información valiosa que no puede obtenerse a través de estudios transversales²⁸⁵. Por ejemplo, el seguimiento de biomarcadores a lo largo del tiempo puede revelar patrones relacionados con la exacerbación, estabilidad o mejoría de la enfermedad²⁸⁵. Al observar los cambios a lo largo del tiempo, los estudios longitudinales permiten establecer relaciones causales en lugar de meras asociaciones y tener en cuenta las diferencias individuales en la progresión de la enfermedad²⁸⁶. Este tipo de estudios adquiere un papel aún más relevante al analizar un biomarcador tan dinámico como el Na^+U , ya que la concentración de Na^+U puede fluctuar significativamente debido a diversos factores, como la dieta, la ingesta de líquidos y la función renal²⁸⁷. Comprender estas fluctuaciones y su relación con los resultados en la IC requiere de un período de observación prolongado que solo los estudios longitudinales pueden proporcionar.

6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las principales limitaciones del presente estudio cabría destacar:

- Estudio observacional de no intervención. Se trata de un tipo de estudio observacional, de vida real, en un entorno no controlado de práctica clínica habitual, por lo que se encuentra expuesto a los errores sistemáticos más comunes en este tipo de estudios: sesgo de selección (a pesar de que cuenta con una muestra amplia), sesgo de confusión (a pesar de que el análisis multivariante se ha ajustado por los principales factores de confusión en base a la plausibilidad biológica) o sesgo de medición (aunque todas las determinaciones de Na^+U se han llevado a cabo en el mismo equipo del laboratorio). A destacar que la determinación de Na^+U no siguió un protocolo definido y se realizó en función de las visitas clínicas realizadas a cada paciente, con número variable en función del estado clínico de éste²⁸⁸. Como consecuencia existe disparidad entre el número de determinaciones de Na^+U entre los pacientes y la periodicidad de estos, con su consiguiente riesgo de sesgo de gravedad²⁸⁸.
- Estudio unicéntrico. A pesar del elevado número de pacientes, estos han sido seguidos en un único departamento de salud (Clínico-Malvarrosa), con el consiguiente riesgo de sesgo de selección, de accesibilidad, ambiental y sesgo demográfico o de manejo específico²⁸⁸.
- Colección retrospectiva de datos. Se trata de un estudio ambispectivo en el que parte de los datos han sido recogidos de forma retrospectiva mediante la historia clínica del paciente con la consecuencia de contar con algunos datos incompletos o no recogidos. En este sentido no disponemos de marcadores de evaluación multimodal de la congestión precisa en todos los pacientes, principalmente por falta de herramientas de imagen que no son utilizadas por todos los clínicos, con el potencial impacto que estos marcadores podrían tener en el valor medido de Na^+U .

- Los médicos a cargo de los pacientes no fueron ciegos al valor de Na^+U . Los valores de Na^+U estaban disponibles en las analíticas de la Unidad de IC. A pesar de que en el momento que se inició el estudio no estaban disponibles la mayoría de publicaciones contemporáneas sobre la utilidad de Na^+U y que en el escenario de pacientes con IC crónica no existe una base de conocimiento sólida ni recomendaciones respecto al manejo clínico en base a sus valores, no puede descartarse que este valor pueda haber influido en el manejo. A favor que la recogida de eventos se llevó a cabo por un investigador que era ciego a los niveles de Na^+U .
- Definición de estabilidad de la IC. Dado que no existen criterios bien definidos para la determinación del estatus de “estabilidad clínica” se ha considerado la ausencia de hospitalización o visita a Urgencias en los 30 días previos. Este punto temporal es aleatorio y con la evidencia actual no podemos determinar si es tiempo suficiente para eliminar por completo el posible efecto que una descompensación de IC y su tratamiento pueda tener sobre los valores de Na^+U . Además, no se ha tenido en cuenta la posible modificación de diuréticos en los días previos a pesar de no haber presentado una descompensación de IC.
- No se ha evaluado la ingesta de Na^+ en la población de estudio. Debido a que se trata de un estudio no controlado, con parte de los datos recogidos de forma retrospectiva y con un periodo de seguimiento tan largo no se han medido la ingesta de Na^+ en los pacientes por una razón logística, ignorando el potencial efecto que pueda tener el consumo de sal en la dieta sobre la excreción urinaria de Na^+ .
- No se ha evaluado el impacto respecto a los cambios realizados en el tratamiento médico y el efecto de este sobre los valores de Na^+U así como su relación con eventos clínicos.

6.6. DIRECCIONES FUTURAS Y LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

6.6.1. Direcciones futuras

El interés por el papel del Na^+ en la fisiopatología y manejo de la IC en todos sus escenarios establece que actualmente sea fruto de un número creciente de artículos y proyectos de investigación. Los principales campos en desarrollo son:

- Monitoreo en tiempo real con tecnología portátil. El desarrollo de dispositivos portátiles para la medición del Na^+U en tiempo real, como sensores de electrodos específicos, podría revolucionar el manejo de pacientes^{277,289}. Esto permitiría un ajuste más preciso de las terapias diuréticas y otros tratamientos. Además, integrar el monitoreo del Na^+U con plataformas de telemedicina facilitaría la atención remota y personalizada, especialmente en pacientes con IC crónica. Actualmente se encuentran en desarrollo comercial dispositivos que permiten monitorizar de forma ambulatoria la excreción de Na^+ en orina de forma sencilla y se ha comprobado que su precisión es significativa en comparación con los métodos tradicionales de recolección de orina de 24 horas²⁷⁷. En este sentido el estudio EASY-HF (Readily Available Urinary Sodium Analysis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure) es un ensayo aleatorizado y abierto realizado en Bélgica, diseñado para evaluar un protocolo de titulación de diuréticos basado en la medición de Na^+U con un sensor portátil, guiado por enfermería, en pacientes con IC descompensada²⁹⁰. Incluyó 60 pacientes divididos en dos grupos: cuidado estándar y titulación guiada por natriuresis. Los resultados mostraron que este enfoque mejoró significativamente la natriuresis (820 vs. 657 mmol) y la diuresis (7.3 vs. 6.0 L) tras 48 horas, sin incrementar los eventos adversos. El protocolo fue fácil de usar y preferido por el personal de enfermería, demostrando su viabilidad, seguridad y eficacia en mejorar el manejo²⁹⁰.

- Modelos de tratamiento basados en algoritmos. Resulta de especial interés diseñar algoritmos que utilicen datos de Na^+U , junto con otros parámetros clínicos, para guiar decisiones terapéuticas. En este sentido, los estudios ESCALATE (Urine Chemistry Guided Acute Heart Failure Treatment; NCT04481919)²⁹¹, DECONGEST ²⁹²(Diuretic Treatment in Acute Heart Failure With Volume Overload Guided by Serial Spot Urine Sodium Assessment; NCT05411991) y TAILOR-AHF (Tailored Algorithm for Individualized Loop Diuretic Therapy in Acute Heart Failure; NCT NCT06092437) son los tres principales ensayos clínicos en marcha diseñados para optimizar el tratamiento diurético en pacientes con ICA mediante la monitorización de la concentración de Na^+U . El estudio ESCALATE es un ensayo aleatorizado que compara una terapia diurética protocolizada guiada por química urinaria con la atención habitual en pacientes con ICA en el departamento de Urgencias²⁹¹. El principal objetivo es determinar si este enfoque mejora resultados clínicos en los 14 días posteriores a la aleatorización, específicamente la resolución de la congestión y la reducción de la estancia hospitalaria. Su diseño es más controlado y está enfocado en una intervención temprana y dirigida en un entorno agudo²⁹¹. El ensayo pragmático, multicéntrico y abierto DECONGEST investiga si un régimen diurético basado en evaluaciones seriadas de Na^+U mejora la descongestión en comparación con la atención estándar. Sus intervenciones incluyen mediciones de Na^+U tras cada dosis de diurético de asa, ajuste de dosis según la TFGe y el uso temprano de combinaciones de diuréticos como acetazolamida intravenosa y clortalidona oral. Busca determinar si este enfoque mejora la descongestión de forma más integral, con énfasis en la sobrecarga de volumen²⁹². Por último, el estudio aleatorizado TAILOR-AHF (protocolo actualmente no publicado) evalúa un algoritmo personalizado basado en Na^+U en pacientes hospitalizados con ICA. Examina si la personalización del tratamiento mejora la mortalidad, eventos de insuficiencia cardíaca y síntomas, asegurando la seguridad (evitando

deterioro de función renal). Se enfoca en optimizar la descongestión y la calidad de vida.

- Nuevas formas de medir en Na^+U . El modelo contemporáneo de tres compartimentos reconoce a la piel como un regulador no osmótico clave en la homeostasis del Na^+ ³⁶. Estas perspectivas emergentes tienen implicaciones clínicas significativas. Por ejemplo, la resonancia magnética de $^{23}\text{Na}^+$ ($^{23}\text{Na}^+\text{RM}$) podría orientar tratamientos de descongestión y optimizar terapias dirigidas al Na^+ ²⁹³. A diferencia de la RM convencional, que se basa principalmente en la señal del núcleo de H^+ en moléculas de agua, la $^{23}\text{Na}^+\text{RM}$ se enfoca en las características específicas del núcleo de $^{23}\text{Na}^+$, magnéticamente activo²⁹⁴. En pacientes con IC, la $^{23}\text{Na}^+\text{RM}$ puede identificar acumulación excesiva de Na^+ tisular²⁹³. Además, intervenciones como la furosemida intravenosa, los iSGLT2 y la diálisis movilizan Na^+ tisular, y la $^{23}\text{Na}^+\text{RM}$ podría identificar pacientes que se beneficiarían de estos enfoques terapéuticos dirigidos. Además, esta tecnología podría reducir la incidencia de disnatremias asociadas a terapias dirigidas al Na^+ ²⁹³. Por otro lado, la composición del sudor, ofrece una alternativa prometedora mediante sensores portátiles para evaluar el estado electrolítico²⁹⁵.

6.6.2. Lagunas en la evidencia

A pesar del auge en la investigación sobre el Na^+U todavía quedan muchas cuestiones por resolver en el campo de la IC crónica. Para avanzar en la comprensión de la relación longitudinal entre la excreción de Na^+U y los resultados clínicos, los próximos estudios deberán abordar puntos clave como los siguientes:

- Estudios longitudinales a mayor escala. Es necesario realizar estudios multicéntricos con un tamaño de muestra mayor y periodos de seguimiento más prolongados. Estos estudios proporcionarán el poder estadístico necesario

para detectar asociaciones significativas, teniendo en cuenta los factores de confusión y la variabilidad intrínseca en la excreción de Na^+ .

- Estudios de intervención. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los efectos de intervenciones dirigidas. Estos estudios pueden establecer causalidad y determinar el nivel óptimo de Na^+U para minimizar la mortalidad y las hospitalizaciones relacionadas con la IC. Además, estas intervenciones podrían guiar estrategias preventivas más efectivas.
- Métodos estandarizados para evaluar la excreción de Na^+ . A pesar de que la determinación puntual de orina ha sido validada en múltiples trabajos, muchos estudios contemporáneos todavía utilizan la recolección de orina de 24 horas como estándar de referencia, aumentando la heterogeneidad y dificultad de comparar resultados entre unos y otros.
- Definiciones estandarizadas de excreción alta y baja de Na^+ . Es crucial adoptar umbrales uniformes para clasificar los niveles de Na^+U , permitiendo la comparación de resultados entre estudios y facilitando los metaanálisis. Estas definiciones consistentes reducirán la heterogeneidad en los hallazgos y proporcionarán una base más sólida para las recomendaciones clínicas.
- Incorporación de múltiples covariables dinámicas. Los modelos estadísticos deben integrar cambios en variables dependientes del tiempo, como la función renal, el uso de fármacos y otros factores de confusión que puedan influir en los resultados durante el seguimiento. Métodos apropiados para manejar estas covariables dinámicas mejorarán la precisión de las conclusiones y reflejarán mejor la realidad clínica.
- Enfoque en poblaciones específicas de pacientes. Aunque los estudios en poblaciones generales son valiosos, es fundamental investigar subgrupos específicos, como pacientes con IC-FEp, diabetes o ERC. Estas poblaciones presentan desafíos únicos y posibles interacciones entre el Na^+U y sus condiciones subyacentes, lo que requiere un análisis más detallado para comprender los matices de cada caso.

- Estudio de la variabilidad intraindividual. Explorar cómo fluctúa la eliminación de Na^+ urinario a lo largo del día y cómo estas variaciones pueden influir en el tratamiento, así como el efecto potencial de la ingesta de Na^+ sobre el resultado, algo especialmente desafiante sobre todo en estudios longitudinales de largo tiempo de evolución.
- Estudios personalizados sobre la resistencia a diuréticos. Investigar cómo el Na^+U puede ayudar a identificar de forma temprana pacientes con resistencia a diuréticos y desarrollar estrategias para superar esta limitación. Evaluar combinaciones más efectivas de diuréticos basadas en perfiles de excreción de Na^+ y mecanismos fisiológicos específicos.
- Enfoque en terapias innovadoras. Desarrollo de fármacos que modulen la reabsorción de Na^+ en el túbulo renal, optimizados mediante datos de excreción urinaria de Na^+ .

Abordar estas limitaciones metodológicas y expandir la base de investigación permitirá una comprensión más definitiva de la compleja relación entre la excreción de Na^+U y los resultados clínicos en IC. Esto no solo facilitará el desarrollo de estrategias más efectivas para prevenir y manejar la IC, sino que también reducirá la morbilidad y mortalidad asociadas. Al integrar herramientas innovadoras y enfoques específicos, se podría optimizar el tratamiento personalizado y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

7. CONCLUSIONES

1. Un valor más bajo de Na^+U en una muestra puntual de orina en pacientes con IC crónica estable permitió identificar a aquellos pacientes con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas, así como un mayor riesgo de descompensación por IC a largo plazo, incluyendo hospitalizaciones por IC, visita a Urgencias por IC o descompensación de IC tratada de forma ambulatoria en la Unidad de IC.
2. No se encontró heterogeneidad en el efecto pronóstico de Na^+U en base a la edad, sexo, FEVI, función renal, niveles de NT-proBNP o CA 125 o esquema diurético.
3. La trayectoria longitudinal de determinaciones seriadas de Na^+U fue altamente variable entre la población, con una tendencia descendente durante el seguimiento, sobre todo en aquellos pacientes que fallecieron.
4. Un menor valor de Na^+U longitudinal mediante muestras puntuales de orina seriadas en pacientes con IC crónica estable se relacionó con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas, así como de hospitalización por IC.
5. No se observó una interacción significativa con el tiempo en el riesgo de mortalidad total u hospitalización por IC para un Na^+U más bajo; por lo que este riesgo fue significativo durante todo el seguimiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2023;29(10):1412-1451.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-3287.
3. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. 2025 (accedido 25 enero 2025). Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>.
4. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circ Res.* 2017;120(2):366–80.
5. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-580.
6. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
7. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1041-1091.
8. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(1):31-38.
9. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail.*

- 2017;19(9):1095–1104.
10. Anguita Sánchez M, Bonilla Palomas JL, García Márquez M, Bernal Sobrino JL, Elola Somoza FJ, Marín Ortuño F. Temporal trends in hospitalization and in-hospital mortality rates due to heart failure by age and sex in Spain (2003-2018). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(11):993-996.
 11. Anguita Sánchez M, Bonilla Palomas JL, García Márquez M, Bernal Sobrino JL, Fernández Pérez C, Elola Somoza FJ. Temporal trends in hospitalizations and in-hospital mortality in heart failure in Spain 2003-2015: differences between autonomous communities. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(12):1075-1077.
 12. Miró Ò, Sánchez C, Gil V, Repullo D, García-Lamberechts EJ, González del Castillo J. Organización y práctica clínica actual en los servicios de urgencias españoles en la atención a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2022;34(2):85-94.
 13. Seferović PM, Piepoli MF, Lopatin Y, Jankowska E, Polovina M, Anguita-Sanchez M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Quality of Care Centres Programme: design and accreditation document. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):763–774.
 14. Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, Comín Colet J, Crespo Leiro MG, González Vílchez F, et al. Tipología y estándares de calidad de las unidades de insuficiencia cardiaca: consenso científico de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(10):940–950.
 15. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart*. 1998;80(5):442-446.
 16. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, Caporotondi A, Guazzotti G, La Rovere MT, et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *Journal of the J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1259-1266.
 17. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, Van Anden E, Brinker JA, Thiemann DR, et

- al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(3):471-480.
18. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, Livingston NA, Steimle AE, Hamilton MA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):725-732.
 19. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, Walsh HJ, Muncaster S, Whalley GA, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management: The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J*. 2002;23(2):139-146.
 20. Lupón J, Parajón T, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, et al. Reducción de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):374-380.
 21. Azevedo A, Pimenta J, Dias P, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M. Effect of a heart failure clinic on survival and hospital readmission in patients discharged from acute hospital care. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(3):353-359.
 22. Kimmelstiel C, Levine D, Perry K, Patel AR, Sadaniantz A, Gorham N, et al. Randomized, controlled evaluation of short- and long-term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network: the SPAN-CHF trial. *Circulation*. 2004;110(11):1450-1455.
 23. Shah NB, Der E, Ruggerio C, Heidenreich PA, Massie BM. Prevention of hospitalizations for heart failure with an interactive home monitoring program. *Am Heart J*. 1998;135(3):373-378.
 24. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation*. 2002;105(24):2861-2866.
 25. Castro-Beiras A, Anguita-Sánchez M, Comín J, Vázquez-Rodríguez JM, de Frutos T, Muñiz J. Organización de la atención a la insuficiencia cardíaca en España: unidades existentes y características. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(7):629-640.

26. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385–392.
27. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Lam CSP, Lund LH, et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(4):413-424.
28. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 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.* 2022;145(18):e895-e1032.
29. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391-403.
30. Desai AS. The three-phase terrain of heart failure readmissions. *Circ Heart Fail.* 2012;5(4):398-400.
31. Gheorghiade M, Pang PS, Ambrosy AP, Lan G, Schmidt P, Filippatos G, et al. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. *Heart Fail Rev.* 2012;17(3):485–509.
32. Go YY, Sellmair R, Allen JC, Sahlén A, Bulluck H, Sim D, et al. Defining a 'frequent admitter' phenotype among patients with repeat heart failure admissions. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):311-318.
33. Boorsma EM, ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(10):641–55.
34. Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):e002922.
35. de la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, Górriz JL, Cobo Marcos M, Núñez J.

- Quantification and treatment of congestion in heart failure: a clinical and pathophysiological overview. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. *Nefrologia (Engl Ed)*. Publicado online 18 julio 2021. doi:10.1016/j.nefro.2021.04.006.
36. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Wilson Tang WH, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(4):378-388.
 37. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: impact on the lung and kidney. *Circulation*. 2020;142(10):998–1012.
 38. Maurer MS, Packer M. How should physicians assess myocardial contraction?: Redefining heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):873-878.
 39. Cogliati C, Ceriani E, Gambassi G, De Matteis G, Perlini S, Perrone T, et al. Phenotyping congestion in patients with acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction: The Decongestion duRing therapy for acute decOmpensated heart failure in HFpEF vs HFrEF- DRY-OFF study. *Eur J Intern Med*. 2022;97:69-77.
 40. Palazzuoli A, Evangelista I, Nuti R. Congestion occurrence and evaluation in acute heart failure scenario: time to reconsider different pathways of volume overload. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):119–131.
 41. Pellicori P, Platz E, Dauw J, Maaten JM, Martens P, Pivetta E, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):703–712.
 42. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-2006.
 43. Pandhi P, Ter Maaten JM, Anker SD, Ng LL, Metra M, Samani NJ, et al.

- Pathophysiologic processes and novel biomarkers associated with congestion in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2022;10(9):623-632.
44. Ibrahim NE, Januzzi JL. established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614–629.
45. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):273-285.
46. Thibodeau JT, Drazner MH. The role of the clinical examination in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(7):543–551.
47. De La Espriella R, Amiguet M, Miñana G, Rodríguez JC, Moyano P, Segarra D, et al. Bending oxygen saturation index and risk of worsening heart failure events in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(11):2108-2117.
48. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):24-31.
49. Chernomordik F, Berkovitch A, Schwammenthal E, Goldenberg I, Rott D, Arbel Y, et al. Short- and long-term prognostic implications of jugular venous distension in patients hospitalized with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2016;118(2):226-231.
50. Vella A, Labate V, Carenini G, Alfonzetti E, Milani V, Bandera F, et al. Phenotyping congestion in acute heart failure by renal flow and right heart to pulmonary circulation coupling. *ESC Heart Fail.* 2023;10(6):3546-3558.
51. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, et al. Combination of inferior vena cava diameter, hepatic venous flow, and portal vein pulsatility index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS score) in predicting acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome: a prospective cohort study. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(9):783-789.
52. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound:

- development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020;12(1):16.
53. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail.* 2001;7(1):21-29.
54. Haug C, Grünert A, Metzele A, Kochs M, Hombach V. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol.* 1993;16(7):553–557.
55. Savarese G, Musella F, D’Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):148-158.
56. Taub PR, Daniels LB, Maisel AS. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. *Heart Fail Clin.* 2009;5(2):169-175.
57. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-337.
58. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993;87(2):464–469.
59. Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, DeJongste MJL, van der Dijs FPL, van den Ouweland JMW, et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem.* 2004;50(11):2052-2058.
60. Soler M, Miñana G, Santas E, Núñez E, de la Espriella R, Valero E, et al. CA125

- outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol.* 2020;308:54-59.
61. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J.* 2004;147(6):1078-1084.
 62. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109(5):594–600.
 63. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):571-579.
 64. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):658-666.
 65. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, Torzillo D, Furlotti S, Bossi I, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2016;218:104-108.
 66. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1172-1181.
 67. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyneck van Papendrecht AA, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J J Clin Pathol.* 1994;47(3):263-265.
 68. Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomarkers Med.* 2007;1(4):513–523.
 69. Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rödiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J.* 1999;137(6):1044-1049.
 70. Hung CL, Hung TC, Lai YH, Lu CS, Wu YJ, Yeh HI. Beyond malignancy: the role of carbohydrate antigen 125 in heart failure. *Biomark Res.* 2013;1(1):25.

71. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1805-1811.
72. Núñez-Marín G, de la Espriella R, Santas E, Lorenzo M, Miñana G, Núñez E, et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(5):475-483.
73. Miñana G, de la Espriella R, Mollar A, Santas E, Núñez E, Valero E, et al. Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(5):437-447.
74. Li KHC, Gong M, Li G, Baranchuk A, Liu T, Wong MCS, et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia*. 2018;10(2):e011044. Publicado online 26 octubre 2018. doi:10.1136/heartasia-2018-011044
75. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Fonarow GC, Núñez E, Bertomeu-González V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1752-1763.
76. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSTAT-CHF study subanalysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8(5):386-397.
77. Shi C, Wal HH, Silljé HHW, Dokter MM, den Berg F, Huizinga L, et al. Tumour biomarkers: association with heart failure outcomes. *J Intern Med*. 2020;288(2):207–218.
78. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Antígeno carbohidrato 125 en*

- insuficiencia cardíaca. Nueva era en la monitorización y control del tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(7):266-273.
79. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Núñez JM, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med*. 2020;133(3):370-380.
80. Núñez J, Núñez E, Bayés-Genís A, Fonarow GC, Miñana G, Bodí V, et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(8):685-696.
81. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Miñana G, Santas E, ter Maaten JM, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(4):316-324.
82. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, Bosch MJ, Merlos P, García-Blas S, et al. Carbohydrate antigen-125-guided therapy in acute heart failure: CHANCE-HF: a randomized study. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):833-843.
83. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538–1549.
84. Bayés-Genis A, González A, Lupón J. ST2 in heart failure: the lungs claim their contribution. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005582. Publicado online 13 diciembre 2018. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.00558
85. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, Sanchez-Más J, García-García ME, Martinez CM, et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005488. Publicado online 11 diciembre 2018. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
86. deFilippi C, Daniels LB, Bayes-Genis A. Structural heart disease and ST2: cross-sectional and longitudinal associations with echocardiography. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):59B-63B.

87. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;60:16-26.
88. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure. *JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2193-2203.
89. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):287-296.
90. De la Espriella R, Bayés-Genis A, Revuelta-López E, Miñana G, Santas E, Llàcer P, et al. Soluble ST2 and diuretic efficiency in acute heart failure and concomitant renal dysfunction. *J Card Fail.* 2021;27(4):427-434.
91. Voors AA, Kremer D, Geven C, ter Maaten JM, Struck J, Bergmann A, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):163–171.
92. Smith DM, Coppock HA, Withers DJ, Owji AA, Hay DL, Choksi TP, et al. Adrenomedullin: receptor and signal transduction. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(4):432-437.
93. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a biomarker of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):49-55.
94. ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, Struck J, Bergmann A, Anker SD, et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):732–743.
95. Kremer D, ter Maaten JM, Voors AA. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1363–1365.
96. Fan Y, Fei Y, Zheng L, Wang J, Xiao W, Wen J, et al. Expression of endothelial cell injury marker Cd146 correlates with disease severity and predicts the renal

- outcomes in patients with diabetic nephropathy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(1):63–74.
97. Leroyer AS, Blin MG, Bachelier R, Bardin N, Blot-Chabaud M, Dignat-George F. CD146 (Cluster of Differentiation 146). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(6):1026-1033.
 98. Bardin N, Moal V, Anfosso F, Daniel L, Brunet P, Sampol J, et al. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration. *Thromb Haemost*. 2003;90(11):915–920.
 99. Arrigo M, Truong QA, Onat D, Szymonifka J, Gayat E, Tolppanen H, et al. Soluble CD146 is a novel marker of systemic congestion in heart failure patients: an experimental mechanistic and transcatheter clinical study. *Clin Chem*. 2017;63(1):386-393.
 100. Gayat E, Caillard A, Laribi S, Mueller C, Sadoune M, Seronde MF, et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;199:241-247.
 101. Simonavičius J, Mikalauskas A, Brunner-La Rocca HP. Soluble CD146—an underreported novel biomarker of congestion: a comment on a review concerning congestion assessment and evaluation in acute heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021;26(3):731–732.
 102. Arrigo M, Von Moos S, Gerritsen K, Sadoune M, Tangvoraphonkchai K, Davenport A, et al. Soluble CD146 and B-type natriuretic peptide dissect overhydration into functional components of prognostic relevance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):2035-2042.
 103. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure: guidelines for the primary care physician and the heart failure specialist. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):342-352.
 104. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute

- Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8(4):741-748.
105. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, Jacoby D, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Substantial discrepancy between fluid and weight loss during acute decompensated heart failure treatment. *Am J Med*. 2015;128(7):776-783.
106. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(3):246-260.
107. Ambrosy AP, Cerbin LP, Armstrong PW, Butler J, Coles A, DeVore AD, et al. Body weight change during and after hospitalization for acute heart failure: patient characteristics, markers of congestion, and outcomes: findings from the ASCEND-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):1-13.
108. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz RAM, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (can NT-proBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions?). *Circulation*. 2018;137(16):1671-1683.
109. Breidthardt T, Weidmann ZM, Twerenbold R, Gantenbein C, Stallone F, Rentsch K, et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):226-236.
110. Boyle A, Sobotka PA. Redefining the therapeutic objective in decompensated heart failure: hemoconcentration as a surrogate for plasma refill rate. *J Card Fail*. 2006;12(4):247-249.
111. Martins JL, Santos L, Faustino A, Viana J, Santos J. Worsening or 'pseudo-worsening' renal function? The prognostic value of hemoconcentration in patients admitted with acute heart failure. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(7):595-602.

112. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WHW. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):516-524.
113. Müller DN, Wilck N, Haase S, Kleinewietfeld M, Linker RA. Sodium in the microenvironment regulates immune responses and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):243–254.
114. Bernal A, Zafra MA, Simón MJ, Mahía J. *Nutrients*. 2023;15(2):395. Publicado online 12 Enero 2023. doi:10.3390/nu15020395
115. Augustine V, Lee S, Oka Y. Neural control and modulation of thirst, sodium appetite, and hunger. *Cell*. 2020;180(1):25–32.
116. Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, Matsusaka T, Fukamizu A, Kobayashi K, et al. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):230–241.
117. Hiyama TY, Noda M. Sodium sensing in the subfornical organ and body-fluid homeostasis. *Neurosci Res*. 2016;113:1-11.
118. Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJP, et al. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature*. 2010;464(7286):297-301.
119. Lee S, Augustine V, Zhao Y, Ebisu H, Ho B, Kong D, et al. Chemosensory modulation of neural circuits for sodium appetite. *Nature*. 2019;568(7750):93–97.
120. Zimmerman CA, Huey EL, Ahn JS, Beutler LR, Tan CL, Kosar S, et al. A gut-to-brain signal of fluid osmolarity controls thirst satiation. *Nature*. 2019;568(7750):98–102.
121. Tabibzadeh N, Crambert G. Mechanistic insights into the primary and secondary alterations of renal ion and water transport in the distal nephron. *J Intern Med*. 2023 Jan;293(1):4–22.
122. Cargill K, Sims-Lucas S. Metabolic requirements of the nephron. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(1):1–8.

123. Choukroun G, Schmitt F, Martinez F, Drüeke TB, Bankir L. Low urine flow reduces the capacity to excrete a sodium load in humans. *Am J Physiol.* 1997;273(5):R1726-R1733.
124. Simpson FO. Sodium intake, body sodium, and sodium excretion. *Lancet.* 1988;2(8601):25-29.
125. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):317–336.
126. Gottschalk CW, Lassiter WE, Mylle M, Ullrich KJ, Schmidt-Nielsen B, O'Dell R, et al. Micropuncture study of composition of loop of Henle fluid in desert rodents. *Am J Physiol.* 1963;204:532-535.
127. Loffing J, Kaissling B. Sodium and calcium transport pathways along the mammalian distal nephron: from rabbit to human. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(4):F628-F643.
128. Rossi GM, Regolisti G, Peyronel F, Fiaccadori E. Recent insights into sodium and potassium handling by the aldosterone-sensitive distal nephron: implications on pathophysiology and drug discovery. *J Nephrol.* 2020;33(3):447–466.
129. Prieto MC, Gonzalez AA, Visniauskas B, Navar LG. The evolving complexity of the collecting duct renin–angiotensin system in hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(7):481–492.
130. Olesen ETB, Fenton RA. Aquaporin 2 regulation: implications for water balance and polycystic kidney diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):765–781.
131. Beutler KT, Masilamani S, Turban S, Nielsen J, Brooks HL, Ageloff S, et al. Long-term regulation of ENaC expression in kidney by angiotensin II. *Hypertension.* 2003;41(5):1143-1150.
132. Geerling JC, Loewy AD. Aldosterone in the brain. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(3):F559-F576.
133. Burstyn PG. Sodium and water metabolism under the influence of prolactin, aldosterone, and antidiuretic hormone. *J Physiol.* 1978;275:39-50.
134. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a mediator of

- cardiovascular damage. *Hypertension*. 2022;79(9):1899–1911.
135. Kortenoeven MLA, Pedersen NB, Rosenbaek LL, Fenton RA. Vasopressin regulation of sodium transport in the distal nephron and collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(4):F280-F299.
136. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998;339(8):533-541.
137. Schrier RW, Fasset RG. Pathogenesis of sodium and water retention in cardiac failure. *Ren Fail*. 1998;20(6):773-781.
138. Colin-Ramirez E, Sepehrvand N, Rathwell S, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, et al. Sodium restriction in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Heart Fail*. 2023;16(1):e009879. Publicado online 14 noviembre 2022. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009879
139. Patel Y, Joseph J. Sodium intake and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9474. Publicado online 13 diciembre 2020. doi:10.3390/ijms21249474
140. Bansal S, Lindenfeld J, Schrier RW. Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist?. *Circ Heart Fail*. 2009;2(4):370-376.
141. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J. Effects of renal and hepatic venous congestion on renal function in the presence of low and normal cardiac output in dogs. *Circ Res*. 1980;47(6):883–890.
142. Gupta D, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Reilly CM, Sands JM, et al. Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation*. 2012;126(4):479–485.
143. Oberleithner H, Peters W, Kusche-Vihrog K, Korte S, Schillers H, Kliche K, et al. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflügers Arch*. 2011;462(4):519-528.
144. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al.

- Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371(7):624-634.
145. Moreira GR, Avila DX, Di Candia AM, Scaramussa VD, Cavaliere NC, Martins FT, et al. Relationship between GDF-15, urinary sodium and markers of renal function in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2022;43. Publicado online 3 octubre 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.1084.
146. Kassamali R, Sica DA. Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. *Cardiol Rev*. 2011;19(6):276-278.
147. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1415-1422.
148. Imiela T, Budaj A. Acetazolamide as add-on diuretic therapy in exacerbations of chronic heart failure: a pilot study. *Clin Drug Investig*. 2017;37(12):1175–1181.
149. Núñez J, Heredia R, Payá A, Sanchis I, Del Prado S, Miñana G, et al. Use of acetazolamide in the treatment of patients with refractory congestive heart failure. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12465. Publicado online 29 septiembre 2018. doi:10.1111/1755-5922.12465.
150. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(3):367-372.
151. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1185–1195.
152. Boorsma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):68-78.
153. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-434.
154. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et

- al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-158.
155. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028–1039.
156. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-487.
157. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. *Circulation.* 2020;142(18):1713–1724.
158. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure. JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(10):1178-1195.
159. Rao VS, Ivey-Miranda JB, Cox ZL, Riello R, Griffin M, Fleming J, et al. Natriuretic equation to predict loop diuretic response in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):695-708.
160. Simonavičius J, Knackstedt C, Brunner-La Rocca HP. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail Rev.* 2019;24(1):17–30.
161. Greene SJ, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Clare RM, DeWald TA, Psotka MA, et al. Effect of torsemide versus furosemide on symptoms and quality of life among patients hospitalized for heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *Circulation.* 2023;148(2):124-134.
162. Felker GM, Stevenson LW, Rouleau JL, McNulty SE, Givertz MM, Braunwald E. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805.
163. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive

- strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail*. 2016;22(10):753-760.
164. Fan M, Zhang J, Lee CL, Zhang J, Feng L. Structure and thiazide inhibition mechanism of the human Na–Cl cotransporter. *Nature*. 2023;614(7949):788–793.
165. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the thiazide-like diuretics: review of hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and indapamide. *Am J Hypertens*. 2022;35(7):573-586.
166. Kiyangi A. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet*. 1990;335(8680):29-31.
167. Dormans TPJ, Gerlag PGG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1867-1874.
168. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):299-308.
169. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*. 2004;43(1):4–9.
170. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):256-264.
171. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Marteles M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023;44(5):411-421.
172. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ, Verheugt FW. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol*. 1993;71(3):21A-28A.
173. Kalogeropoulos AP, Thankachen J, Butler J, Fang JC. Diuretic and renal effects of spironolactone and heart failure hospitalizations: a TOPCAT Americas analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1600-1610.
174. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA,

- et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):950-958.
175. De Denus S, Leclair G, Dubé M, St-Jean I, Zada YF, Oussaïd E, et al. Spironolactone metabolite concentrations in decompensated heart failure: insights from the ATHENA-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1451-1461.
176. Alskaf E, Tridente A, Al-Mohammad A. Tolvaptan for heart failure, systematic review and meta-analysis of trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;68(3):196-203.
177. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1399-1406.
178. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Yasuda M, Shimakawa T, Fukuta Y. Real-world effectiveness and tolerability of tolvaptan in patients with heart failure — Final results of the samsca post-marketing surveillance in heart failure (SMILE) study — *Circ J.* 2019;83(7):1520-1527.
179. Sen J, Chung E, McGill D. Tolvaptan for heart failure in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2018;27(8):928-939.
180. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-1331.
181. Vaduganathan M, Goldsmith SR, Senni M, Butler J, Gheorghiade M. Contrasting acute and chronic effects of tolvaptan on serum osmolality in the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(2):185–191.
182. Rondon-Berrios H. Urea for chronic hyponatremia. *Blood Purif.* 2020;49(1–2):212–8.
183. Martinez Gonzalez A, Rodriguez Gonzalez A, Corral Zas M, Reyes Morel E, Lorenzo Pouso AI, Gomez Sousa JM, et al. Beneficios de la urea oral en pacientes con hiponatremia e insuficiencia cardiaca. *Gal Clin.* 2022;83(2):14-19
184. Guzik M, Iwanek G, Fudim M, Zymliński R, Marciniak D, Ponikowski P, et al. Spot

- urine sodium as a marker of urine dilution and decongestive abilities in acute heart failure. *Sci Rep*. 2024 Jan 17;14(1):1494. Publicado online 17 enero 2024. doi:10.1038/s41598-024-51744-x
185. Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Penders J, Tang WHW, Mullens W. Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):766-772.
 186. Ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure—pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(3):184–192.
 187. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology—based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail*. 2014;20(8):611-622.
 188. Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(4):379-389.
 189. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):261-270.
 190. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(2):57–66.
 191. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension*. 2020;76(4):1045–1054.
 192. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):157-168.
 193. Cox ZL, Testani JM. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):133–145.
 194. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure.

- J Card Fail. 2014;20(6):392-399.
195. Valente MAE, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014;35(19):1284-1293.
 196. Grodin JL, Lala A, Stevens SR, DeVore AD, Cooper LB, AbouEzzeddine OF, et al. Clinical implications of serum albumin levels in acute heart failure: insights from DOSE-AHF and ROSE-AHF. *J Card Fail*. 2016;22(11):884-890.
 197. Charokopos A, Griffin M, Rao VS, Inker L, Sury K, Asher J, et al. Serum and urine albumin and response to loop diuretics in heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):712-718.
 198. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(6):451-458.
 199. Elwell RJ, Spencer AP, Eisele G. Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema. *Ann Pharmacother*. 2003;37(5):695-700.
 200. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1391-1400.
 201. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
 202. Biegus J, Zymliński R, Testani J, Fudim M, Cox ZL, Guzik M, et al. The blunted loop diuretic response in acute heart failure is driven by reduced tubular responsiveness rather than insufficient tubular delivery. The role of furosemide urine excretion on diuretic and natriuretic response in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(8):1323-1333.
 203. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc*

- Nephrol. 2000;11(6):1100-1105.
204. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009;374(9689):543–550.
 205. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1872-1882.
 206. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, Lala A, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(2):97-107.
 207. Hammarlund MM, Paalzow LK, Odland B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26(2):197–207.
 208. Vasko MR. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1985;102(3):314-318.
 209. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(6):601–609.
 210. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):485-495.
 211. Afari ME, Aoun J, Khare S, Tsao L. Subcutaneous furosemide for the treatment of heart failure: a state-of-the art review. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):309–313.
 212. Frea S, Pidello S, Volpe A, Canavosio FG, Galluzzo A, Bovolo V, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure—bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(4):417–425.
 213. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart

- failure. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(11):3414-3424.
214. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail*. 2016;9(8):e003180. Publicado online 9 agosto 2016. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180.
215. Verbrugge FH, Grieten L, Mullens W. New insights into combinational drug therapy to manage congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):1–9.
216. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol*. 1985;248(3 Pt 2):F374-F381.
217. Cox ZL, Sarrell BA, Cella MK, Tucker B, Arroyo JP, Umanath K, et al. Multinephron segment diuretic therapy to overcome diuretic resistance in acute heart failure: a single-center experience. *J Card Fail*. 2022;28(1):21-31.
218. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Perry Wilson F, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(8):1014-1022.
219. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1527-1534.
220. Desai AS, Mc Causland FR. Urinary sodium as a heart failure biomarker: more complicated than it seems. *JACC Heart Fail*. 2019;7(5):415-417.
221. Ferrão AR, Pestana P, Borges L, Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. Quantification of ions in human urine—a review for clinical laboratories. *Biomedicines*. 2024;12(8):1848. Publicado online 14 agosto 2024. doi:10.3390/biomedicines12081848
222. Hald PM. The flame photometer for the measurement of sodium and potassium in biological materials. *J Biol Chem*. 1947;167(2):499-510.
223. Yaroshenko I, Kirsanov D, Kartsova L, Sidorova A, Borisova I, Legin A. Determination of urine ionic composition with potentiometric multisensor

- system. *Talanta*. 2015;131:556–561.
224. Isildak Ö, Özbek O. Application of potentiometric sensors in real samples. *Crit Rev Anal Chem*. 2021;51(3):218-231.
225. Lingenfelter P, Bartoszewicz B, Migdalski J, Sokalski T, Bućko MM, Filipek R, et al. Reference electrodes with polymer-based membranes—comprehensive performance characteristics. *Membranes (Basel)*. 2019;9(12):161. Publicado online 29 noviembre 2019. doi:10.3390/membranes9120161
226. Blaz T, Baś B, Kupis J, Migdalski J, Lewenstam A. Multielectrode potentiometry in a one-drop sample. *Electrochem commun*. 2013;34:181–184.
227. Casals J, Broseta JJ, Fernández RM, Rodríguez-Espinosa D, Del Risco J, Gómez M, et al. Correlación entre el sodio plasmático determinado por el laboratorio y el determinado por el monitor de hemodiálisis. *Nefrología*. 2024;44(3):417–422.
228. Oh MS, Briefel G, Pincus MR. Evaluation of renal function, water, electrolytes, and acid-base balance. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 15.
229. Kamel KS, Halperin ML. Interpretation of electrolyte and acid-base parameters in blood and urine. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 24.
230. Parikh CR, Koyner JL. Biomarkers in acute and chronic kidney diseases. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 27.
231. H. Verbrugge F, Dupont M, B. Bertrand P, Nijst P, Penders J, Dens J, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol*. 2015;70(3):265-273.
232. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, Raghavendra P, Ahmad T, Turner J, et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival:

- insights from the ROSE-AHF trial. *JACC Heart Fail.* 2019;7(5):383-391.
233. Cunningham JW, Sun J, Mc Causland FR, Ly S, Anstrom KJ, Lindenfeld J, et al. Lower urine sodium predicts longer length of stay in acute heart failure patients: insights from the ROSE AHF trial. *Clin Cardiol.* 2020;43(1):43-49.
234. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, Van Deursen VM, Krijnen HK, et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1438-1447.
235. Honda S, Nagai T, Nishimura K, Nakai M, Honda Y, Nakano H, et al. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;254:189-194.
236. Cox ZL, Rao VS, Ivey-Miranda JB, Moreno-Villagomez J, Mahoney D, Ponikowski P, et al. Compensatory post-diuretic renal sodium reabsorption is not a dominant mechanism of diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(43):4468-4477.
237. Martens P, Chen HH, Verbrugge FH, Testani JT, Mullens W, Tang WHW. Assessing intrinsic renal sodium avidity in acute heart failure: implications in predicting and guiding decongestion. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(10):1978-1987.
238. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2014;20(6):392-399.
239. Ferreira JP, Girerd N, Medeiros PB, Santos M, Carvalho HC, Bettencourt P, et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(6):489–507.
240. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002370. Publicado online 31 diciembre 2015. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370
241. Collins SP, Jenkins CA, Harrell FE, Liu D, Miller KF, Lindsell CJ, et al. Identification

- of emergency department patients with acute heart failure at low risk for 30-day adverse events. The STRATIFY decision tool. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):737-747.
242. Doering A, Jenkins CA, Storrow AB, Lindenfeld J, Fermann GJ, Miller KF, et al. Markers of diuretic resistance in emergency department patients with acute heart failure. *Int J Emerg Med.* 2017;10(1):17. Publicado online 8 mayo 2017. doi:10.1186/s12245-017-0143-x
243. Luk A, Groarke JD, Desai AS, Mahmood SS, Gopal DM, Joyce E, et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2018;203:95-100.
244. Brinkley DM, Burpee LJ, Chaudhry SP, Smallwood JA, Lindenfeld J, Lakdawala NK, et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail.* 2018;24(6):349-354.
245. Collins SP, Jenkins CA, Baughman A, Miller KF, Storrow AB, Han JH, et al. Early urine electrolyte patterns in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):80-88.
246. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):624-633.
247. Galluzzo A, Frea S, Boretto P, Pidello S, Volpe A, Canavosio FG, et al. Spot urinary sodium in acute decompensation of advanced heart failure and dilutional hyponatremia: insights from DRAIN trial. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(10):1251–1259.
248. de la Espriella R, Núñez E, Llàcer P, García-Blas S, Ventura S, Núñez JM, et al. Early urinary sodium trajectory and risk of adverse outcomes in acute heart failure and renal dysfunction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(7):616-623.
249. Miñana G, Llàcer P, Sanchis I, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, et al. Early spot urinary sodium and diuretic efficiency in acute heart failure and

- concomitant renal dysfunction. *Cardiorenal Med.* 2020;10(5):362-372.
250. Cobo-Marcos M, Zegri-Reiriz I, Remior-Perez P, Garcia-Gomez S, Dominguez-Rodriguez F, Martin-Garcia A, et al. Usefulness of natriuresis to predict in-hospital diuretic resistance. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(4):350-355.
251. Caravaca Pérez P, Nuche J, Morán Fernández L, Lora D, Blázquez-Bermejo Z, López-Azor JC, et al. Potential role of natriuretic response to furosemide stress test during acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14(6):e008166. Publicado online 15 junio 2021. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008166.
252. Biegus J, Zymlński R, Testani J, Marciniak D, Zdanowicz A, Jankowska EA, et al. Renal profiling based on estimated glomerular filtration rate and spot urine sodium identifies high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):729-739.
253. Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Reynders C, Penders J, Tang WHW, et al. Prognostic value of glomerular filtration changes versus natriuretic response in decompensated heart failure with reduced ejection. *J Card Fail.* 2014;20(11):817-824.
254. Biegus J, Zymlński R, Fudim M, Testani J, Sokolski M, Marciniak D, et al. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2597-2602.
255. Khorramshahi Bayat M, Ngo L, Mulligan A, Chan W, McKenzie S, Hay K, et al. The association between urinary sodium concentration (UNa) and outcomes of acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;8(7):709-721.
256. Hoen M, Hofman DE, Hompes BHA, Peeters LEE, Langenveld B, Van Kimmenade RRJ, et al. The role of urine sodium in acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2024;55:101509. Publicado online 19 septiembre 2024. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101509
257. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position

- statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137–155.
258. Dauw J, Charaya K, Lelonek M, Zegri-Reiriz I, Nasr S, Paredes-Paucar CP, et al. Protocolized natriuresis-guided decongestion improves diuretic response: the multicenter ENACT-HF study. *Circ Heart Fail*. 2024;17(1):e011105. Publicado online 5 enero 2024. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011105
259. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, Van Der Meer P, Krikken JA, Postmus D, Coster JE, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2625–2632.
260. Meekers E, Mullens W. Spot urinary sodium measurements: the future direction of the treatment and follow-up of patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(1):88–100.
261. Dauw J, Martens P, Tersalvi G, Schouteden J, Deferm S, Gruwez H, et al. Diuretic response and effects of diuretic omission in ambulatory heart failure patients on chronic low-dose loop diuretic therapy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1110–1119.
262. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3605–3612.
263. Ganes A, Davis JA, Virtanen JK, Voutilainen A, Tuomainen TP, Atherton JJ, et al. Urinary sodium concentration predicts time to major adverse coronary events and all-cause mortality in men with heart failure over a 28–33-year period: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):391. Publicado online 2 septiembre 2022. doi:10.1186/s12872-022-02830-3.
264. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, Damman K, Degryse N, Nijst P, et al. Urinary sodium profiling in chronic heart failure to detect development of acute decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2019;7(5):404–414.
265. Elias C, Oliveira D, Soares-Carreira M, Amorim M, Araújo JP, Bettencourt P, et al. The ratio of furosemide dosage to urinary sodium concentration predicts

- mortality in patients with chronic stable heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(10):16083. Publicado online 27 octubre 2021. doi:10.20452/pamw.16083.
266. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
267. Han D, Su X, Sun L, Zhang Z, Liu L. Variable selection in joint frailty models of recurrent and terminal events. *Biometrics*. 2020;76(4):1330–1339.
268. Ng R, Kornas K, Sutradhar R, Wodchis WP, Rosella LC. The current application of the Royston-Parmar model for prognostic modeling in health research: a scoping review. Publicado online 7 febrero 2018. doi:10.1186/s41512-018-0026-5.
269. Austin PC, Fang J, Lee DS. Using fractional polynomials and restricted cubic splines to model non-proportional hazards or time-varying covariate effects in the Cox regression model. *Stat Med*. 2022;41(3):612-624.
270. Liu Q, Charleston MA, Richards SA, Holland BR. Performance of Akaike Information Criterion and Bayesian Information Criterion in selecting partition models and mixture models. *J Syst Biol*. 2023;72(1):92-105.
271. Tönsing C, Steiert B, Timmer J, Kreutz C. Likelihood-ratio test statistic for the finite-sample case in nonlinear ordinary differential equation models. *PLoS Comput Biol*. 2023;19(9):e1011417. Publicado online 22 septiembre 2023. doi:10.1371/journal.pcbi.1011417.
272. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):635–639.
273. Postigo A, Martínez-Sellés M. Sex Influence on Heart Failure Prognosis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:616273. Publicado online 21 diciembre 2020. doi:10.3389/fcvm.2020.616273
274. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N*

- Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
275. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461.
276. Averbuch T, Damman K, Van Spall HGC. Urinary sodium: worth its salt? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(7):701-702.
277. Yasutake K, Horita N, Murata Y, Koyama S, Enjoji M, Tsuchihashi T. Estimated urinary salt excretion by a self-monitoring device is applicable to education of salt restriction. *Hypertens Res*. 2015;38(2):143–148.
278. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964-1975.
279. Cobo Marcos M, De La Espriella R, Gayán Ordás J, Llàcer P, Pomares A, Fort A, et al. Prevalence and clinical profile of kidney disease in patients with chronic heart failure. Insights from the Spanish cardiorenal registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2024;77(1):50-59.
280. Oliva-Damaso N, Nuñez J, Soler MJ. Spot Urinary Sodium as a Biomarker of Diuretic Response in Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(17):e030044. Publicado online 23 agosto 2023. doi:10.1161/JAHA.123.030044
281. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
282. Lee DS, Lee JS, Schull MJ, Borgundvaag B, Edmonds ML, Ivankovic M, et al. Prospective validation of the emergency heart failure mortality risk grade for acute heart failure: the ACUTE study. *Circulation*. 201;139(9):1146–1156.
283. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Laskar S, Smith AL, Dunbar S, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17(1):54-75.
284. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll*

- Cardiol. 2019;73(8):935-944.
285. Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J. Estudios longitudinales: concepto y particularidades [Longitudinal studies: concepts and particularities]. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78(2):141-148.
286. Cosco TD, Kaushal A, Hardy R, Richards M, Kuh D, Stafford M. Operationalising resilience in longitudinal studies: a systematic review of methodological approaches. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(1):98-104.
287. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular Physiology of Water Balance. *N Engl J Med*. 2015;373(2):196. Publicado online 9 julio 2015. doi:10.1056/NEJMc1505505.
288. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis*. 1979;32(1-2):51-63.
289. Jahan Y, Moriyama M, Rahman MM, Rahman A. Self-monitoring urinary salt excretion device can be used for controlling hypertension for developing countries. *Clin Hypertens*. 2019;25(1):3. Publicado online 15 marzo 2019. doi:10.1186/s40885-019-0109-9.
290. Meekers E, Martens P, Dauw J, Gruwez H, Dhont S, Nijst P, et al. Nurse-led diuretic titration via a point-of-care urinary sodium sensor in patients with acute decompensated heart failure (EASY-HF): a single-centre, randomized, open-label study. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(10):2129-2139.
291. Cox ZL, Siddiqi HK, Stevenson LW, Bales B, Han JH, Hart K, et al. Randomized controlled trial of urine chemistry guided acute heart failure treatment (ESCALATE): rationale and design. *Am Heart J*. 2023;265:121-131.
292. Vanhentenrijk S, Verbeeck J, Kalpakos T, Vandoren V, Braeckveldt L, L'Hoyes W, et al. Rationale and design of the DECONGEST (diuretic treatment in acute heart failure with volume overload guided by serial spot urine sodium assessment) study. *J Card Fail*. Publicado online 30 agosto 2024. doi:10.1016/j.cardfail.2024.08.044.
293. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Skoularigis J. Targeting sodium in heart failure. *J Pers Med*. 2024;14(10):1064. Publicado online 17 octubre 2024.

doi:10.3390/jpm14101064

294. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, et al. (23)Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension*. 2012;59(1):167–172.
295. Yuan Z, Hou L, Bariya M, Nyein HYY, Tai LC, Ji W, et al. A multi-modal sweat sensing patch for cross-verification of sweat rate, total ionic charge, and Na⁺ concentration. *Lab Chip*. 2019;19(19):3179-3189.