

Artículo Original de Investigación

Biomarcadores renales y electrolitos como predictores de reingreso a emergencia a 6 meses en insuficiencia cardíaca: análisis estratificado por sexo**Renal biomarkers and electrolytes as predictors of 6-month emergency readmission in heart failure: analysis stratified by sex**

Alberto Guevara Tirado.

Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Enero de 2025

Aceptado después de revisión

el 22 de Noviembre de 2025

www.revistafac.org.arEl autor declara no tener
conflicto de intereses.**Palabras clave:**

Insuficiencia Cardíaca;

Biomarcadores;

Readmisión del Paciente;

Factores Sexuales;

Modelos de Riesgos Proporcionales.

RESUMEN

Introducción: la insuficiencia cardíaca genera reingresos hospitalarios con posibles diferencias en biomarcadores renales y electrolitos séricos en la hospitalización previa.**Objetivo:** evaluar qué biomarcadores renales y electrolitos séricos predicen el reingreso a emergencia a seis meses en pacientes con insuficiencia cardíaca, diferenciando por sexo.**Materiales y método:** estudio de cohorte retrospectivo de una base de datos secundaria que incluyó 1904 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, con información completa sobre biomarcadores renales y electrolitos séricos, edad, sexo y reingreso a emergencia a seis meses. Las variables analizadas fueron creatinina, urea, ácido úrico, calcio, potasio, cloruro, cistatina C y tasa de filtrado glomerular (TFG). El desenlace fue el reingreso a emergencia 6 meses después. Se emplearon análisis descriptivos y regresión de Cox estratificada por sexo.**Resultados:** en hombres, cada disminución de 1 ml/min en la TFG se asoció con un mayor riesgo de reingreso (HR=1,007; p=0,01), mientras que en mujeres no fue significativo. El calcio se asoció con mayor riesgo sólo en mujeres (HR=2,212; p=0,002), al igual que la edad ≥ 70 años (HR=1,308; p=0,034). No se observaron asociaciones significativas para creatinina, ácido úrico, urea, potasio, cloruro ni cistatina C. Al incluir interacciones por sexo, fueron significativas aquellas entre sexo $\times$ creatinina (p=0,045) y sexo $\times$ cloruro (p=0,007).**Conclusiones:** los biomarcadores renales y los electrolitos séricos mostraron asociaciones pronósticas diferenciales según el sexo. En particular, el calcio en mujeres y la TFG en hombres, junto con la edad avanzada, evidenciaron utilidad para identificar pacientes con mayor riesgo de reingreso a emergencia dentro de los 6 meses posteriores a la hospitalización por insuficiencia cardíaca.**Renal biomarkers and electrolytes as predictors of 6-month emergency readmission in heart failure: analysis stratified by sex**

ABSTRACT

Introduction: heart failure leads to hospital readmissions, with potential differences in renal biomarkers and serum electrolytes measured during the prior hospitalization.**Objective:** to evaluate which renal biomarkers and serum electrolytes predict six-month emergency readmission in patients with heart failure, stratified by sex.**Materials and Methods:** retrospective cohort study using a secondary database that included 1904 hospitalized heart-failure patients with complete information on renal biomarkers, serum electrolytes, age, sex, and six-month emergency readmission. The variables analyzed were creatinine, urea, uric acid, calcium, potassium, chloride, cystatin C, and GFR. The outcome was emergency readmission within six months. Descriptive analyses and sex-stratified Cox regression models were applied.**Results:** in men, each 1 mL/min decrease in GFR was associated with an increased risk of emergency readmission (HR = 1.007; p = 0.01), whereas this association was not significant in women. Calcium was associated with higher risk only in women (HR = 2.212; p = 0.002), as was**Keywords:**

Heart Failure;

Biomarkers;

Patient Readmission;

Sex Factors;

Proportional Hazards Models.

age ≥ 70 years (HR = 1.308; $p = 0.034$). No significant associations were observed for creatinine, uric acid, urea, potassium, chloride, or cystatin C. When including sex interactions, the interactions sex $\times$ creatinine ($p = 0.045$) and sex $\times$ chloride ($p = 0.007$) were significant.

Conclusions: renal biomarkers and serum electrolytes showed sex-specific prognostic associations. In particular, calcium in women and GFR in men, along with older age, demonstrated utility in identifying patients at higher risk of emergency readmission within six months following hospitalization for heart failure.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye una de las principales causas de hospitalización y reingreso en adultos mayores¹. En particular, los reingresos a servicios de emergencia durante los primeros seis meses posteriores al alta hospitalaria son frecuentes y se asocian a una elevada carga asistencial, mayor morbilidad y peor pronóstico clínico². A pesar de los avances terapéuticos y del seguimiento ambulatorio, la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de reingreso sigue siendo un reto clínico relevante.

En este contexto, los biomarcadores renales y los electrolitos séricos son herramientas complementarias en la evaluación del estado hemodinámico, la función renal y el metabolismo en pacientes con IC, los cuales, si bien no son parámetros bien estandarizados en este grupo clínico, pueden reflejar de manera más dinámica cambios en la perfusión renal, la congestión y el balance hidroelectrolítico, especialmente en contextos de diuréticos o fluctuaciones del volumen circulante³. Además, su disponibilidad rutinaria y bajo costo pueden hacerlos útiles para predecir eventos clínicos adversos, como el reingreso a emergencia a largo plazo. Sin embargo, su valor pronóstico específico en el periodo posthospitalario inmediato en pacientes previamente hospitalizados por IC aún no está plenamente establecido.

Además, las diferencias biológicas entre hombres y mujeres pueden influir en la progresión de la IC, la respuesta al tratamiento y el perfil bioquímico asociado a descompensaciones⁴. Estas diferencias podrían modificar el valor predictivo de ciertos biomarcadores, lo que subraya la necesidad de estudios que exploren asociaciones diferenciadas por sexo biológico.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre diversos biomarcadores renales y electrolitos séricos y el riesgo de reingreso a emergencia a los seis meses en pacientes previamente hospitalizados por insuficiencia cardíaca, mediante un análisis de supervivencia estratificado por sexo. Este enfoque busca aportar evidencia para una estratificación del riesgo más precisa y personalizada, con implicancias potenciales en el seguimiento clínico y la toma de decisiones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo utilizando una base de datos secundaria proveniente del repositorio público PhysioNet, específicamente del conjunto de datos titulado "*Hospitalized patients with heart failure: inte-*

grating electronic healthcare records and external outcome data" (versión 1.3). Esta base incluye información clínica, de laboratorio y seguimiento de 2009 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca en un hospital terciario especializado en enfermedades cardiovasculares, entre diciembre de 2016 y junio de 2019.

La inclusión original de los pacientes se basó en los criterios diagnóstico de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), que consideran la presencia de síntomas y signos compatibles, elevación de péptidos natriuréticos (BNP >35 pg/mL o NT-proBNP >125 pg/mL), y alteraciones ecocardiográficas de función cardíaca⁵.

Para el presente análisis, se incluyeron 1904 pacientes con información completa sobre variables clínicas, biomarcadores renales y electrolitos séricos, además del desenlace de reingreso a emergencia a 6 meses. Se excluyeron los casos con tiempos de seguimiento inválidos o con datos faltantes en las variables principales, garantizando una muestra depurada para el análisis de supervivencia.

Variables y mediciones

Las variables analizadas en este estudio incluyeron datos sociodemográficos, bioquímicos y de desenlace clínico. El sexo (masculino/femenino) y la edad (en años) fueron considerados como variables sociodemográficas principales. Entre los biomarcadores renales y los electrolitos séricos, se evaluaron: creatinina ($\mu\text{mol/L}$), urea (mmol/L), ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$), calcio (mmol/L), potasio (mmol/L), cloruro (mmol/L) y cistatina C (mg/L), todos ellos obtenidos mediante métodos bioquímicos estándar registrados en el repositorio original. La tasa de filtración glomerular (TFG) fue calculada en mL/min/1,73 m^2 y considerada como indicador funcional renal.

El desenlace principal fue el reingreso a emergencia dentro de los seis meses posteriores al alta hospitalaria, codificado como variable dicotómica (sí/no). Este reingreso correspondió a cualquier causa, ya que el repositorio no especifica la etiología del evento ni permite distinguir reingresos específicos por insuficiencia cardíaca de otros motivos clínicos.

Estas mediciones se obtuvieron de registros clínicos estandarizados, y fueron seleccionadas por su disponibilidad y relevancia clínica en el contexto de la evaluación de la función renal durante la hospitalización en la insuficiencia cardíaca.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo y comparativo para caracterizar a la población de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, diferenciando según el sexo. Para comparar las medias de los biomarcadores renales y los electrolitos séricos, así como otras variables continuas entre hombres y mujeres, se empleó la prueba t de Student para muestras independientes, con cálculo de intervalos de confianza al 95 % y estimación del tamaño del efecto mediante d de Cohen, con el objetivo de valorar la magnitud de las diferencias observadas. Se interpretaron los valores de d de Cohen según los siguientes rangos: efecto pequeño (0,20–0,49), efecto mediano (0,50–0,79) y efecto grande ($\geq 0,80$).

Posteriormente, se aplicaron modelos de regresión de Cox para analizar la asociación entre biomarcadores y el riesgo de reingreso a emergencia a los 6 meses. Se desarrollaron modelos estratificados por sexo, así como modelos con interacciones sexo $\times$ biomarcadores renales y electrolitos séricos, con el fin de explorar efectos modificadores del sexo sobre las asociaciones. Las asociaciones se expresaron como hazard ratios (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %, y el ajuste global del modelo fue evaluado mediante la prueba de verosimilitud (χ^2 global).

Los análisis de supervivencia incluyeron tanto eventos como casos censurados, y se excluyeron aquellos con datos faltantes. Todos los análisis fueron realizados con un nivel de significancia de $p < 0,05$, utilizando el software IBM SPSS Statistics versión 27.

Consideraciones éticas

La presente investigación se basó en el análisis de una base de datos secundaria proveniente del repositorio PhysioNet, utilizada bajo los términos de la licencia PhysioNet Restricted Health Data License 1.5.0. Debido a que los datos ya habían sido recolectados, anonimizados y no contenían información que permitiera identificar a los sujetos, no fue requerido obtener consentimiento informado. Este estudio se realizó conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y otras regulaciones internacionales pertinentes al uso de datos secundarios en investigación científica.

La base de datos y sus archivos complementarios están disponibles públicamente a través del siguiente enlace:

<https://doi.org/10.13026/wd7p-qy77>

RESULTADOS

La muestra analizada estuvo compuesta por aproximadamente 1900 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, de los cuales la mayoría eran mujeres y adultos mayores de 70 años. En cuanto a los biomarcadores, los valores corregidos mostraron una función renal moderadamente conservada en promedio, con una tasa de filtración glomerular (TFG) dentro de un rango clínicamente esperado y niveles séricos de creatinina, urea, ácido úrico y cistatina C compatibles con disfunción renal leve a moderada. Los electrolitos como potasio y cloruro se mantuvieron dentro de márgenes fisiológicos, aunque con cierta varia-

bilidad. En el seguimiento a seis meses, poco menos de la mitad de los pacientes presentó un reingreso a emergencia, lo que resalta la relevancia clínica del monitoreo posterior al alta en esta población (*Tabla 1*).

En la muestra de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca ($N = 1904$), se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en varios biomarcadores. Los hombres presentaron niveles más altos de creatinina (119,86 vs. 100,95 $\mu\text{mol/L}$), urea (10,10 vs. 9,18 mmol/L) y ácido úrico (519,61 vs. 456,39 $\mu\text{mol/L}$), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), y tamaños del efecto pequeños a moderados ($d = 0,17$ – $0,38$). La cistatina C también fue ligeramente superior en hombres (1,90 vs. 1,80 mg/L ; $p = 0,022$), con un tamaño del efecto bajo ($d = 0,10$). No se encontraron diferencias significativas en el TFG ($p = 0,773$), calcio ($p = 0,134$) ni potasio ($p = 0,065$), aunque el cloruro fue ligeramente mayor en hombres (102,26 vs. 101,44 mmol/L ; $p = 0,003$; $d = 0,14$). Estos hallazgos indican un perfil bioquímico y renal discretamente más alterado en varones (*Tabla 2*).

En el análisis de regresión de Cox estratificado por sexo, se identificaron asociaciones diferenciales entre biomarcadores y el riesgo de reingreso a emergencia a 6 meses. En hombres, cada disminución de 1 ml/min en la TFG se asoció significativamente con un incremento relativo del 0,7 %

TABLA 1.

Estadísticos descriptivos de biomarcadores renales y electrolitos ($N \approx 1904$)

A. Estadísticos descriptivos				
Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
TFG (ml/min/1.73 m^2)	5	150	68,66	36,61
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	35	600	108,92	79,12
Urea (mmol/L)	1,58	45,63	9,57	5,55
Ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$)	100	900	483,02	169,66
Cistatina C (mg/L)	0,4	6	1,84	0,95
Potasio (mmol/L)	2,2	7,5	3,98	0,71
Cloruro (mmol/L)	85	115	101,79	6,05
B. Variables categóricas				
Variable	Categoría	N	%	
Edad	Hasta 69 años	546	28,7 %	
	70 años o más	1358	71,3 %	
Reingreso a emergencia a 6 meses	Evento ocurrido	876	46,0 %	
	Censurado	1028	54,0 %	
Sexo	Hombre	845	44,4 %	
	Mujer	1059	55,6 %	

TABLA 2

Comparación de biomarcadores entre hombres y mujeres (N = 1904)

Variable	Media Hombres (DE)	Media Mujeres (DE)	Diferencia de medias (IC 95 %)	p valor	d de Cohen
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	119,86 (69,64)	100,95 (84,50)	18,91 [11,90 – 25,92]	< 0,001	0,24
Urea (mmol/L)	10,10 (5,54)	9,18 (5,52)	0,92 [0,43 – 1,41]	< 0,001	0,17
Ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$)	519,61 (169,93)	456,39 (164,49)	63,22 [48,35 – 78,09]	< 0,001	0,38
TFG (ml/min/1,73 m²)	68,95 (37,50)	68,46 (35,97)	0,49 [–2,81 – 3,78]	0,773	0,01
Cistatina C (mg/L)	1,90 (0,93)	1,80 (0,96)	0,10 [0,01 – 0,18]	0,022	0,1
Calcio (mmol/L)	2,29 (0,17)	2,30 (0,19)	–0,012 [–0,028 – 0,004]	0,134	–0,07
Potasio (mmol/L)	4,02 (0,65)	3,96 (0,74)	0,058 [–0,003 – 0,119]	0,065	0,08
Cloruro (mmol/L)	102,26 (6,01)	101,44 (6,05)	0,82 [0,29 – 1,36]	0,003	0,14

TABLA 3.

Resultados del análisis de regresión de Cox: comparación de asociaciones por sexo

Variable	Hombres HR (IC 95%)	P	Mujeres HR (IC 95%)	p
TFG	1,007 (1,002–1,013)	0,01	1,000 (0,996–1,005)	0,904
Creatinina	0,997 (0,995–1,000)	0,101	1,002 (0,999–1,004)	0,139
Ácido úrico	1,001 (1,000–1,001)	0,108	1,001 (1,000–1,001)	0,143
Calcio	0,785 (0,425–1,452)	0,441	2,212 (1,347–3,633)	0,002
Potasio	0,999 (0,835–1,196)	0,994	1,104 (0,977–1,248)	0,113
Cloruro	0,993 (0,975–1,010)	0,398	0,989 (0,973–1,004)	0,154
Edad $\geq$ 70 años	1,020 (0,790–1,317)	0,881	1,308 (1,021–1,676)	0,034
Urea	0,985 (0,957–1,013)	0,296	0,998 (0,972–1,025)	0,887
Cistatina C	1,082 (0,905–1,293)	0,388	0,876 (0,727–1,055)	0,163

en el riesgo de reingreso (HR = 1,007; IC 95 %: 1,002–1,013; $p = 0,01$), mientras que en mujeres esta asociación no fue significativa. Por el contrario, el calcio mostró una fuerte asociación con mayor riesgo solo en mujeres (HR = 2,212; IC 95 %: 1,347–3,633; $p = 0,002$), sin efecto en varones. Asimismo, la edad ≥ 70 años se asoció con mayor riesgo solo en mujeres (HR = 1,308; IC 95 %: 1,021–1,676; $p = 0,034$). Otros marcadores como creatinina, ácido úrico, potasio, cloruro, urea y cistatina C no mostraron asociaciones estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. El modelo global fue significativo para ambos sexos, con mejor ajuste en mujeres ($\chi^2 = 27,88$; $p = 0,001$) que en hombres ($\chi^2 = 18,09$; $p = 0,034$). Estos resultados evidencian posibles diferencias sexo-específicas en los mecanismos asociados al reingreso por insuficiencia cardíaca (Tabla 3).

En el seguimiento a 6 meses, se registraron eventos en el 43,3 % de los hombres y el 41,3 % de las mujeres, con tasas de censura ligeramente superiores al 50 % en ambos sexos y un porcentaje de datos perdidos menor al 6 %. Los modelos de regresión de Cox mostraron un ajuste global significativo en ambos grupos, siendo más pronunciado en mujeres ($\chi^2 = 27,88$; $p = 0,001$) que en hombres ($\chi^2 = 18,09$; $p = 0,034$).

En el modelo de regresión de Cox que incluyó interacciones entre biomarcadores renales y electrolitos séricos y sexo, se identificaron asociaciones significativas con el riesgo de reingreso a emergencia a los 6 meses. Cada disminución de 1 ml/min en la TFG se asoció con un incremento relativo del 0,5 % en el riesgo (HR = 1,005; IC 95 %: 1,000–1,010; $p = 0,04$), y niveles más altos de ácido úrico (HR = 1,001; IC 95 %: 1,000–1,002; $p = 0,031$) se asociaron significativamente con mayor riesgo. Además, se observaron interacciones significativas para creatinina (HR = 1,004; IC 95 %: 1,000–1,007; $p = 0,045$) y cloruro (HR = 0,981; IC 95 %: 0,968–0,995; $p = 0,007$), indicando un efecto diferenciado por sexo en la relación de estos biomarcadores con el desenlace. El modelo mostró un ajuste global significativo ($\chi^2 = 42,13$; $gl = 17$; $p < 0,001$), con 1904 registros analizados (94,8 % del total), una tasa de eventos del 42,1 % y una censura del 52,7 %. Estos hallazgos destacan la relevancia de considerar interacciones por sexo en el análisis pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca (Tabla 4).

De los 2009 registros iniciales, se incluyeron 1904 casos (94,8 %) en el análisis, con un 42,1 % de eventos observados y un 52,7 % de censura. Se excluyeron 105 casos (5,2 %)

TABLA 4.

Modelo de regresión de Cox para reingreso a emergencia a 6 meses: biomarcadores renales, electrolitos séricos e interacciones con sexo (N = 1904)

Variable	B	SE	Wald	p	HR	IC 95% HR
TFG	0,005	0,003	4,237	0,04	1,005	1,000 – 1,010
Creatinina	-0,002	0,001	2,159	0,142	0,998	0,995 – 1,001
Ácido úrico	0,001	0	4,64	0,031	1,001	1,000 – 1,002
Calcio	0,032	0,276	0,013	0,908	1,033	0,601 – 1,775
Potasio	0,01	0,092	0,012	0,913	1,01	0,844 – 1,209
Cloruro	0,001	0,007	0,045	0,833	1,001	0,988 – 1,016
Edad ≥70 años	0,155	0,09	2,965	0,085	1,168	0,979 – 1,394
Urea	-0,015	0,015	1,024	0,312	0,985	0,958 – 1,014
Cistatina C	0,082	0,089	0,837	0,36	1,085	0,911 – 1,292
Sexo × TFG	0,004	0,003	1,876	0,171	1,004	0,998 – 1,011
Sexo × Urea	0,012	0,02	0,356	0,551	1,012	0,973 – 1,052
Sexo × Creatinina	0,004	0,002	4,029	0,045	1,004	1,000 – 1,007
Sexo × Cistatina C	-0,224	0,13	2,967	0,085	0,799	0,619 – 1,031
Sexo × Calcio	0,59	0,324	3,318	0,069	1,804	0,956 – 3,405
Sexo × Potasio	0,088	0,111	0,621	0,431	1,092	0,878 – 1,358
Sexo × Cloruro	-0,019	0,007	7,257	0,007	0,981	0,968 – 0,995
Sexo × Ácido úrico	0	0,001	0,8	0,371	1	0,999 – 1,001

debido a valores perdidos, sin presencia de tiempos negativos ni censura previa al evento más cercano en los estratos definidos. El modelo de regresión de Cox mostró un ajuste global significativo ($\chi^2 = 42,13$; gl = 17; $p < 0,001$), con una mejora consistente respecto al paso y bloque anterior.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio aportan evidencia relevante sobre la utilidad pronóstica de biomarcadores renales y electrolitos séricos en el reingreso hospitalario por IC en un periodo de seguimiento de 6 meses posteriores al alta. A partir del análisis estratificado por sexo, se observaron asociaciones diferenciales que refuerzan la necesidad de considerar el perfil biológico y clínico de hombres y mujeres al momento de estimar el riesgo de descompensación y rehospitalización.

En varones, se evidenció que cada disminución de 1 ml/min en la TFG estimada al ingreso hospitalario se asoció con un incremento relativo del riesgo de reingreso a emergencia a los 6 meses (HR = 1,007; $p = 0,01$), lo cual coincide con la literatura que resalta la relación entre disfunción renal y mal pronóstico en la IC. Una menor TFG podría reflejar una disminución en la perfusión renal secundaria a bajo gasto cardíaco, mayor retención de sodio y agua, y mayor carga de volumen, lo que a su vez se traduce en mayor riesgo de descompensación clínica^{6,7}. Además, la TFG también impacta en la farmacocinética de diuréticos y bloqueadores neurohormonales, pudiendo alterar su eficacia y aumentar el riesgo de eventos adversos⁸.

En contraste, entre las mujeres hospitalizadas por IC, el nivel sérico de calcio fue el principal predictor del reingreso

so a 6 meses, con una asociación robusta (HR = 2,212; $p = 0,002$). Este hallazgo podría sugerir de manera hipotética un papel más relevante del metabolismo mineral óseo y del calcio en ciertos fenotipos de IC femenina. El calcio es crucial en la contractilidad miocárdica, la excitabilidad celular y el acoplamiento excitación-contracción; por ello, alteraciones en sus niveles podrían reflejar, como posibilidad fisiopatológica, cambios en la señalización intracelular o incluso mecanismos asociados a disfunción diastólica, un patrón descrito con mayor frecuencia en mujeres con IC y fracción de eyección preservada (IC-FEP)^{9,10}. Asimismo, es posible que en mujeres posmenopáusicas los cambios hormonales influyan en la homeostasis del calcio, afectando el metabolismo óseo y la respuesta cardiovascular al estrés hemodinámico¹¹. No obstante, estas explicaciones deben considerarse hipótesis, dado que el presente estudio no cuenta con parámetros ecocardiográficos ni marcadores hormonales.

Otro hallazgo relevante fue la asociación entre edad avanzada (≥ 70 años) y mayor riesgo de reingreso a 6 meses, únicamente en mujeres (HR = 1,308; $p = 0,034$). Este resultado podría estar explicado por un mayor grado de fragilidad, menor reserva funcional y mayor carga de comorbilidades que suele presentarse en el sexo femenino, lo que contribuye a un curso clínico más inestable¹². Las mujeres mayores con IC frecuentemente presentan un fenotipo clínico complejo, con hipertensión, obesidad, disfunción diastólica y una mayor sensibilidad a cambios de volumen, lo que puede aumentar la probabilidad de descompensación y visitas no programadas a los servicios de emergencia¹³.

En el modelo que incluyó interacciones entre sexo y biomarcadores, se encontró que tanto una menor TFG (HR =

1,005; $p = 0,04$) como niveles más elevados de ácido úrico (HR = 1,001; $p = 0,031$) se asociaron con mayor riesgo de reingreso a los 6 meses, en el conjunto de la muestra. El ácido úrico, marcador del metabolismo de purinas y del estrés oxidativo, ha sido vinculado a la activación neurohumoral y al estado inflamatorio crónico de la IC, lo cual podría explicar su valor pronóstico¹⁴. Sin embargo, más allá de sus asociaciones globales, fue particularmente notable que la creatinina (HR de interacción = 1,004; $p = 0,045$) y el cloruro (HR de interacción = 0,981; $p = 0,007$) presentaran interacciones significativas con el sexo.

La interacción entre sexo y creatinina indica que el efecto pronóstico de este biomarcador varía según el sexo, posiblemente con mayor peso clínico en mujeres. Dado que la creatinina es influenciada por la masa muscular, las mujeres (con menor masa magra en promedio), podrían presentar niveles relativamente bajos a pesar de una función renal comprometida, lo que haría que incluso aumentos leves sean clínicamente relevantes¹⁵. Esto sugiere que los umbrales diagnósticos basados en creatinina podrían subestimar el riesgo en mujeres si no se ajustan adecuadamente por su contexto fisiológico.

Por su parte, la interacción significativa entre sexo y cloruro refuerza su rol como marcador infravalorado en la IC. El cloruro, además de participar en el equilibrio ácido-base, regula la reabsorción tubular renal y la acción de los diuréticos de asa¹⁶. La mayor sensibilidad al cloruro en mujeres podría deberse a diferencias en la respuesta neurohumoral, así como posiblemente a la farmacocinética renal o incluso a una mayor incidencia de hipocloremia secundaria a tratamientos con diuréticos¹⁷.

Aunque otros biomarcadores como urea, cistatina C, potasio y creatinina no mostraron asociaciones individuales significativas en los modelos por sexo, su interpretación no debe descartarse. Es posible que su influencia se exprese de forma indirecta o en combinación con otros factores clínicos no evaluados en el presente análisis, como el tipo y la dosis de tratamiento, la fracción de eyección ventricular o el estado nutricional.

Los resultados de este estudio transversal sugieren posibles implicancias clínicas y traslacionales para el seguimiento de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca (IC). La asociación del calcio con el reingreso a emergencia observado únicamente en mujeres podría indicar una vía de exploración para el desarrollo de estrategias de monitoreo diferenciadas por sexo, especialmente considerando el contexto hormonal y mineral óseo. Asimismo, la relación entre menor TFG y mayor riesgo de reingreso en varones plantea la hipótesis de que el perfil renal podría influir en el pronóstico posthospitalario. Finalmente, las interacciones encontradas entre sexo y biomarcadores como la creatinina y el cloruro respaldan la necesidad de investigar modelos predictivos sensibles a diferencias biológicas. Estos hallazgos deben ser interpretados con precaución y validados en estudios longitudinales antes de derivar aplicaciones clínicas o decisiones terapéuticas.

Los hallazgos obtenidos plantean diversas interrogantes que requieren exploración en estudios futuros. ¿Por qué el calcio predice el reingreso solo en mujeres? ¿Influye el metabolismo mineral o el estado hormonal posmenopáusico en la evolución clínica de la insuficiencia cardíaca (IC)? ¿Las fórmulas actuales subestiman la TFG en mujeres con IC? ¿El manejo diurético diferenciado por sexo explica la asociación del cloruro? ¿Podrían desarrollarse modelos predictivos más precisos que incorporen interacciones biológicas sexo-específicas? Estas preguntas reflejan la complejidad del abordaje clínico en la IC y subrayan la necesidad de investigaciones longitudinales y multicéntricas que profundicen en las diferencias fisiopatológicas entre hombres y mujeres, impulsando un enfoque más personalizado, equitativo y eficaz en la atención de esta condición.

Este estudio presenta limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar sus resultados. El diseño observacional retrospectivo impide establecer relaciones causales, limitándose a identificar asociaciones. Además, el desenlace analizado corresponde a reingresos a emergencia por cualquier causa, ya que la base de datos no permite distinguir si los eventos se debieron a descompensación de insuficiencia cardíaca u otros motivos clínicos, ni discrimina entre reingresos únicos o múltiples. Tampoco se incluyeron variables clínicas clave como la clase funcional, fracción de eyección o tratamiento farmacológico, que podrían haber influido en los desenlaces. La falta de datos sobre biomarcadores inflamatorios, neurohormonales o función hepática restringe una evaluación fisiopatológica más integral. Aunque se analizaron interacciones por sexo, no se consideraron diferencias por comorbilidades, etiología o grupos etarios, lo que podría afectar la aplicabilidad de los hallazgos a poblaciones más diversas y complejas.

En conclusión, este estudio evidenció diferencias significativas por sexo en biomarcadores renales y electrolitos séricos y su asociación con el riesgo de reingreso a emergencia a 6 meses en pacientes previamente hospitalizados por insuficiencia cardíaca. Los hombres mostraron niveles más altos de creatinina, urea y ácido úrico, mientras que en mujeres destacó la asociación del calcio con mayor riesgo de reingreso. Además, hubo interacciones significativas entre sexo y biomarcadores como creatinina y cloruro, lo que resalta la necesidad de enfoques pronósticos diferenciados por sexo.

Estos hallazgos respaldan la incorporación de variables sexo-específicas en la interpretación clínica de biomarcadores renales y electrolíticos, favoreciendo una estratificación del riesgo más personalizada y una toma de decisiones terapéuticas más precisa, especialmente en el seguimiento post-alta por insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFIA

- Oskouie S, Pandey A, Sauer AJ, et al. From hospital to home: Evidence-based care for worsening heart failure. *JACC Adv* 2024; 3: 101131.
- Antoun I, Alkhayer A, Alkhayer A, et al. Six-month emergent readmissions following hospitalization for atrial fibrillation amid the Syrian conflict: A real-world observational cohort study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2025; 36: 582 – 588.

3. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension* **2020**; 76: 1045 – 1054.
4. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in heart failure. *Int J Heart Fail* **2020**; 2: 157 – 181.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2021**; 42: 3599 – 3726.
6. Deferrari G, Cipriani A, La Porta E. Renal dysfunction in cardiovascular diseases and its consequences. *J Nephrol* **2021**; 34: 137 – 153.
7. Abe M, Hemmi S, Kobayashi H. How should we treat acute kidney injury caused by renal congestion? *Kidney Res Clin Pract* **2023**; 42: 415 – 430.
8. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension* **2020**; 76: 1045 – 1054.
9. Kurihara S, Fukuda N. Regulation of myocardial contraction as revealed by intracellular Ca²⁺ measurements using aequorin. *J Physiol Sci* **2024**; 74: 12.
10. Van Ommen AMLN, Canto ED, Cramer MJ, et al. Diastolic dysfunction and sex-specific progression to HFpEF: current gaps in knowledge and future directions. *BMC Med* **2022**; 20: 496.
11. Fasero M, Coronado PJ. Cardiovascular disease risk in women with menopause. *J Clin Med* **2025**; 14: 3663.
12. Jiménez-Méndez C, Díez-Villanueva P, Bonanad C, et al. Fragilidad y pronóstico de los pacientes mayores con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **2022**; 75: 1011 – 1009.
13. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res* **2023**; 118: 3434 – 3450.
14. Gherghina M-E, Peride I, Tiglis M, et al. Uric acid and oxidative stress-relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment. *Int J Mol Sci* **2022**; 23: 3188.
15. Park Y-M, Jankowski CM, Ozemek C, et al. Appendicular lean mass is lower in late compared with early perimenopausal women: potential role of FSH. *J Appl Physiol* **2020**; 128: 1373 – 1380.
16. Rodan AR. Regulation of distal nephron transport by intracellular chloride and potassium. *Nephron* **2023**; 147: 203 – 211.
17. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: Mechanistic insights: Mechanistic insights. *Circ Heart Fail* **2016**; 9: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180 e003180.