

Efecto aditivo de los incrementos de urea y creatinina a la admisión sobre el pronóstico a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada

Stella Maris Macín*, Eduardo R. Perna*, Juan Pablo Címbaro Canella*, Lorena M. Coronel*, Valeria Franciosi*, Ariel Szyszko*, Jorge O. Kriskovich J*, Pablo A. Bayol*, Walter Vargás Morales*

Introducción y objetivos- La elevación de la creatinina es un marcador de riesgo en la insuficiencia cardíaca descompensada (ICD). Nuestro objetivo fue evaluar el rol pronóstico a largo plazo de la detección temprana de deterioro renal (DR), definido por elevación en los niveles de urea y/o creatinina, en pacientes con ICD.

Material y métodos- Se incluyeron en forma prospectiva 241 individuos admitidos por ICD. Se seleccionaron los puntos de corte para urea y creatinina al ingreso a través de curva ROC, para la detección de eventos combinados (muerte o rehospitalización por ICD). El seguimiento medio fue de 366 ± 482 días.

Resultados- La edad media fue $65,4 \pm 11,6$ años (63,8% hombres, 42,3% etiología isquémica) y la incidencia de eventos fue de 107. El área bajo curva ROC de urea y creatinina para la predicción de eventos fue de 0,59 y 0,57. Los puntos de corte, sensibilidad y especificidad fueron: urea 55 mg/dL, 57% y 63%; y creatinina 1,17 mg/dL, 58% y 62%, respectivamente. El DR se identificó en 144 (60,4%) sujetos, 82 con ambos marcadores elevados, 29 sólo con creatinina elevada y 33 sólo con urea elevada. En el grupo con DR fue más frecuente el diagnóstico previo de ICD (89 vs 78%, $p=0,041$) y la hipoperfusión periférica (12,5 y 4,1%, $p=0,020$), tuvieron menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ($36,4 \pm 17,2\%$ y $41,1 \pm 19,6\%$, $p=0,05$) y mayor nivel de pro-BNP (8681 ± 9010 pg/l y 2943 ± 269 pg/l, $p<0,001$). La supervivencia libre de rehospitalización por ICD a 18 meses en aquellos con y sin DR fue 35 y 60% ($p=0,0086$), y las variables asociadas con evolución adversa fueron DR (HR=1,8; IC 95% 1,1-2,7) y diagnóstico previo de ICD (HR=1,9; $p<0,001$; IC 95% 1,1-3,5).

Conclusión- El uso combinado de urea y creatinina permite incrementar la detección temprana de DR en pacientes con ICD. Este hallazgo fue un fuerte predictor de eventos a largo plazo.

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca descompensada, pronóstico, disfunción renal. (*Insuf Cardíaca 2006; vol. 1; 2:78-83*)

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) aguda causa 1 millón de hospitalizaciones anuales en los países desarrollados¹. Aunque la mortalidad es del 5-15%, la tasa de readmisión a 60 días es tan alta como del 30%^{2,3}.

Existen diferentes marcadores pronósticos que identifican individuos con alta tasa de readmisión hospitalaria, entre ellos, la hospitalización previa, etiología isquémica, clase funcional III-IV, fibrilación auricular, hiponatremia, creati-

nemia elevada, altos valores de troponinas y pépticos natriuréticos^{4,7}. A pesar de que numerosas series han reportado la asociación adversa de la alteración en la función renal con el pronóstico en pacientes con IC, muchas veces es subvalorada y considerada como una contraindicación relativa a algunas terapias efectivas⁸⁻¹². Existen controversias en los diferentes ensayos respecto al parámetro a utilizar para diagnosticar la misma, dado que algunos estudios han considerado valores elevados de creatinina en sangre a la admisión¹³; otros, al incremento de la misma durante la hospitalización de más de 20 ó 30 mg/dL¹⁴, o bien al valor a la admisión de urea o creatinina en sangre seleccionado por curva ROC¹⁵. El Registro ADHERE, llevado a cabo en los EE.UU., mostró que niveles elevados de urea y creatinina en sangre a la admisión, juntamente con la presencia de hipotensión arterial, fueron potentes marcadores de mortalidad¹⁶. Sin embargo, existen pocos datos publicados en poblaciones latinoamericanas. La hipótesis del presente trabajo fue que la determinación de valores de urea y creatinina elevados en

* Unidad Cuidados Intensivos Coronarios.
Consultorio de Insuficiencia Cardíaca. Instituto de Cardiología
"Juana F. Cabral". Corrientes. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dra. Stella Maris Macín.
Unidad Cuidados Intensivos Coronarios.
Bolívar 1334. 3400. Corrientes. Argentina.
TE: 54-03783-410000. FAX: 54-03783-410030
Email: macinuc@hotmail.com o stellam@gigared.com
Trabajo recibido: 2/5/2006
Trabajo aprobado: 20/5/2006

sangre, tempranamente, podría mejorar la detección de pacientes en riesgo de eventos en el seguimiento. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el rol pronóstico a largo plazo de la detección temprana de deterioro renal (DR), definido por elevación en los niveles de urea y/o creatinina en sangre, en pacientes con ICD.

Material y métodos

Diseño y población

Este fue un estudio de diseño observacional, prospectivo, donde se enrolaron 241 pacientes consecutivos, entre noviembre de 2002 y noviembre de 2003, portadores de signos y síntomas de IC crónica (más de 30 días de evolución), hospitalizados en el Instituto de Cardiología de Corrientes, con diagnóstico de ICD, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años, con alguna de las categorías de diagnóstico:

1- *Signos y síntomas de empeoramiento de insuficiencia cardíaca.* Incluyó edema agudo de pulmón cardiogénico, congestión pulmonar y/o sistémica y bajo gasto cardíaco. El *edema agudo de pulmón* fue definido en presencia de al menos 2 de las siguientes manifestaciones: a) disnea de inicio súbito, taquipnea y ortopnea; b) estertores audibles $\geq 2/3$ de los campos pulmonares; y c) infiltrados alveolares difusos, bilaterales, en la radiografía de tórax. Se diagnosticó *congestión pulmonar y/o sistémica* en presencia de elevación de presión venosa central, estertores, tercer ruido, edema periférico, disnea en reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, ascitis, hepatomegalia, derrame pleural o tos nocturna. *Bajo gasto cardíaco* fue considerado en presencia de tensión arterial sistólica < 90 mm Hg, disturbios del sensorio, oliguria o anomalías en la circulación periférica o extremidades frías.

2- *Evidencia de enfermedad cardíaca estructural.* Esta categoría incluyó: disfunción sistólica (FEVI $\leq 40\%$); disfunción diastólica, definida por FEVI $> 40\%$ y una anomalía en el ecocardiograma (aurícula izquierda > 45 mm, septum interventricular ≥ 13 mm, pared posterior ≥ 12 mm, o anomalías en el flujo mitral); o anomalías ECG (demora en la conducción intraventricular, hipertrofia ventricular izquierda o anomalías en la onda Q).

3- *Respuesta al tratamiento.* Desaparición de los signos y síntomas en reposo o al menos reducción de 2 Kg de peso dentro de 48 horas, y fue considerada respuesta satisfactoria al tratamiento.

Criterios de exclusión. Fallo de bomba asociado a síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio, angina inestable o algún procedimiento de revascularización en los últimos 3 meses), dificultad para completar el seguimiento, presencia de enfermedades limitantes o enfermedades malignas, negativa del paciente a ingresar al protocolo.

Protocolo de estudio

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Docencia de nuestra institución; los pacientes fueron informados y firmaron consentimiento. Ellos fueron

hospitalizados en unidad coronaria o telemetría, se efectuó historia clínica completa, examen físico, electrocardiograma de 12 derivaciones, radiografía de tórax y laboratorio de rutina que incluyó hemograma, ionograma sérico, glucemia, recuento de glóbulos blancos, urea y creatinina en sangre a la admisión (en todos los pacientes), y dosaje de pro-BNP (en 78 pacientes). El ecocardiograma bidimensional fue realizado dentro de las 24 horas de la admisión usando un equipo *Siemens Sonoline SI 1200 (Siemens Ultrasound Incorporated, San Ramon, California, USA)*, y la fracción de eyección se calculó por el método de Simpson.

Definiciones

El "deterioro renal" (DR) fue definido por uno o ambos de los siguientes parámetros: un nivel de urea $> a 55$ mg/dL y/o un nivel de creatinina $> a 117$ mg/dL. *Clase funcional (CF) habitual:* Aquella referida 30 días antes de la hospitalización, según la clasificación de la *New York Heart Association (NYHA)*. La *insuficiencia cardíaca global:* se definió por la presencia de signos y síntomas de IC izquierda y derecha. La *hipoperfusión periférica:* se definió con al menos 2 de los siguientes criterios: presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, presión proporcional de pulso menor del 25%, alteraciones del sensorio, oliguria o anomalías en la circulación periférica. *Etiología isquémica:* en base a la evidencia de infarto previo, isquemia en test funcional o estenosis $\geq 50\%$ en al menos una arteria coronaria, revascularización miocárdica previa con angioplastia o cirugía de *bypass* aorto-coronario.

Seguimiento y puntos finales

El seguimiento de la población se efectuó a 2 meses de la inclusión del último paciente. Este se realizó a través de los registros médicos de nuestra institución, donde los pacientes fueron evaluados en el consultorio de insuficiencia cardíaca (60%) o por su cardiólogo de cabecera (25%); el 15% restante fue contactado por vía telefónica o con su médico personal en otro centro. La media de seguimiento fue 366 ± 482 días. El punto final fue la incidencia de eventos combinados de muerte de cualquier causa o rehospitalización por ICD.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se reportaron como porcentajes y se compararon con el test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se informaron como media \pm DS y fueron analizadas mediante test de ANOVA para variables distribuidas normalmente. Se consideraron como significativas aquellas diferencias con una probabilidad de error menor del 5%. Se seleccionó el punto de corte de los valores de urea y creatinina mediante curvas características del receptor (ROC). La concordancia entre la detección de DR por medio de urea y creatinina plasmáticas usadas en forma aislada, se evaluó por medio del coeficiente kappa. Las curvas de supervivencia fueron construidas con el método de Kaplan-Meier, y se compararon con la prueba de rango logarítmico. Para identificar predictores independientes de eventos, se efectuó un análisis proporcional de Cox, el cual incluyó las variables

significativas en el análisis univariado. Se utilizó para el análisis el programa SPSS 11,0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

Resultados

Características de los pacientes

Se enrolaron 241 pacientes, con una edad media de 65,4 años, dos tercios de sexo masculino y 42,3% con etiología isquémica (Tabla 1). Las características demográficas, examen físico, hallazgos de laboratorio, ecocardiograma y tratamiento se detallan en las Tablas 1, 2 y 3.

Diagnóstico de disfunción renal

Durante el seguimiento, la incidencia de eventos fue de 107. El área bajo la curva ROC de urea y creatinina plasmáticas para identificar pacientes con eventos fue de 0,59 y 0,57, respectivamente. Los puntos de corte, sensibilidad y especificidad fueron para urea: 55 mg/dL, 57% y 63%, y para creatinina 117 mg/dL, 58% y 62%, respectivamente (Gráfico 1). La DR fue identificada a la admisión en 144 (60,4%) enfermos: 82 pacientes (57%) tenían ambos marcadores por encima del punto de corte, 29 (20,1%) tenían solamente creatinina elevada y 33 (22,9%) mostraban sólo urea elevada (Gráfico 2). El coeficiente de concordancia kappa para DR definida por urea o creatinina elevada fue 0,49 ($p < 0,001$). Los pacientes con DR tenían más frecuentemente el diagnóstico previo de IC, con una incidencia 2 veces superior de hipoperfusión periférica, mayor proporción de fibrilación auricular, pro-BNP más elevado y una tendencia a menor fracción de eyección (Tablas 1 y 2). El tratamiento sólo difirió en el uso más frecuente de nitroprusiato de sodio en el grupo con DR (Tabla 3).

Análisis de supervivencia y predictores de eventos

La tasa de supervivencia a 18 meses libre de rehospitalización por ICD fue de 35% para pacientes con DR y 60% para aquellos sin DR (*log rank test* $p = 0,0086$) (Gráfico 3). En el modelo proporcional de Cox, las variables asociadas en forma significativa con la presencia de eventos durante el seguimiento fueron DR (HR=1,8; IC 95% 1,1-2,6), y diagnóstico previo de IC (HR=1,9; $p=0,031$; IC 95% 1,1-3,5) (Tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas en la población general en pacientes con y sin DR

Variable	Total de la población	Con DR (Grupo 1)	Sin DR (Grupo 2)	p
Pacientes, n (%)	241 (100)	144 (60,4)	97 (64,2)	-
Edad (media±DS)	65,4±11,6	66,2±10,5	64,8±11,6	0,70
Sexo masculino, n (%)	141 (58,5)	90 (61,2)	51 (64,3)	0,80
Hipertensión, n (%)	198 (81,6)	118 (80,7)	80 (82,2)	0,30
Diabetes, n (%)	80 (33,2)	48 (33,3)	32 (33)	0,53
Dislipidemia, n (%)	52 (21,7)	33 (22,7)	19 (20,6)	0,32
Tabaquismo, n (%)	57 (23,6)	36 (24,9)	21 (21,9)	0,48
IC previa, n (%)	197 (82)	123 (89)	75 (78)	0,041
Infarto previo, n (%)	48 (20,3)	21 (22,6)	17 (18)	0,13
Etiología isquémica, n (%)	102 (42,3)	34 (35,1)	68 (47,2)	0,06

IC previa= Insuficiencia cardíaca previa

Tabla 2. Examen físico, hallazgos del laboratorio, electrocardiograma y ecocardiograma en la población general, en pacientes con y sin DR

Variable	Total de la población	Con DR (Grupo 1)	Sin DR (Grupo 2)	p
TAS (mmHg)	125±15	131,3±33	128±19	0,25
Frecuencia cardíaca (lpm)	86±4	85±17	86,2±18	0,46
Hipoperfusión periférica (%)	20 (8,3)	18 (12,5)	4 (4,1)	0,02
Troponina T (ng/ml)	0,04±1,3	0,05±3,4	0,04±1,03	0,86
Pro-BNP (pg/l)	4,365±2470	8,681±9010	2943±269	0,001
Sodio (meq/L)	139,4±138	138,6±137,6	139,8±138,3	0,78
Glucemia (mg/dL)	133±85	136±79	133±88	0,12
Fibrilación auricular (%)	49 (20,5)	41 (28,6)	17 (18,1)	0,03
FEVI (media±DS)	39,2±17,3	36,4±17,2	41,1±19,6	0,05

FE= Fracción de eyección TAS= Tensión arterial sistólica IC previa= Insuficiencia cardíaca previa

Tabla 3. Drogas utilizadas en la población general en pacientes con y sin DR

Variable	Total de la población	Con DR (Grupo 1)	Sin DR (Grupo 2)	p
IECA/ATII, n (%)	173 (71,7)	105 (72,9)	68 (70,1)	0,59
Furosemida, n (%)	240 (99,6)	143 (99,3)	97 (100)	0,59
Espironolactona, n (%)	63 (26,1)	43 (29,9)	20 (20,6)	0,07
Beta bloqueantes, n (%)	97 (40,2)	61 (42,2)	36 (37,1)	0,24
Amiodarona, n (%)	58 (24,1)	39 (27,1)	19 (19,6)	0,11
Anticoagulación oral (%)	35 (14,5)	21 (14,6)	14 (14,4)	0,56
Levosimendan, n (%)	4 (1,7)	4 (2,8)	0	0,12
Dobutamina, n (%)	13 (5,4)	7 (4,9)	6 (6,2)	0,43
Nitroprusiato de sodio, n (%)	33 (13,7)	26 (18,1)	7 (7,2)	0,01

IECA= Inhibidores de la enzima de conversión
ATII= Antagonistas de la angiotensina II

Tabla 4. Modelo proporcional de Cox: Predictores de eventos durante el seguimiento a largo plazo

Variables	Hazard ratio	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
DR	1,774	1,146	2,609	<0,001
IC previa	1,917	1,063	3,459	0,031
Hipoperfusión periférica	1,077	0,565	2,053	0,821
Fibrilación auricular	0,922	0,624	1,362	0,682
Fracción de eyección	0,993	0,982	1,004	0,210

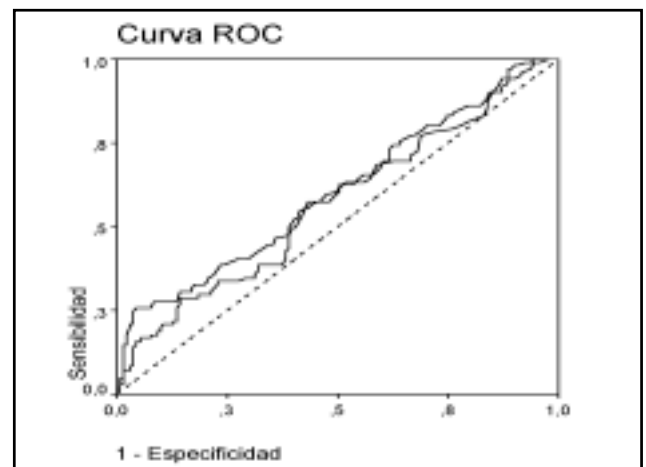


Gráfico 1. Curva ROC de urea y creatinina para la aparición de eventos en el seguimiento. Área bajo la curva para urea y creatinina 0,59 (IC 95% 0,51-0,66) y 0,57 (IC 95% 0,50-0,65).

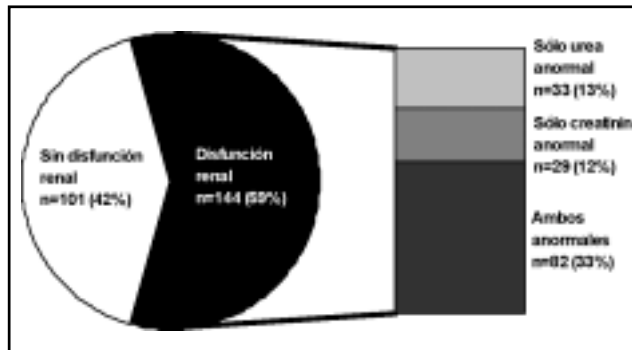


Gráfico 2. Proporción de pacientes con y sin deterioro de la función renal.

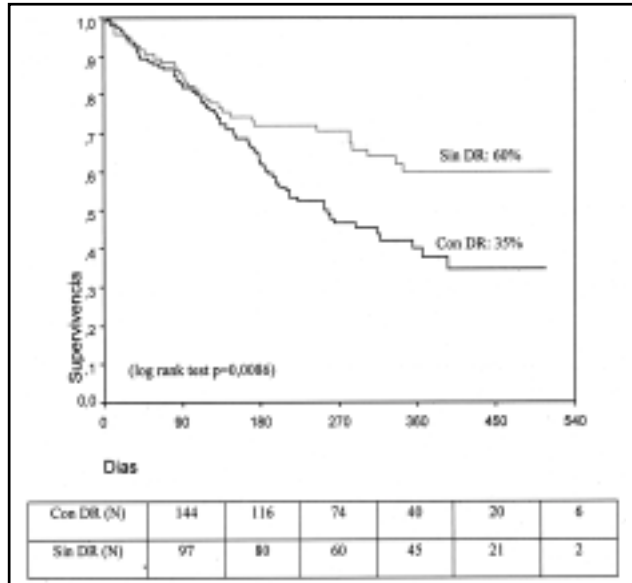


Gráfico 3. Curva de supervivencia libre de rehospitalización por ICD a 540 días (18 meses) en los grupos con y sin DR.

Discusión

Este estudio muestra que el uso combinado de urea y creatinina en sangre durante la admisión de pacientes con ICD permitió incrementar al doble la detección temprana de DR, y este hallazgo fue un potente predictor pronóstico a largo plazo.

Asociación entre insuficiencia cardíaca y deterioro renal

La proporción de pacientes que presentan fallo renal depende del parámetro seleccionado para definir el mismo y el momento de determinación. Cuando se consideró el valor de creatininemia al ingreso mayor a 1,5 mg/dL o una aclaración (*clearance*) de creatinina menor a 60 ml/min, la proporción fue del 40%¹³, mientras que utilizando valores mayores a 1,7 mg/dL para mujeres y 2 mg/dL en hombres, el DR estuvo presente en el 27% de los pacientes¹⁴. Krumholz y colaboradores, en un estudio del Medicare en pacientes con IC, demostraron que el empeoramiento de la función renal (definido como un aumento de creatininemia > 0,3 mg/dL) durante la hospitalización ocurrió en el 28%¹⁷. En un estudio de cohorte de 6427 pacientes con IC y enfermedad coronaria, la prevalencia de enfermedad renal fue del 39%¹⁸. El presente trabajo consideró como valor anormal al punto

de corte por curva ROC de urea de 55 mg/dL y creatinina de 117 mg/dL, estos valores permitieron establecer una prevalencia de DR del 60%, donde sólo la mitad mostró concordancia en el diagnóstico usando urea y creatinina en sangre, mientras que el resto fue detectado por cada uno de estos marcadores en forma aislada.

Fonarow y col. mostraron en el Registro ADHERE que el 31% de los pacientes presentaba insuficiencia renal, definida por valores elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) mayor de 43 mg/dL y creatinina mayor de 2,7 mg/dL, de los cuales el 20% presentaba valores mayores a 2 mg/dL, con un predominio de población añosa¹⁹.

Deterioro renal como marcador pronóstico

En este trabajo, el diagnóstico previo de IC, expresión de IC de mayor duración, y la función renal deteriorada, como indicador de una condición más grave, son fuertes predictores de eventos en el seguimiento. Los pacientes con deterioro de la función renal tienen peor pronóstico comparado con pacientes con función renal preservada²⁰⁻²². El Registro ADHERE mostró que el riesgo de mortalidad hospitalaria puede ser rápidamente determinado, usando variables clínicas a la admisión y parámetros de laboratorio, dado que un valor de BUN mayor de 43 mg/dL, creatinina mayor de 2,7 mg/dL y tensión arterial sistólica menor de 115 mm Hg fueron importantes predictores de mortalidad intrahospitalaria¹⁹. Los pacientes que tenían los tres parámetros alterados tuvieron una mortalidad del 21,9% comparado con el 2,1% de aquellos de bajo riesgo, donde ningún marcador estuvo presente¹⁹. En el presente trabajo el deterioro de la función renal fue predictor independiente de eventos combinados en el seguimiento. A su vez, aquellos con DR tenían más alta tasa de IC previa, más hipoperfusión periférica y mayores niveles de pro-BNP²⁸. Estos hallazgos son compatibles con mayor severidad de la enfermedad, expresando mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema simpático. Esto ocurre cuando la perfusión renal es reducida por estos mecanismos y otros factores vasculares endógenos como niveles de endotelinas, óxido nítrico, prostaglandinas, péptidos natriuréticos que afectan la misma, independientemente de parámetros hemodinámicos centrales²³, incluyendo efectos deletéreos de aldosterona y angiotensina con remodelación cardíaca y fibrosis, reflejando que la función renal puede ser utilizada indirectamente como un indicador del estado cardiovascular en la IC avanzada. Estudios previos han mostrado que los parámetros de función renal contribuyen en forma independiente a la mortalidad en estos pacientes²³, ya que viven un equilibrio frágil con interacción de factores fibrogénicos, ateroscleróticos y neurohumorales²⁴. Los pacientes con DR tienen mayor deterioro de la función ventricular y mayor número de comorbilidades y se ha extendido la creencia de que estos pacientes tienen mayor toxicidad al uso de fármacos y que no obtienen beneficios con agentes que han demostrado resultados satisfactorios en ensayos clínicos²⁵.

Seguimiento a largo plazo

Series previas de estudios mostraron que el empeoramiento

de la función renal en pacientes hospitalizados por IC se asoció con mayor mortalidad a los 6 meses, con un incremento en 2 a 3 veces el riesgo de muerte en quienes incrementaron la creatininemia en 0,5 mg/dL²⁶. Las rehospitalizaciones por IC representan un problema importante desde el punto de vista de costos, dado que el 30-60 % de los pacientes sin déficit renal son readmitidos al cabo de 3-6 meses del alta, a pesar de que parecen responder bien a las terapias; mientras que la tasa de eventos (muerte y re-hospitalización) excede el 35% a los 60 días del alta en pacientes con fallo renal, tensión arterial baja o arritmias significativas²⁷. El empeoramiento de la función renal ocurre en un porcentaje variable de pacientes hospitalizados por ICD, y puede representar la prolongación de la estadía hospitalaria, incremento en la mortalidad y de los costos, así como mayor número de rehospitalizaciones^{28,29}. En el presente trabajo la tasa de supervivencia libre de hospitalización por IC durante 18 meses fue la mitad en pacientes con DR. Un hallazgo llamativo fue observar en las curvas de supervivencia, que ambas se separan a partir de los 5 meses, señalando que los eventos en este grupo son marcadamente más frecuentes luego de ese período de tiempo.

Tratamiento

El presente trabajo muestra una amplia utilización de diuréticos, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y un uso moderado de beta bloqueantes^{30,31}. Si bien es cierto que la mayoría de trabajos excluyó pacientes con deterioro renal³¹, análisis de subgrupos en pacientes que recibían drogas con impacto en la mortalidad, tuvieron similar beneficio en grupos con y sin fallo renal³²⁻³⁴. Sin embargo en estos pacientes los diuréticos deberían utilizarse en la menor dosis posible para lograr la compensación, dado que el exceso de los mismos podría deteriorar aún más la función renal³⁵; si consideramos que estos pacientes viven en equilibrio frágil, el tratamiento debe ser personalizado, ajustando las dosis en función de la reserva cardíaca y renal, tolerando incluso a veces pequeños grados de edema²⁵. En estos pacientes, altas dosis de diuréticos han sido asociadas con incremento en la mortalidad³⁶.

Limitaciones

Las limitaciones están dadas por las características de un estudio observacional. La inclusión de pacientes en un solo centro tal vez no refleja la real prevalencia de esta entidad en el mundo real. En este trabajo no se analizó el impacto de drogas recibidas previamente en la función renal. En pacientes con IC avanzada se puede sobrestimar los valores de creatinina en sangre, dependiente de la masa muscular, o subestimar en aquellos con caquexia cardíaca. Sin embargo, pueden ser de utilidad para generar nuevas hipótesis.

Conclusión

Este trabajo confirma que el deterioro renal es frecuente y que el uso combinado de urea y creatinina en sangre, tempranamente, durante la admisión de pacientes con ICD, permite incrementar la detección de función renal deteriorada.

Estos hallazgos fueron fuertes predictores a largo plazo con implicaciones clínicas, dado que el daño renal puede ser uno de los más importantes determinantes pronósticos en pacientes con IC avanzada^{29,31,37}. La fuerte relación con el pronóstico está determinado por la progresión de la IC evidenciada por mayor número de co-morbilidades, edad avanzada, proporción IC previa y menor fracción de eyección. Deberían diseñarse estudios que incluyan a estos pacientes en ensayos clínicos. El manejo de esta entidad demanda un proceso inteligente, requiere un conocimiento de la fisiopatología cardíaca y renal de cada paciente individual, utilizando una terapia entallada que enfatiza un equilibrio entre factores predisponentes y protectores del deterioro cardiorenal en cada individuo, preservando de la mejor manera posible el balance de líquidos en cada paciente y tolerando si es necesario un leve grado de edema²⁵. El rol de la anemia en este escenario recobra importancia fundamental^{38,39}; el uso de hierro y eritropoyetina es fundamental en este marco, ya que el control de la anemia puede mejorar la función cardíaca, estabilizar la función renal y reducir las hospitalizaciones²⁴. Drogas prometedoras en el futuro incluyen bloqueantes de los receptores de la adenosina, agentes sensibilizadores del calcio y antagonistas de la vasopresina⁴⁰⁻⁴³. El uso temprano de diálisis, ultrafiltración, dispositivos de asistencia ventricular, podrían prevenir el deterioro renal¹⁵.

Summary

Additive effect of increased urea and creatinine levels at admission on long-term prognosis in patients with decompensated heart failure

Background- Increased level of creatinine is a powerful risk marker in decompensated heart failure (DHF). Our objective was to evaluate the long-term prognostic role of early detection of renal dysfunction (RD), defined by abnormal levels of urea and/or creatinine, in patients with DHF.

Patients and methods- Two hundred and forty-one patients admitted for DHF were prospectively included. The cut-off of urea and creatinine were selected using ROC curves for predicting combined events (death or rehospitalization for DHF). The mean follow-up was 366±482 days.

Results- The mean age were 65.4±11.6 years (64% male, 42.3% ischemic etiology), and 44.4% had events. The area under ROC curves to predicting events for urea and creatinine was 0.59 and 0.57, respectively. The cut-off, sensitivity and specificity were: urea 55 mg/dL, 57% and 63%; creatinine 117 mg/dL, 58% and 62%, respectively. RD was identified in 144 (60.4%) subjects, 82 had elevated both markers, 29 with only increased levels of creatinine, and 33 with only abnormal levels of urea. RD groups had more frequently a previous diagnosis of HF (89 vs 78%, p=0.041) and peripheral hypoperfusion (12.5 vs 4.1%, p=0.020), and they showed lower LVEF (36.4±17.2% vs 41.1±19.6%, p=0.05) and higher pro-BNP (8.681±9010 pg/mL vs 2943±2690 pg/mL, p<0.001) than those without RD. Eighteen-month free-DHF rehospitalization survival in patients with and without RD was 35% and 60% (p=0.0086). The variables significantly associated with events were RD (1.8, p<0.001; CI

95%=1.1-2.7) and previous diagnosis of HF (HR=1.9, CI 95%=1.1-3.5).

Conclusion- The combined use of urea and creatinine improve the early detection of RD in patients with DHF. This finding was a strong long-term prognostic predictor.

Key words: Heart failure, prognosis, renal dysfunction.

Referencias bibliográficas

1. Sharma M, Teerlink JR. A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 254-263.
2. De Luca L, Gheorghiadu M. Hospitalization for worsening chronic heart failure. *Ital Heart J* 2004; 5 (suppl 6): 55S-62S.
3. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar Castellón PC. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2): 163-70.
4. Jain P, Massie BM, Gattis WA, Klein L, Gheorghiadu M. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J* 2003; 145 (suppl): S3-S17.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M y col. Guías de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(9): 1062-92.
6. Perma ER, Macin SM, Parras J, Pantich R, Farias EF, Badaracco J. Cardiac Troponin T levels are associated with poor short and long term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J* 2002; 143: 814-20.
7. De Denus S, Pharand Ch, Williamson D. Brain. Natriuretic peptide in the management of heart failure. The versatile neurohormone. *Chest* 2004; 125: 652-668.
8. Shlipak M. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Annals of Internal Medicine* 2003; 138: 917-924.
9. Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure. An emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (9): 1780-80.
10. McAlister F, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong P. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109 (8): 1004-1009.
11. Bibbins-Domingo K; Lin F; Vittinghoff E; Barret-Connor E; Grady D; Shlipak M. Renal Insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (8): 1593-1600.
12. Lisowska A; Musial W. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *Roczn Akad Med Białymst* 2004; 49: 162-165.
13. Akhter M; Aronson D; Bitar F; Khan S, Singh H; Singh R et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 94 (7): 957-960.
14. Butler J; Forman D; Abraham W; Gottlieb S; Loh E; Massie B et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147 (2): 331-338.
15. Shlipak M; Fried L; Cushman M; Manolio T; Peterson D; Sherman-Breen C et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease. Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293 (14): 1737-1745.
16. Heywood J. The Cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9 (3): 195-201.
17. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients \geq 65 years of age will heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1110-3.
18. Ezekowitz J, McAlister F, Humhries K, Norris C, Tonelli M, Ghali W et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcome in 6427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (8): 1587-1592.
19. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, and John Boscardi W for the ADHERE: Risk stratification for in-hospital mortality in Acutely Decompensated Heart Failure. *JAMA* 2005; 293: 572-580.
20. Bongartz L, Cramer M, Doevendans P, Joles J, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur heart J* 2005; 26 (1): 11-17.
21. Boerrigter G, Burnett J. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Curr Heart Fail Rep* 2004; 1 (3): 113-120.
22. Laskar R, Dries D. The prognostic significance of renal dysfunction in patients with chronic systolic heart failure. *Curr Cardiol Reports* 2003; 5 (3): 205-210.
23. Hillege H, Girbes A, Kam P, Boomsma F, Zeeuw D, Charlesworth A et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102 (2): 203-210.
24. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Laina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 163-170.
25. Gil P, Justo S, Castilla MA, Criado C, Caramelo C. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. *Curr Opin* 2005; 14:442-7.
26. Smith G, Vaccarino V, Kosiborod K, Lichtman J, Cheng S, Watnick SG et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Cardiac Fail* 2003; 9: 13-25.
27. Gheorghiadu M, Mebazaa A. The challenger of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 19;96 (6A): 86G-89G.
28. Kearney M, Fox K, Lee A, Prescott R, Shah A, Batin P, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (10): 1801-1808.
29. Dries D, Exner D, Domanski M, Greenberg B, Stevenson L. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 681-689.
30. Crespo Leiro MG, Paniagua Martín J. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 869-883.
31. Bongartz L, Cramer M, Braam B. The Cardiorenal connection. *Hypertension* 2004; 43 (4): e14.
32. Thorp M, Ditmer D, Nash M, Wise R, Jaderholm P, Smith J et al. A study of the prevalence of significant increases in serum creatinine following angiotensin-converting enzyme inhibitor administration. *J Hum Hypertens* 2005; 19 (5): 389-392.
33. Bakris G, Weir M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160 (5): 685-693.
34. Abbot K, Trespalacios F, Agodoa L, Taylor A, Bakris G. Beta-Blocker use in long term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med* 2004; 164 (2): 2465-2471.
35. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure, benefits and hazards. *Eur Heart J* 2001; 3: G8-G18
36. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB et al. PRAISSE investigators. Prospective, randomized Amlodipina survival evaluation. Diuretic resistance. Predict mortality in patient with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144:31-8.
37. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine. *J Am Geriatr Soc* 2002 50 (7): 1297-1300.
38. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovic C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1928-36.
39. Shlipak M, Massie B. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110 (12): 1514-1517.
40. Chau W, Burnett J. Treatment of congestive heart failure in the elderly: emphasis on renal functional changes and impact of therapy. *Coron Artery Dis* 1997; 8 (8-9): 505-509.
41. Yancy C. Treatment with B-type natriuretic peptide for chronic decompensated heart failure: insights learned from the follow-up serial infusion of nesiritide (FUSION) trial. *Heart Fail Rev* 2004; 9 (3): 209-216.
42. Wang D, Dowling T, Meadows D, Ayala T, Marshall J, Minshall S; et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004; 110 (12): 1620-1625.
43. Stevenson L. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (3): 323-331.