

La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular

Lilian Grigorian Shamagian, Alfonso Varela Román, Milagros Pedreira Pérez, Inés Gómez Otero, Alejandro Virgós Lamela y José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España.

Introducción y objetivos. El impacto negativo de la insuficiencia renal (IR) en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se ha descrito en ensayos clínicos realizados, principalmente, en pacientes con función sistólica deprimida (FS-D). El objetivo es valorar las características clínicas y el pronóstico en pacientes hospitalizados por ICC y diferentes grados de disfunción renal en los grupos con FS-D y función sistólica preservada (FS-P).

Pacientes y método. Se analizó a 552 pacientes ingresados entre el año 2000 y el 2002 en el servicio de cardiología con ICC. La función renal se valoró utilizando la tasa de filtración glomerular (TFG) y se consideraron 3 grupos: TFG > 60, 30-60 y < 30 ml/min/1,73 m² (IR grave) presente en el 56,5, el 35,5 y el 8,0% de los pacientes, respectivamente.

Resultados. La IR grave se asoció con el perfil de riesgo cardiovascular más adverso: mayor edad, mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, anemia, marcadores de inflamación y una menor prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Los pacientes con IR grave tenían una supervivencia inferior a la de los otros grupos (riesgo relativo [RR] = 2,4; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-4,4), tanto en FS-D (RR = 3,8; IC del 95%, 1,4-10,6) como en FS-P (RR = 2,9; IC del 95%, 1,2-6,9) e independiente de otras variables con influencia pronóstica. La prescripción de IECA en los enfermos con IR atenuó el impacto negativo de ésta sobre el pronóstico.

Conclusiones. La IR es un predictor común y potente de mortalidad en pacientes hospitalizados por ICC, tanto con FS-P como FS-D, y se asocia con un perfil de riesgo más elevado.

Palabras clave: Insuficiencia renal. Insuficiencia cardíaca. Función sistólica ventricular izquierda. Supervivencia. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 87-90

Correspondencia: Dr. J.R. González Juanatey.
Hospital Clínico Universitario. Servicio de Cardiología.
Avda. Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. La Coruña. España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

Recibido el 22 de marzo de 2005.

Aceptado para su publicación el 3 de noviembre de 2005.

Renal Failure Is an Independent Predictor of Mortality in Hospitalized Heart Failure Patients and Is Associated With a Worse Cardiovascular Risk Profile

Introduction and objectives. Most clinical trials that demonstrated the negative impact of renal failure on survival in patients with congestive heart failure (CHF) included a relatively small proportion of subjects with a high creatinine level and were performed in patients with depressed left ventricular systolic function. Our aim was to investigate the clinical characteristics and prognosis of hospitalized CHF patients with depressed or preserved systolic function and different degrees of renal dysfunction.

Patients and method. The study included 552 consecutive CHF patients admitted to a hospital department of cardiology between 2000-2002. Renal function was determined from the estimated glomerular filtration rate (GFR), and patients were divided into three groups: GFR>60, GFR 30-60, and GFR<30 mL/min per 1.73 m² (severe renal failure), containing 56.5%, 35.5%, and 8.0% of patients, respectively.

Results. Patients with severe renal failure had the worst cardiovascular risk profile: older age, higher prevalence of cardiovascular risk factors, anemia, inflammatory markers in plasma, and less prescription of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Survival in this patient group was significantly poorer than in other groups (relative risk or RR=2.4; 95% CI, 1.3-4.4) in those with either depressed (RR=3.8; 95% CI, 1.4-10.6) or preserved (RR=2.9; 95% CI, 1.2-6.9) systolic function, independent of other prognostic factors. The negative impact of severe renal failure on prognosis was reduced by ACE inhibitor use.

Conclusions. Renal failure is common and a strong predictor of mortality in hospitalized CHF patients with or without depressed systolic function. It is associated with a worse risk profile.

Key words: Renal failure. Heart failure. Left ventricular systolic function. Survival. Angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

FS-D: función sistólica del ventrículo izquierdo deprimida.
 FS-P: función sistólica del ventrículo izquierdo preservada.
 ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 IR: insuficiencia renal.
 SV: supervivencia.
 TFG: tasa de filtración glomerular.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) constituye una de las principales causas de hospitalización, mortalidad hospitalaria y coste sanitario^{1,2}. Aunque con una amplia variabilidad en relación con las características de la unidad hospitalaria donde se lleva a cabo el ingreso (hospital terciario o comarcal; servicios de cardiología o medicina interna), en la actualidad las hospitalizaciones por ICC con función sistólica ventricular izquierda preservada (FS-P) representan el 30-50% del conjunto de los ingresos por ICC³⁻⁵. Hay una cierta controversia sobre el pronóstico de esta forma de ICC en relación con la ICC con función sistólica deprimida (FS-D)⁵⁻¹², así como sobre los factores pronósticos asociados con la mortalidad.

En estudios en los que se incluyeron sobre todo pacientes ambulatorios con ICC con FS-D, la insuficiencia renal (IR) terminal se asoció de forma independiente con un significativo incremento de la mortalidad¹³, e incluso grados ligeros-moderados de IR incrementan el riesgo de muerte¹⁴⁻¹⁷. El análisis de la asociación independiente entre IR y mortalidad en pacientes con ICC debe realizarse teniendo en cuenta que la disfunción renal se asocia con una elevada prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como diabetes mellitus e hipertensión arterial, que podrían justificar el incremento de la mortalidad en este grupo de pacientes¹⁸.

Según nuestro conocimiento, no se ha analizado la asociación entre IR y la mortalidad en pacientes hospitalizados por ICC descompensada, en particular en el grupo de pacientes con FS-P. Los pacientes con este patrón de ICC son de mayor edad, con una mayor prevalencia de mujeres, diabetes e hipertensión arterial^{19,20}, factores que podrían influir en la asociación entre IR y mortalidad en este grupo de pacientes.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar, en un registro prospectivo de los pacientes hospitalizados por ICC en el servicio de cardiología de un hospital universitario, si la IR es un predictor de la mortalidad en pacientes hospitalizados por ICC, tanto en el grupo con FS-P como con FS-D; por otro lado, nos pro-

pusimos estudiar si los grupos de pacientes con diferentes grados de deterioro de la función renal se asocian con un distinto perfil de riesgo cardiovascular.

PACIENTES Y MÉTODO

Población de estudio. Criterios de selección y definición

En el período comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2002 han ingresado de forma consecutiva en el servicio de cardiología de un hospital terciario del noroeste de España 630 pacientes con el diagnóstico de ICC definida según los criterios modificados de Framingham (criterios mayores: disnea paroxística nocturna, ortopnea, crepitantes pulmonares, ingurgitación venosa yugular, tercer ruido cardíaco, signos radiológicos de congestión pulmonar y cardiomegalia; criterios menores: disnea de esfuerzo, edemas periféricos, hepatomegalia, y derrame pleural. El diagnóstico se consideraba positivo al reunirse al menos dos criterios mayores o bien, un criterio mayor y dos menores). Los reingresos se excluyeron del presente análisis y se consideró válido sólo el primero ocurrido durante el período de estudio. Además, para la inclusión en el presente análisis era necesario un estudio analítico de la sangre con determinación de los valores séricos de creatinina en el momento del ingreso (antes de la realización de cualquier prueba diagnóstica o terapéutica); finalmente, son 552 los enfermos que constituyen la población de estudio. La función renal se ha representado a través de la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada con la ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease ($186 \times \text{Cr sérica}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 1,210$ [si raza negra] $\times 0,742$ [si mujer])²¹ y se consideraron tres grupos en función de los valores de la TFG: > 60 , $30-60$, < 30 ml/min/1,73 m². Los valores de TFG estimada por la fórmula de MDRD guardaban una elevada correlación con los valores del aclaramiento de creatinina calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault en nuestra serie ($r = 0,84$; $p < 0,001$).

La influencia pronóstica de la TFG se analizó en el grupo global y en los subgrupos con FS-P y FS-D. La clasificación de los últimos dos subgrupos se estableció según el valor de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada ecocardiográficamente en 469 pacientes mediante el método modificado de Simpson, considerando el valor del 50% como punto de corte. Los pacientes en los que no se realizó eco-estudio (13% de la población total) no eran una población seleccionada *a priori*, ya que la realización de dicha prueba se basaba en el juicio clínico del cardiólogo que atendía al paciente durante el ingreso, quien sopesaba la necesidad de su realización y la disponibilidad de dicha prueba en cada momento.

Variables analizadas

Se evaluaron los datos demográficos, los factores de riesgo cardiovascular, la etiología de la ICC, la situación clínica, las pruebas complementarias (radiología de tórax, el electrocardiograma, el ecocardiograma y la analítica de sangre) y el tratamiento prescrito en el momento del alta. Tanto la selección de los candidatos para ser incluidos en el estudio como la recogida de los datos fueron realizadas por dos cardiólogos con amplia experiencia en ICC. Los datos clínicos se recogieron durante todo el período del estudio de forma prospectiva. Sin embargo, para el análisis de supervivencia la información se obtuvo utilizando los datos del archivo general del hospital y se realizó una entrevista telefónica en el mes de abril de 2003.

En 26 pacientes no se pudieron obtener datos fiables acerca de su situación vital. Este reducido grupo de enfermos no presentaba diferencias significativas con respecto a los demás pacientes.

Análisis estadístico

Las variables categóricas o dicotómicas se expresan en porcentajes, y se utilizan la prueba estadística de la χ^2 o el test exacto de Fisher para su comparación. Las variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar y se utiliza el test de la t de Student para la comparación entre grupos.

Se estimaron las curvas de supervivencia, con el método de Kaplan-Meier, en el grupo total de pacientes con FS-P y FS-D para valorar la asociación de los diferentes grados de disfunción renal con la supervivencia, así como para valorar la supervivencia de los pacientes en los cuartiles de la TFG, y se aplicó el test de rangos logarítmicos para valorar las diferencias de supervivencia entre los grupos.

El análisis multivariable se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox en dos pasos sucesivos. En el primero se introdujeron todas las variables significativas en el análisis univariable (analizadas en el grupo total, en los subgrupos de FS-P y FS-D, separadamente) y se aplicó el método adelante-condicional. En el segundo paso se introdujeron las variables significativas halladas en el primer paso. Los resultantes coeficientes de regresión se utilizaron para estimar los riesgos relativos. La validez de la asunción del modelo de riesgos proporcionales fue corroborada mediante el cálculo de las funciones log-log para cada una de las covariables introducidas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características clínicas de la población global

Los 552 pacientes incluidos en el presente estudio tenían una edad media de 71,5 años, el 58,7%

eran varones, con cardiopatía isquémica en el 49% de los casos e hipertensión arterial en el 63%. La mayoría (69%) se encontraba en clases III/IV de NYHA en el momento del ingreso y la FS estaba deprimida en el 56% de los pacientes. La TFG media fue de $66,9 \pm 30,4$ ml/min/m² (fig. 1). En 44 (8,0%) de los enfermos se detectaba una IR grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²), 196 (35,5%) presentaban fallo renal de grado moderado ($30 < \text{TFG} < 60$ ml/min/1,73 m²) y 312 (56,5%) tenían una TFG > 60 ml/min/1,73 m².

En el momento del alta hospitalaria el 63% de los pacientes recibió inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA); el 42%, bloqueadores beta y el 16%, espironolactona. En la tabla 1 se reflejan todas las variables analizadas.

Características clínicas distintivas de los pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal

Entre los pacientes con diferentes grados de disfunción renal había una serie de variables que mostraban un claro predominio en el subgrupo con cifras de TFG < 30 ml/min/1,73 m² (tabla 1). Los pacientes con disfunción renal grave, con unos valores medios de creatinina sérica de 7,1 mg/dl ($2,7 \pm 0,9$ mg/dl, excluyendo a los 4 pacientes que se encontraban previamente en hemodiálisis) y una TFG media de 21,2 ml/min/1,73 m² eran significativamente más ancianos, con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial (presente en el 86% de los enfermos de ese grupo) y diabetes mellitus, y también de cardiopatía isquémica. Las clases avanzadas de NYHA durante el ingreso se hallaban con mayor frecuencia entre los enfermos con una TFG < 30 ml/min/1,73 m², aunque la proporción de pacientes con edema agudo de pulmón detectada en la placa de tórax era semejante en los pacientes con disfunción renal severa o ligera-moderada, pero era superior que en los individuos sin alteraciones de la función renal. La IR grave, por otro lado, se asociaba con una mayor prevalencia de anemia (casi en el 80% de los casos) y con cifras más elevadas de velocidad de sedimentación globular y de fibrinógeno plasmático. En cuanto al tratamiento farmacológico, aunque este grupo de pacientes recibió en el momento del alta con más frecuencia nitratos, diuréticos y antagonistas del calcio, la prescripción de IECA y espironolactona ha sido notablemente inferior, administrándose en el 36 y el 3% de los pacientes, respectivamente. En cambio, no ha habido diferencias en la prescripción de bloqueadores beta entre los tres grupos de pacientes. Tampoco la prevalencia de disfunción sistólica ventricular izquierda y de fibrilación auricular mostraron una correlación con el grado de disfunción renal.

TABLA 1. Características clínicas y tratamiento de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo global y en subgrupos con diferentes valores de tasa de filtración glomerular (ml/min/1,73 m²)

	Grupo global N = 552	TFG < 30 N = 44	30 < TFG < 60 N = 196	TFG > 60 N = 312	p ^a	p ^b
Edad, años, media ± DE	71,5 ± 11,5	77,5 ± 10,8	75,4 ± 9,3	68,2 ± 11,8	< 0,001	< 0,001
Hospitalización, días, media ± DE	12,5 ± 8,5	12,1 ± 9,4	13,6 ± 10,5	11,8 ± 6,7	0,052	0,015
Varones, %	58,7	54,5	47,4	66,3	< 0,001	< 0,001
<i>Factores de riesgo</i>						
Hipertensión, %	62,9	86,4	67,0	57,1	< 0,001	0,030
Hiperlipemia, %	43,0	41,9	45,5	41,6	0,680	0,404
Diabetes mellitus, %	26,1	41,9	28,8	22,3	0,013	0,110
Tabaquismo, %	28,3	20,9	18,8	35,2	< 0,001	< 0,001
<i>Etiología</i>						
Cardiopatía isquémica, %	49,3	79,5	51,5	43,6	< 0,001	< 0,001
Cardiopatía valvular, %	19,0	6,8	23,0	18,3		
Miocardopatía dilatada, %	9,1	0	3,1	14,1		
Otra cardiopatía, %	22,6	13,6	22,4	24,0		
<i>Clínica</i>						
IMC, media ± DE	28,1 ± 4,6	26,9 ± 5,7	28,2 ± 4,0	28,2 ± 4,8	0,578	0,947
25 < IMC < 30, %	41,2	56,3	45,7	37,3	0,009	0,492
IMC > 30, %	34,2	18,8	32,9	36,6		
NYHA III o IV, %	69,0	77,3	75,8	63,5	0,007	0,004
IVY, %	43,7	41,5	45,5	42,9	0,817	0,575
Crepitantes pulmonares, %	76,8	93,0	79,7	72,6	0,006	0,080
Tercer ruido, %	8,0	2,4	4,8	10,9	0,020	0,020
Edemas periféricos, %	39,5	42,9	36,0	32,5	0,360	0,435
<i>Laboratorio</i>						
TFG, ml/min/1,73 m ² , media ± DE	66,9 ± 30,4	21,2 ± 8,2	46,9 ± 8,3	86,1 ± 25,7	< 0,001	< 0,001
Creatinina, mg/dl, media ± DE	1,6 ± 4,8	7,1 ± 16,1	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,2	< 0,001	< 0,001
Hemoglobina, g/dl, media ± DE	13,4 ± 7,9	11,3 ± 1,8	12,6 ± 1,9	13,4 ± 2,1	< 0,001	< 0,001
Anemia, %	44,1	79,5	52,3	34,0	< 0,001	< 0,001
Leucocitos/μl, media ± DE	8.497 ± 4779	9.799 ± 4320	8.737 ± 6039	8.161 ± 3825	0,071	0,190
VSG, mm/h, media ± DE	35,2 ± 28,0	58,7 ± 33,1	39,3 ± 26,3	28,4 ± 25,8	< 0,001	< 0,001
Fibrinógeno, mg/dl, media ± DE	440,5 ± 156,3	532,5 ± 175,5	451,1 ± 172,5	413,6 ± 129,5	0,002	0,073
Glucosa, mg/dl, media ± DE	142,4 ± 86,4	158,6 ± 67,6	144,4 ± 69,1	138,8 ± 97,7	0,333	0,481
Fibrilación auricular, %	30,7	26,2	31,3	31,0	0,683	1,000
Ecocardiografía, %	86,8	84,1	84,7	88,5	0,409	0,225
FEVI < 50%, %	55,7	43,2	57,4	56,3	0,279	0,842
Cateterismo cardíaco, %	41,2	20,5	34,4	48,4	< 0,001	0,002
<i>Tratamiento</i>						
IECA, %	62,8	36,1	55,6	70,3	< 0,001	0,001
Bloqueadores beta, %	41,6	52,8	36,7	43,2	0,136	0,180
Espironolactona, %	16,4	2,8	16,1	18,2	0,062	0,620
Diuréticos, %	74,6	86,1	81,7	69,0	0,002	0,003
Digoxina, %	21,2	19,4	20,0	22,1	0,830	0,646
Anticoagulantes, %	27,9	22,2	24,4	30,7	0,244	0,146
Antiagregantes, %	59,9	72,2	60,0	58,4	0,279	0,774
Antagonistas del calcio, %	23,7	44,4	25,6	20,1	0,004	0,175
Nitratos, %	41,6	63,9	48,3	35,0	< 0,001	0,004

BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del haz de His; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; IVY: ingurgitación venosa yugular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TFG: tasa de filtración glomerular; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^aSignificación estadística de las diferencias entre los grupos con distinto grado de disfunción renal.

^bSignificación estadística de las diferencias entre los grupos con TFG > 60 ml/min/1,73 m² y 30 < TFG < 60 ml/min/1,73 m².

Análisis de supervivencia

Impacto de la insuficiencia renal en el pronóstico de los pacientes del grupo global

La mediana del seguimiento ha sido de $1,4 \pm 0,9$ años y se ha llevado a cabo en 526 pacientes (95,3%). Al cabo de éste, 23 (53,5%), 44 (23,7%) y 46 (15,6%) pacientes habían fallecido en los grupos con TFG < 30, 30-60 y > 60 ml/min/1,73 m², respectivamente. En total, 12 pacientes del grupo global habían fallecido durante el ingreso hospitalario, con unas tasas de muerte 5 veces más elevadas en los pacientes con grados más avanzados de disfunción renal: 41,7; 50,0 y 8,3% en los grupos de TFG < 30, 30-60 y > 60 ml/min/1,73 m², respectivamente. El análisis de Kaplan-Meier reveló una mortalidad notablemente mayor en el grupo de pacientes con una TFG < 30 ml/min/1,73 m², con una media de supervivencia (SV) de 1,34 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,99-1,68) años (fig. 2). El grupo de pacientes con IR leve-moderada, aunque mostraba un pronóstico peor en comparación con los sujetos con una TFG > 60 ml/min/m² (SV media, 2,45; IC del 95%, 2,26-2,63 frente a 2,76; IC del 95%, 2,64-2,89), esta diferencia era mucho menos marcada. La evaluación de la supervivencia en los grupos cuartiles de la TFG mostraba un aumento progresivo de la proporción de supervivientes al año del seguimiento en los tres primeros (72,2; 82,4 y 90,8%, respectivamente), con un ligero descenso en el cuartil más alto (86,3%) (fig. 3).

La influencia en el pronóstico, independientemente de otras variables relacionadas de manera significativa con la SV en el análisis univariable, se confirmó para

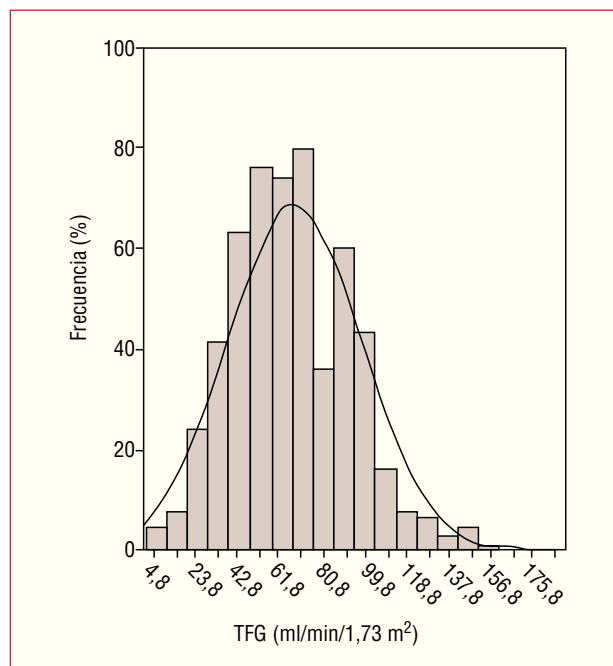


Fig. 1. Histograma de frecuencias de la población de estudio con diferentes valores de tasa de filtración glomerular (TFG).

la TFG < 30 ml/min/1,73 m² en el modelo multivariable de Cox, con el máximo riesgo relativo (RR) = 2,36 (IC del 95%, 1,26-4,42). En cambio, la presencia de IR moderada no mostró una asociación significativa con la SV. Otras variables con asociación independiente con una mayor mortalidad fueron la edad y la presencia de anemia; por el contrario,

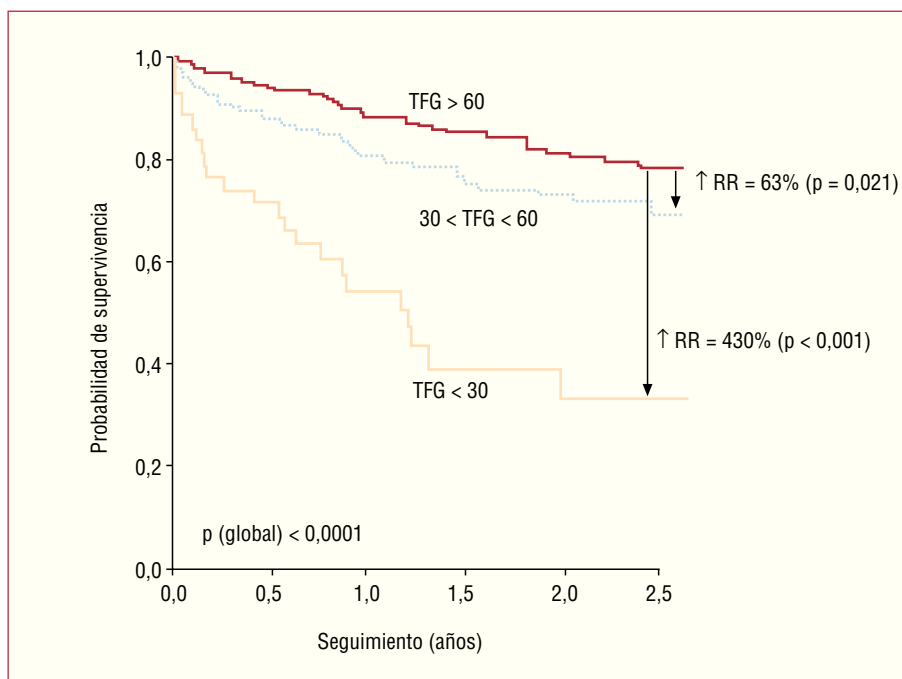


Fig. 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca con insuficiencia renal grave, moderada y función renal normal o ligeramente alterada. TFG: tasa de filtración glomerular; RR: riesgo relativo.

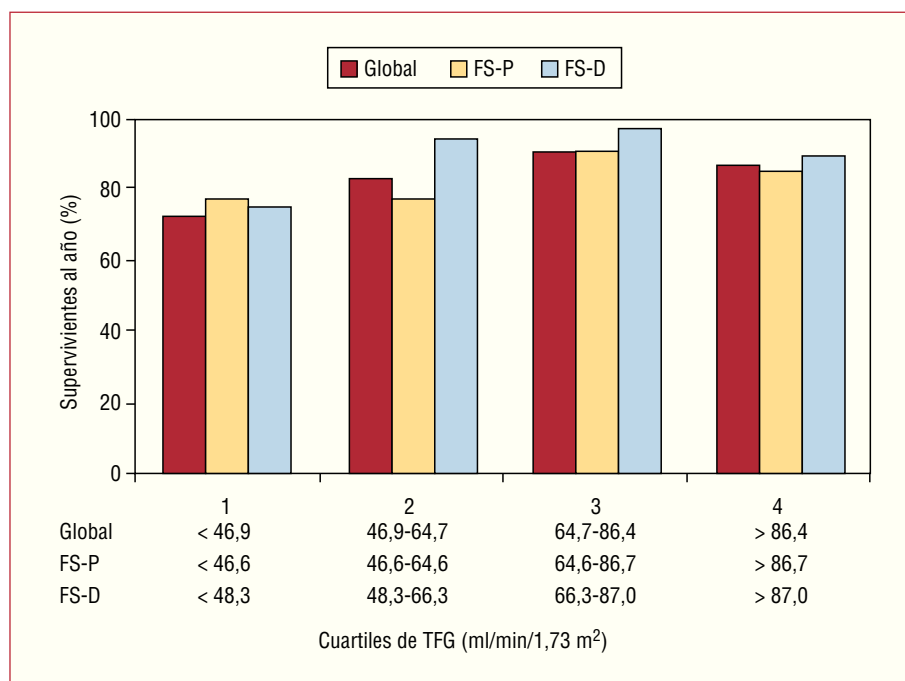


Fig. 3. Supervivencia anual en los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca del grupo total y los subgrupos con función sistólica preservada (FS-P) y deprimida (FS-D) con valores cuartiles de la tasa de filtración glomerular (TFG).

la prescripción de IECA mostraba una acción protectora (tabla 2).

El papel de los IECA en la influencia pronóstica de la insuficiencia renal

Se observaron diferencias en el impacto de la presencia de fallo renal severo sobre la SV en los pacientes que recibieron IECA en el momento del alta y los que no los recibieron. Había una clara atenuación del efecto nocivo que tenía la TFG < 30 ml/min/1,73 m² sobre el pronóstico de los pacientes tratados con IECA y la significación estadística ($p = 0,309$) de esta asociación desaparecía en dicho grupo. En cambio, en los

enfermos sin prescripción de IECA en el momento del alta, la influencia negativa de la IR grave sobre la SV fue muy significativa ($p < 0,001$) (tabla 3).

Influencia de la insuficiencia renal en el pronóstico de los pacientes con función sistólica deprimida y preservada

Tanto en el grupo con FS-P como en el de FS-D, la presencia de IR fue muy prevalente (fig. 4) y afectaba a casi la mitad de la población en ambos grupos. Aunque el fallo renal grave afectaba a una proporción relativamente pequeña de enfermos (el 10% en el grupo de FS-P y el 6% en el grupo de FS-D), es el que ha tenido el mayor impacto negativo sobre la SV, de forma especial en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fig. 5). Así, mientras en el grupo con FS-P la media de SV se reducía de 2,75 (IC del 95%, 2,56-2,95) años en los pacientes con una TFG > 60 ml/min/1,73 m² a 1,66 (IC del 95%, 1,16-2,17) años en los pacientes con una TFG < 30 ml/min/1,73 m², en el grupo con FS-D la SV media descendía de 2,83 (IC del 95%, 2,66-3,00) años a 1,17 (IC del 95%, 0,66-1,67) años en los pacientes con función renal normal y disfunción severa de ésta, respectivamente. El análisis de la relación de los cuartiles de la TFG y la SV en ambos patrones de disfunción cardíaca demostró un comportamiento similar al del grupo global: una mejora en los tres primeros y un ligero descenso a partir de valores de TFG superiores a 87 ml/min/1,73 m² (fig. 3).

El impacto de la IR grave en el pronóstico fue el más potente e independiente de otros factores con in-

TABLA 2. Variables con influencia independiente en la supervivencia de la población global de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva, ajustado por sexo, hipertensión arterial, hiperlipemia, edema alveolar, clase funcional de la NYHA, fibrilación auricular, fracción de eyección, bloqueadores beta, anticoagulantes y digoxina

	RR (IC del 95%)	p
TFG > 60 ml/min/1,73 m²	1,0	
TFG 30-60 ml/min/1,73 m²	1,04 (0,65-1,66)	0,886
TFG < 30 ml/min/1,73 m²	2,36 (1,26-4,42)	0,007
Edad	1,03 (1,01-1,05)	0,015
Anemia	1,95 (1,24-3,05)	0,004
IECA	0,51 (0,33-0,80)	0,003

IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; RR: riesgo relativo; TFG: tasa de filtración glomerular.

Fig. 4. Proporción de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con diferentes grados de disfunción renal en los subgrupos con función sistólica preservada (FS-P) y deprimida (FS-D).

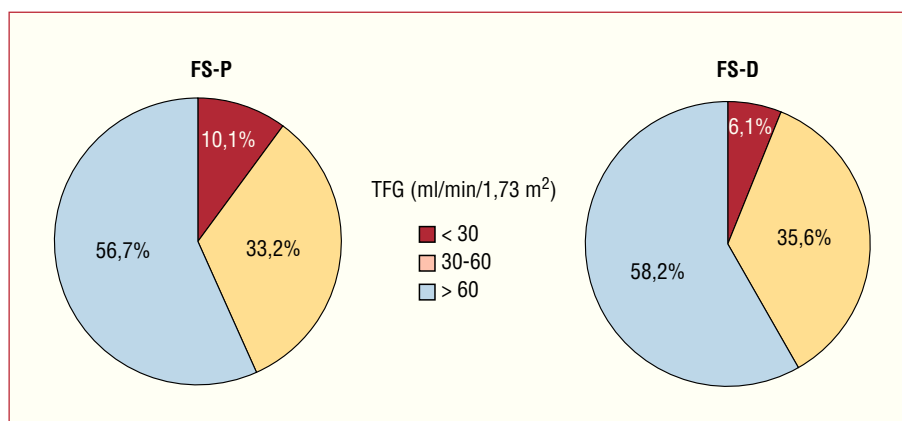
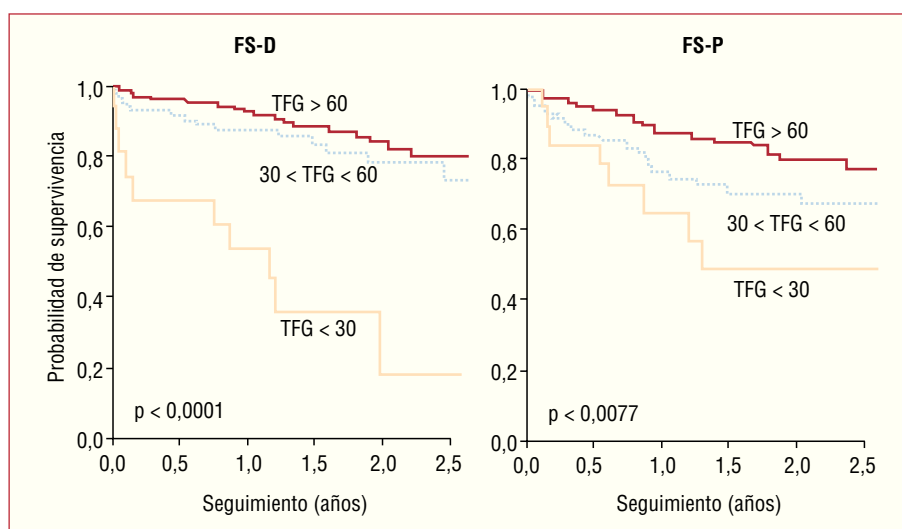


Fig. 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca con insuficiencia renal grave, moderada y función renal normal o ligeramente alterada en los subgrupos con función sistólica preservada (FS-P) y deprimida (FS-D). TFG: tasa de filtración glomerular.



fluencia en la SV, tanto en el grupo con FS-D como en el de FS-C (tabla 4).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que la IR se asocia de forma independiente con la mortalidad de pacientes hospitalizados por ICC; dicha asociación se observa tanto en el grupo con FS-P como con FS-D. Del mismo modo, esta asociación es independiente de la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y

otros factores de riesgo para la mortalidad. Del conjunto de factores identificados que muestran una asociación independiente con la mortalidad en el grupo de pacientes estudiado, la IR grave se asoció con el mayor riesgo atribuible de mortalidad, de forma especial en el grupo con FS-D. Los grupos de pacientes con un grado de IR más avanzado muestran un peor perfil de riesgo cardiovascular, lo que indica que también en la población de pacientes con ICC, las enfermedades renal y cardiovascular discurren de forma paralela. En este sentido, Ezekowitz et al²² han descrito reciente-

TABLA 3. Influencia de la función renal en el pronóstico y la prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

	RR no ajustado (IC del 95%) p		RR ajustado por edad y anemia (IC del 95%) p	
	Sin IECA	Con IECA	Sin IECA	Con IECA
TFG > 60	1,0	1,0	1,0	1,0
TFG 30-60	0,94 (0,50-1,77) 0,851	1,84 (0,95-3,56) 0,069	0,82 (0,43-1,57) 0,555	1,33 (0,66-2,70) 0,427
TFG < 30	3,40 (1,72-6,72) < 0,001	2,13 (0,49-9,15) 0,309	2,43 (1,16-5,12) 0,019	1,51 (0,35-6,61) 0,581

IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TFG: tasa de filtración glomerular (ml/min/1,73 m²); RR: riesgo relativo.

TABLA 4. Variables con influencia independiente en la supervivencia de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva en los grupos con función sistólica preservada y deprimida

	RR (IC del 95%)	p
Grupo con FS-P^a		
TFG > 60 ml/min/1,73 m ²	1,0	
TFG 30-60 ml/min/1,73 m ²	1,44 (0,75-2,77)	0,278
TFG < 30 ml/min/1,73 m ²	2,86 (1,17-6,99)	0,021
Edad	1,04 (1,01-1,07)	0,016
Anemia	1,95 (1,24-3,05)	0,003
Hipertensión	0,40 (0,22-0,76)	0,005
Grupo con FS-D^b		
TFG > 60 ml/min/1,73 m ²	1,0	
TFG 30-60 ml/min/1,73 m ²	1,02 (0,47-2,23)	0,955
TFG < 30 ml/min/1,73 m ²	3,79 (1,36-10,56)	0,011
IECA	0,33 (0,16-0,71)	0,004

IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; FS-D: función sistólica deprimida; FS-P: función sistólica preservada; RR: riesgo relativo; TFG: tasa de filtración glomerular.

^aAjustado por hiperlipemia, edema alveolar, IECA, anticoagulantes.

^bAjustado por edad, etiología, diabetes mellitus, hiperlipemia, anemia.

mente que la IR es muy prevalente en pacientes con ICC y cardiopatía isquémica, y que su coexistencia se asocia con una aterosclerosis coronaria más avanzada. Del mismo modo, en nuestros pacientes observamos una relación inversa entre los valores de la TFG y la prevalencia de cardiopatía isquémica.

Nuestros datos destacan la importancia de la IR como un factor de riesgo de mortalidad, prevalente y potente, en pacientes hospitalizados por ICC, tanto con función sistólica preservada como deprimida. Por otro lado, observamos que los pacientes con una disfunción renal moderada pueden presentar valores de creatinina sérica en apariencia normales, situación especialmente relevante en la población anciana.

Diversas publicaciones han puesto de relieve la asociación entre el deterioro de la función renal y el pronóstico de pacientes con diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad cardiovascular^{13-17,23-25}. El deterioro de la función renal se asocia con un mayor riesgo de muerte y complicaciones cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica e ICC²⁶⁻³³. Los resultados en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica son especialmente relevantes. En el estudio VALIANT (pacientes con disfunción ventricular e ICC tras infarto de miocardio), el deterioro de la función renal se asocia con un significativo incremento de la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares, tanto cardíacas como vasculares; dicho incremento del riesgo era independiente de otras variables con influencia en el pronóstico²⁶. Del mismo modo, un análisis reciente del grupo de pacientes incluidos en el estudio SAVE (pacientes con disfunción ventricular tras infarto de miocardio) aporta resultados similares e indica que el tra-

tamiento con captopril fue especialmente relevante en el grupo de pacientes con IR²⁷.

Está bien documentado el incremento del riesgo de muerte en pacientes ambulatorios con grados ligeros-moderados de IR e ICC y en particular con FS-D¹⁴⁻¹⁷. Se han propuesto diversos mecanismos para justificar este incremento del riesgo de muerte; la IR podría ser un marcador de una mayor evolución de la ICC, se asocia con una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular y la presencia de IR podría limitar el empleo de fármacos de reconocido beneficio pronóstico, como los IECA^{34,35}. En nuestro estudio, la IR continuaba como un predictor independiente de la mortalidad tras el ajuste para marcadores de severidad de la ICC y otros factores de riesgo, tanto en el grupo de pacientes con FS-P como con FS-D. Es posible que la relación entre IR e ICC sea de naturaleza bidireccional; la IR podría acelerar la progresión de la ICC y, del mismo modo, la ICC podría influir en el desarrollo de IR³⁶. Los resultados de nuestro estudio sugieren en cierta medida estas relaciones, ya que los pacientes con un mayor deterioro de la función renal se asocian con un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación para determinar la naturaleza de las relaciones entre IR e ICC y, en particular, para conocer si la estabilización de la IR podría asociarse con una mayor supervivencia en pacientes con ICC.

Como ya hemos comentado, la asociación entre mortalidad e IR se observó tanto en los pacientes con ICC y FS-D como FS-P; teniendo en cuenta la fisiopatología de la ICC con FS-P es posible que ambos procesos tengan una patogenia común y sean el reflejo de una progresión paralela de la enfermedad cardiovascular y renal. En la actualidad se encuentran en marcha diversos ensayos clínicos para conocer el tratamiento más adecuado de la ICC con FS-P. Debido a la elevada prevalencia de IR en esta forma de presentación clínica de la ICC y su asociación con la mortalidad, en ellos deberían investigarse este tipo de relaciones y la eficacia de las estrategias terapéuticas en función del deterioro de la función renal.

Teniendo en cuenta la importante asociación entre la disfunción renal y el pronóstico de los pacientes con ICC, creemos que la evaluación de la función renal mediante, al menos, la estimación del filtrado glomerular debería incluirse en la estrategia de evaluación clínica y durante el seguimiento de este grupo de pacientes. Su presencia deberá obligarnos a descartar causas potencialmente tratables y a intensificar los esfuerzos para la inclusión, en la estrategia terapéutica de dichos pacientes, de los grupos farmacológicos con reconocido beneficio pronóstico (IECA y bloqueadores beta). Los resultados de dos estudios recientes destacan el beneficio pronóstico del tratamiento con IECA y bloqueadores beta en pacientes con ICC e IR^{14,15,22,27}. En uno de ellos se observa que en un grupo

de mujeres con ICC e IR, el tratamiento con IECA reduce de forma significativa la mortalidad¹⁴ y en 6.427 pacientes con ICC y cardiopatía isquémica el empleo de IECA y bloqueadores beta mejora significativamente el pronóstico en el grupo con IR²².

En nuestra serie hemos identificado otros factores con influencia independiente sobre el pronóstico de los pacientes. Merece un especial comentario la potente asociación entre la anemia y la mortalidad en la ICC que, al igual que la IR, constituye un importante predictor de pronóstico³⁷. Desde un punto de vista fisiopatológico hay diversos mecanismos que justifican la asociación entre la presencia de anemia e IR en pacientes con ICC; en particular, la disfunción renal podría intervenir en el desarrollo de la anemia³⁴. En este sentido nosotros hemos observado una correlación significativa entre la anemia y la función renal en nuestra serie de pacientes. Sin embargo, es necesario conocer si la estabilización de la disfunción renal en pacientes con ICC tiene un impacto favorable en la presencia de anemia y si la corrección de la anemia desempeñaría un papel en la supervivencia de pacientes con ICC y si impediría un mayor deterioro de la función renal.

CONCLUSIONES

La IR es un predictor común y potente de mortalidad en pacientes hospitalizados por ICC, tanto con FS-P como con FS-D. La presencia de IR en este grupo de pacientes se asocia con un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable, lo que sugiere que en la ICC la enfermedad cardiovascular y renal discurren de forma paralela. El tratamiento con IECA atenúa el incremento de la mortalidad en presencia de disfunción renal.

Según estos hechos, debería incluirse la valoración de la función renal en la evaluación clínica de los pacientes con ICC. Del mismo modo, es necesaria más investigación experimental y clínica para aclarar los mecanismos que justifican la asociación entre ICC e IR, así como conocer la mejor estrategia terapéutica, tanto en el grupo con FS-D como, en especial, con FS-P.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
- Barrios Alonso V, Peña Pérez G, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterrí Caro JL, et al. Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en las consultas de atención primaria y de cardiología en España. *Rev Clin Esp*. 2003;203:334-42.
- Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:138-41.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray JJ. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
- Varela-Román A, Grigorian L, Barge E, Bastante P, Gil de la Peña M, González-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction: long term prognosis. *Heart*. 2005;91:489-94.
- Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25:1214-20.
- Martínez-Selles M, García Robles J, Prieto L, Frades E, Muñoz R, Díaz Castro O, et al. Características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca según el estado de su función ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:579-86.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
- Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol*. 2001;88:530-3.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation*. 1998;98:2282-9.
- Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1050-6.
- Anguita Sánchez M. Investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbilidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159-69.
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995;47:884-90.
- Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1593-600.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109:1004-9.
- Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC 3rd, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1106-13.
- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681-9.
- Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorenal: una entidad clínica emergente. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:710-7.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202.
- Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordín DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:217-23.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.

22. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1587-92.
23. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 2002;57:327-35.
24. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
25. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int.* 2002;61:1486-94.
26. Anavekar NS, McMurray JJV, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Jean-Lucien Rouleau DS, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
27. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Roleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. The survival and ventricular enlargement (SAVE) study. *Circulation.* 2004;110:3667-73.
28. Knobler H, Zornitzki T, Vered S, Oettinger M, Levy R, Caspi A, et al. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2142-8.
29. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:718-24.
30. Sorensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Kober L, Kjoller E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:948-52.
31. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
32. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. For the HOT study group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1999;351:1755-63.
33. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int.* 2004;66:S45-9.
34. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;66:S11-5.
35. McCulloch PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med.* 2002;3:71-6.
36. Bongartz LG, Jan Cramer M, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur Heart J.* 2005;26:11-7.
37. Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:48-53.