

Significado pronóstico del aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia cardíaca y creatinina sérica normal

Elisabet Zamora, Josep Lupón, Agustín Urrutia, Beatriz González, Dolores Mas, Crisanto Díez, Salvador Altimir y Vicente Valle

Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

La insuficiencia renal es un importante factor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. Para valorar la función renal se suelen utilizar las cifras de creatinina sérica. Sin embargo, cifras normales pueden ocultar una insuficiencia renal establecida. Hemos evaluado el significado pronóstico del aclaramiento de creatinina estimado (Cockcroft) en 235 pacientes con insuficiencia cardíaca y cifras de creatinina normales. Los pacientes con insuficiencia renal establecida (aclaramiento < 60 ml/min) tuvieron una mortalidad a 2 años muy superior a la de aquellos sin ella (el 35,1 y el 10,1%; $p < 0,001$). Incluso al analizar exclusivamente a los pacientes sin insuficiencia renal establecida, el aclaramiento de creatinina demostró tener significación pronóstica (≥ 90 ml/min, mortalidad del 3,2%; 89-60 ml/min, mortalidad del 13,9%; $p = 0,02$). En el análisis de regresión de Cox en el que se incluyeron además edad, sexo, etiología de la insuficiencia cardíaca, clase funcional, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, diabetes e hipertensión, el aclaramiento de creatinina permaneció como predictor independiente de mortalidad.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Insuficiencia renal. Creatinina. Aclaramiento de creatinina. Supervivencia.

Prognostic Significance of Creatinine Clearance Rate in Patients With Heart Failure and Normal Serum Creatinine

Kidney failure is an important prognostic factor in patients with heart failure. Renal function is usually evaluated by measuring the serum creatinine level. However, a normal creatinine level can mask established kidney failure. We investigated the prognostic significance of the estimated creatinine clearance rate (Cockcroft formula) in 235 patients with heart failure and a normal serum creatinine level. The two-year mortality rate was significantly higher in patients who had established kidney disease (i.e., a creatinine clearance rate <60 mL/min) than in those who did not (35.1% vs. 10.1%, $P < .001$). Even when only patients without established kidney failure were analyzed, the creatinine clearance rate had prognostic significance (rate ≥ 90 mL/min, mortality 3.2%; rate 89–60 mL/min, mortality 13.9%; $P = .02$). On Cox regression analysis, which included age, sex, heart failure etiology, left ventricular ejection fraction, diabetes and hypertension, the creatinine clearance rate remained an independent predictor of mortality.

Key words: Heart failure. Kidney failure. Creatinine. Creatinine clearance. Survival.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal (IR) es un factor importante en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca¹. Incluso se ha considerado más determinante

que otros parámetros como la fracción de eyección o la clase funcional². Para la valoración de la función renal se suelen utilizar las cifras de creatinina sérica. Sin embargo, cifras normales pueden ocultar distintos grados de IR³ cuando la función renal se determina por otros métodos, como el aclaramiento de creatinina (ACr).

En un análisis general de los pacientes atendidos en nuestra unidad de insuficiencia cardíaca, observamos que el ACr era un factor determinante de la mortalidad a los 2 años⁴. Nuestro actual objetivo fue evaluar la prevalencia de IR establecida y analizar la relación del ACr con la mortalidad a 2 años sólo en los pacientes con cifras de creatinina consideradas normales.

Correspondencia: Dr. J. Lupón.
Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: jlupon.germanstrias@gencat.net

Recibido el 1 de febrero de 2007.
Aceptado para su publicación el 15 de junio de 2007.

ABREVIATURAS

ACr: aclaramiento de creatinina.
IR: insuficiencia renal.

MÉTODOS

De los 423 pacientes admitidos en nuestra unidad de insuficiencia cardiaca entre agosto de 2001 y abril de 2004 de los que se disponía del ACr en la primera visita y se conocía su situación vital a los 2 años de seguimiento, se seleccionó a aquellos con cifras iniciales de creatinina sérica consideradas como normales ($< 1,3$ mg/dl en varones y $< 1,1$ mg/dl en mujeres)³. El grupo de estudio quedó constituido por 235 pacientes. Se utilizó el ACr estimado mediante la fórmula de Cockcroft⁵: $[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} / [72 \times \text{concentración plasmática de creatinina (mg/dl)}]$ ajustada por el sexo ($\times 0,85$ en mujeres). Aunque es una medida indirecta del filtrado glomerular, la fórmula de Cockcroft está recomendada en las guías clínicas para la clasificación de la enfermedad renal crónica (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Chronic Kidney Disease Clasification [K/DOQI CKD])^{6,7}.

Se consideró IR establecida un ACr < 60 ml/min. Los pacientes sin IR establecida fueron divididos después en 2 subgrupos en función de su ACr: ≥ 90 ml/min y 89-60 ml/min (grupos 1 y 2 de la clasificación de la National Kidney Foundation).

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS® 11.0 para Windows. Para testar dife-

rencias entre las variables, se utilizaron la prueba de la χ^2 para las variables categóricas y la de la t de Student o la de Kruskal-Wallis para las variables continuas, en función de si tenían o no distribución normal. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se obtuvieron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y para identificar factores asociados de forma independiente a la mortalidad se realizó un análisis de regresión múltiple de Cox, en el que se introdujeron, además del ACr (como variable continua y posteriormente como variable agrupada en los 3 subgrupos), la edad, el sexo, la etiología de la insuficiencia cardiaca, la clase funcional de la New York Heart Association, la fracción de eyección y la presencia de diabetes e hipertensión. Para estos análisis se ha utilizado la determinación de ACr en la primera visita, sin tener en consideración los cambios evolutivos durante el seguimiento.

El estudio se ha realizado cumpliendo la ley de protección de datos personales, de acuerdo con las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

Las características demográficas de los 235 pacientes analizados se muestran en la tabla 1. Los datos se han dividido en función de la presencia o no de IR establecida por las cifras de ACr. La prevalencia de IR establecida fue del 24,2%. La mortalidad a los 2 años de seguimiento fue del 16,1%, significativamente superior (35,1%) en los pacientes con IR establecida que

TABLA 1. Características demográficas y clínicas

	Total (n = 235)	ACr < 60 ml/min (n = 57)	ACr $\geq$ 60 ml/min (n = 178)	p
Varones	185 (78,7%)	34 (59,6%)	151 (84,8%)	$< 0,001$
Edad (años), media $\pm$ DE	62,9 $\pm$ 11,4	73,5 $\pm$ 6,3	59,6 $\pm$ 10,6	$< 0,001$
Etiología				0,004
Cardiopatía isquémica	133 (56,6%)	27 (47,4%)	106 (59,6%)	
Miocardopatía dilatada	29 (12,3%)	10 (17,5%)	19 (10,7%)	
Cardiopatía hipertensiva	17 (7,2%)	6 (10,5%)	11 (6,2%)	
Miocardopatía alcohólica	20 (8,5%)	0 (0%)	20 (11,2%)	
Miocardopatía por adriamicina	2 (0,9%)	1 (1,8%)	1 (0,6%)	
Enfermedad valvular	19 (8,1%)	8 (14%)	11 (6,2%)	
Otras	15 (6,4%)	5 (8,8%)	10 (5,6%)	
Evolución de la insuficiencia cardiaca (meses), mediana	20	20	20,5	0,36
Clase funcional de la NYHA				0,003
I	14 (6%)	2 (3,5%)	12 (6,7%)	
II	124 (52,7%)	22 (38,6%)	102 (57,3%)	
III	89 (37,9%)	29 (50,9%)	64 (37,7%)	
IV	8 (3,4%)	4 (7%)	4 (2,2%)	
FEVI (%), media $\pm$ DE	32,3% $\pm$ 12,1	33,8% $\pm$ 14,2	31,8% $\pm$ 11,4	0,57
Diabetes	85 (36,2%)	26 (45,6%)	59 (33,1%)	0,08
Hipertensión	108 (46%)	32 (56,1%)	76 (42,7%)	0,07

ACr: aclaramiento de creatinina; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association.

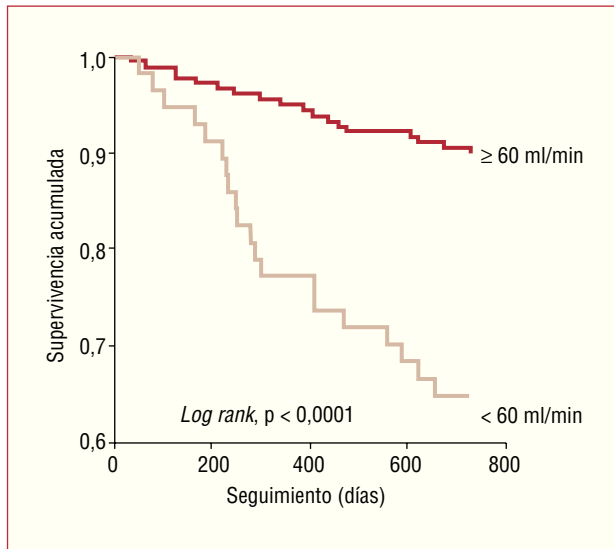


Fig. 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la presencia de insuficiencia renal.

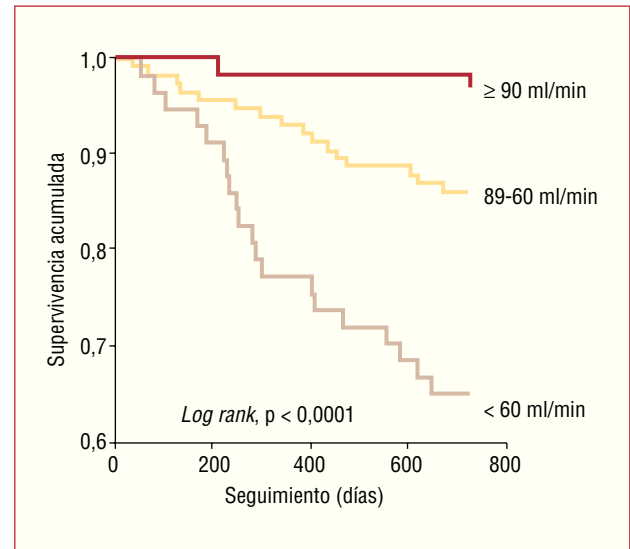


Fig. 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función del aclaramiento de creatinina (ACr) ≥ 90 ml/min, 89-60 ml/min y < 60 ml/min.

en los pacientes sin IR establecida (10,1%) ($p < 0,001$). El ACr mostró una relación estadísticamente significativa con la mortalidad a 2 años (pacientes vivos, $82,5 \pm 36,4$ ml/min; pacientes fallecidos, $58,8 \pm 22,9$ ml/min; $p < 0,001$). En cambio, las cifras de creatinina fueron muy similares en ambos grupos: pacientes vivos, $1,05 \pm 0,15$ mg/dl; pacientes fallecidos, $1,04 \pm 0,15$ mg/dl ($p = 0,97$).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la presencia o no de IR establecida eran clara y precozmente divergentes (fig. 1). Al dividir a los pacientes sin IR establecida en dos subgrupos en función de su ACr, 63 (26,8%) pacientes tenían ACr ≥ 90 ml/min y 115 (49%) tenían ACr 89-60 ml/min. A los 2 años de seguimiento, la mortalidad fue del 3,2 y el 13,9%, respectivamente ($p = 0,02$). En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de estos dos subgrupos, junto a la de los pacientes con IR establecida.

En el análisis de regresión múltiple de Cox el ACr, considerado como variable continua, permaneció

como factor pronóstico independiente (tabla 2). Al repetir el análisis utilizando el ACr en función de los tres subgrupos y no como variable continua, la *hazard ratio* fue 2,1 (1,2-4,1); $p = 0,01$.

DISCUSIÓN

La relación entre la IR y la insuficiencia cardiaca es compleja. La disfunción renal en la insuficiencia cardiaca puede ser consecuencia de las alteraciones de ésta, aunque también la IR puede ser causa de insuficiencia cardiaca. La coexistencia de factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular generalizada pueden causar afección orgánica primaria de ambos órganos. Esta interrelación entre la insuficiencia cardiaca y la IR se considera que es recíproca y bidireccional, e incluso se ha propuesto el término de insuficiencia cardiorrenal para definir el fallo combinado de ambos órganos⁸.

La prevalencia de IR depende de los criterios que se utilicen para su definición. En los pacientes con insuficiencia cardiaca oscila según las series, y supera en general el 40% cuando se analiza mediante el ACr⁹⁻¹¹. Como ya demostraron Fernández-Fresnedo et al³, las cifras de creatinina consideradas como normales pueden ocultar una población de pacientes con IR establecida. De hecho, para que la IR sea evidente con los valores séricos de creatinina, es necesaria una reducción del filtrado glomerular cercana al 60%¹². En nuestra serie, en pacientes con cifras de creatinina normales, la prevalencia de IR establecida, considerada como ACr < 60 ml/min, fue del 24,2% y conllevó un pronóstico mucho peor a 2 años de seguimiento. Incluso los pacientes con ACr ligeramente disminuidos (grupo 2 de la clasificación de la National Kidney Foundation) mostraron una mayor mortalidad que aquellos con ACr normales,

TABLA 2. Análisis de regresión múltiple de Cox

	HR _{Cox}	IC del 95%	p
Edad	1,02	0,97-1,07	0,39
Sexo	1,19	0,57-2,46	0,64
Etiología	1,14	0,97-1,33	0,09
Clase NYHA	2,06	1,25-3,40	0,004
FEVI	0,98	0,96-1,01	0,26
Diabetes	1,57	0,79-3,12	0,19
Hipertensión	0,79	0,39-1,57	0,50
ACr	0,97	0,95-0,99	0,03

ACr: aclaramiento de creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

a diferencia de lo observado en el estudio DIG¹³, donde la mortalidad fue bastante similar en pacientes con ACr de 86-64 ml/min y en aquellos con ACr > 86 ml/min (el 18 y el 21%). Sin embargo, en nuestra serie las cifras de creatinina fueron muy similares en los pacientes vivos y en aquellos que fallecieron.

En la población estudiada es evidente que los pacientes con IR establecida presentan un perfil clínico muy distinto del de aquellos sin ella, tal como queda reflejado en la tabla 1. Sin embargo el ACr mantuvo su relación estadísticamente significativa con la mortalidad a 2 años en el análisis de regresión de Cox, en el que se incluyeron dichos parámetros clínicos diferenciales.

Queda claramente reflejada en nuestro estudio la utilidad pronóstica del ACr en pacientes con cifras de creatinina normales. Para estratificar correctamente el pronóstico estaría justificado realizar, dentro de la valoración cardiológica inicial de los pacientes con insuficiencia cardiaca, el análisis de la función renal mediante el ACr.

Como limitación del estudio, debemos señalar que el cálculo del ACr mediante la fórmula de Cockcroft es una medida indirecta. Como todas las fórmulas utilizadas, se ajusta mejor a ACr bajos. Para analizar de forma más exacta los ACr ≥ 60 ml/min, se precisa el filtrado glomerular isotópico. Aunque existen otras fórmulas para la estimación del ACr, la fórmula de Cockcroft está aceptada en las guías internacionales con nivel de evidencia A.

Como conclusión, encontramos en nuestra series que la valoración de la función renal con el ACr estimado mediante la fórmula de Cockcroft demostró tener un importante valor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca y cifras de creatinina sérica normales. Incluso alteraciones ligeras del ACr han mostrado significación pronóstica respecto a valores de ACr normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith GL, Leichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987-96.
2. De Santo NG, Cirillo M, Perna A, Pollastro RM, Frangiosa A, Di Stazio E, et al. The kidney in heart failure. *Semin Nephrol*. 2005;25:404-7.
3. Fernández-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñero C, Herraiz I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal "oculta" por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*. 2002;22:144-51.
4. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Díez C, Altimir S, et al. Creatinine clearance calculated by Cockcroft's formula: a highly predictive prognostic factor for two years mortality in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2006;27 (Abstract Suppl):54.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
6. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines to define chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
7. NKF Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
8. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:87-90.
9. Gregorian-Shamagian L, Varela-Román A, Pedreira-Pérez M, Gómez-Otero I, Virgós-Lamela A, González-Juanatey JR. 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. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:99-108.
10. De Silva R, Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J*. 2006;27:569-81.
11. 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.
12. Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function-glomerular function. *N Engl J Med* 1971;285:385-9.
13. 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.