

Artículo original

Función renal en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; análisis de su evolución e implicancia pronóstica. Seguimiento a 4 años en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca

Renal function in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction; analysis of its evolution and forecast implications. A 4 year follow up in a Multidisciplinary Unit of Heart Failure

Função renal em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; análise de sua evolução e implicações prognósticas. Acompanhamento de até 4 anos em uma Unidade Multidisciplinar de Insuficiência Cardíaca

Santiago Acle

Internista. Nefrólogo. Médico Asistencial de la UMIC

Gabriela Ormaechea

Profesora Clínica Médica A. Coordinadora de la UMIC.

Pablo Álvarez

Prof. Agregado Clínica Médica A. Coordinador de la UMIC.

Liliana Gadola

Prof. Agregada Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.

Oscar Noboa

Profesor del Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.

Grupo UMIC

Sebastián Albistur, Flavia Álvarez, Rodrigo Andrade, Lía Carlevaro, Cristina Chamorro, Lucía Florio, Diego Freire, Andreina Gómez, Leonardo Oliva, Gabriel Parma, Verónica Pérez, Camila Ramos, Leticia Rojas, Gabriela Silvera, Victoria Trelles, Jacqueline Zeballos. Médicos Asistenciales de la UMIC.

Resumen: Introducción:El deterioro de la función renal está asociado a un aumento de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). El objetivo de este estudio fue evaluar si la progresión de la enfermedad renal en pacientes estables portadores de IC con fracción de eyección reducida (ICFER) y enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a eventos cardiovasculares (ECV), hospitalización por IC y muerte. Metodología: Estudio de cohorte de seguimiento a 4 años, con análisis en dos etapas: tiempo 1 (inicio del estudio); y tiempo 2 (fin del estudio o muerte). Se definió ICFER estable como IC con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<40% sin elementos de descompensación. Se definió ERC con la presencia de un filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73 y ERC estable en ausencia de fracaso renal agudo. Resultados: Se incluyeron 94 pacientes con media de seguimiento de 37,2 meses; la edad media fue 69,5 años, 71.3% de sexo masculino. La cardiomiopatía era isquémica en 48% y la nefropatía vascular fue la predominante (62%). Se diagnosticó síndrome cardio-renal tipo 2 en 76 (81%) pacientes. Se evidenció descenso significativo del FGe entre los tiempos de análisis (tiempo 1: 45 ± 10 ml/min.; tiempo 2: 38 ± 15 ml/min.; p < 0,001) y 50% de los pacientes tuvieron peoría del estadio de ERC (p = 0,027). Se halló asociación entre progresión de la ERC con mayor frecuencia de ECV (P=0,002), ingresos por IC (OR 3,3;IC95% 1,9-11,2; p = 0.044) y muerte cardiovascular (OR 10,9;IC95% 2,9-40,1; p < 0.001). Conclusiones:La progresión de la ERC en pacientes con ICFER ambulatorios se asocia a un peor pronóstico en términos de mortalidad cardiovascular, ingresos por IC y ECV.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, fracción de eyección reducida, enfermedad renal crónica, síndrome cardio-renal.

Abstract: Introduction: Deterioration of renal function is associated with increased mortality in patients with heart failure (HF). The objective of the present study was to assess whether the progression of kidney disease is associated with the appearance of cardiovascular events (CVE), hospitalization for HF and death in a cohort of stable outpatients with chronic kidney disease (CKD) and Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).Methodology: A 4 years follow-up cohort study, with a two stage analysis: time 1 (start of the study); and time 2 (end of study or

death). Stable HFrEF was defined as HF with an ejection fraction of the left ventricle (LVEF) $<40\%$ without elements of decompensation. An estimated glomerular filtration less than $60 \text{ ml / min / } 1.73$ was used as diagnostic criterion for CKD and stable CKD in the absence of acute renal failure. Results: A total of 94 patients were included with a follow up mean of 37.2 months; the mean age was $69.5 \text{ years } \pm 9 \text{ years}$, 71.3% were male. Cardiomyopathy was ischemic in 48% and vascular nephropathy was predominant (62%). Cardio-renal syndrome type 2 was diagnosed in 76 (81%) patients. There was a significant decrease in eGFR between the time of analysis (time 1: $45 \pm 10 \text{ ml/min}$, time 2: $38 \pm 15 \text{ ml/min}$, $p < 0.001$) and 50% of patients worsened their stage of CKD ($p = 0.027$). An association was found between progression of CKD with a higher frequency of CVD ($P = 0.002$), hospitalization for HF (OR 3.3, 95% CI 1.9-11.2, $p = 0.044$) and cardiovascular death (OR 10.9, 95% CI 2.9-40.1, $p < 0.001$). Conclusions: The progression of CKD is associated with a worse prognosis in not hospitalized HF patients in terms of cardiovascular mortality, admissions for HF and CVE.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, chronic renal disease, cardio-renal syndrome.

Resumo: Introdução: A deterioração da função renal está associada ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). O objectivo deste estudo foi avaliar se a progressão da doença renal em pacientes com IC estáveis com fracção de ejeção reduzida (ICFER) e doença renal crónica (IRC) está associada com eventos cardiovasculares (DCV), HF hospitalização e morte. Metodologia: Estudo de coorte de acompanhamento aos 4 anos, com análise em duas etapas: tempo 1 (início do estudo); e tempo 2 (fim do estudo ou morte). O rEFVE estável foi definido como IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $<40\%$ sem elementos de descompensação. DRC foi definida na presença de uma taxa de filtração glomerular estimada (EGFR) $<60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ CEI}$ e estável na ausência de insuficiência renal aguda. Resultados: Foram incluídos 94 pacientes com seguimento médio de 37,2 meses; a idade média foi de 69,5 anos, 71,3% do sexo masculino. A cardiomiopatia era isquêmica em 48% e a nefropatia vascular era predominante (62%). Síndrome Cardio-renal tipo 2 foi diagnosticada em 76 (81%) pacientes. diminuição significativa da taxa de filtração glomerular entre os tempos de verificação ($45 \pm 10 \text{ ml / min}$; cerca de 2 cerca de $1 38 \pm 15 \text{ ml / min}$; $p < 0,001$) foi evidenciado e 50% dos pacientes tiveram a fase de Peoria DRC ($p = 0,027$). e morte cardiovascular (OU 10,9 associação entre a progressão DRC de DCV com maior frequência ($P = 0,002$), o rendimento de IC (OR 3.3, 95 % CI 1.9-11.2 $p = 0,044$), verificou-se IC 95% 2,9-40,1, $p < 0,001$). Conclusões: A progressão da DRC em pacientes com HFrR ambulatorial está associada a um pior prognóstico em termos de mortalidade cardiovascular, IC e DCV

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, fração de ejeção reduzida, doença renal crônica, síndrome cardiorrenal.

Recibido: 01/06/2018 - **Aceptado:** 20/08/2018

Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.
Correspondencia: **E-mail:** santiagoacle@gmail.com

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) crónica presenta una incidencia y prevalencia en aumento vinculado al progresivo envejecimiento de la población y la mayor sobrevivencia en distintas cardiopatías^(1,2). A pesar de los avances en su tratamiento, presenta elevados índices de reingreso hospitalario y una tasa de mortalidad global a los 8 años próxima al 80%⁽³⁾.

La enfermedad renal crónica (ERC) ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial y se espera que su incidencia aumente en las próximas décadas con el consecuente impacto en la morbimortalidad y el costo para los sistemas de salud^(4,5,6).

Varios estudios han demostrado un riesgo aumentado de muerte cardiovascular en pacientes con un filtrado glomerular estimado (FGe) <60 ml/min/1.73 m² y/o presencia de albuminuria^(7,8).

Estos pacientes tienen más riesgo de presentar eventos cardiovasculares (ECV) y muerte cardiovascular que de requerir tratamiento sustitutivo renal (TSR) en forma crónica⁽⁹⁾.

El síndrome cardio-renal (SCR) es un desorden fisiopatológico del corazón y del riñón en que la disfunción aguda o crónica de un órgano induce la disfunción del otro^(10,11).

Aproximadamente el 25% de los pacientes con ERC tienen diagnóstico de IC, valor que aumenta hasta un 64% en los que reciben TSR en forma crónica^(12,13). La disfunción renal tiene una prevalencia entre un 30% y 50% en los pacientes con IC⁽¹⁴⁾.

Este estudio tiene por objetivos evaluar la evolución de la función renal de una cohorte de pacientes perteneciente a una unidad especializada en ICFer que presentaban ERC estable y determinar si la progresión de la ERC se asocia a ECV, hospitalización por IC o muerte.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte de pacientes ambulatorios con ICFer y ERC estables asistidos en la unidad multidisciplinaria de insuficiencia cardiaca del Hospital de Clínicas (UMIC). Se incluyeron aquellos pacientes con IC recibiendo tratamiento óptimo posible, con controles regulares entre el 1^{er} de marzo del 2011 y el 1^{er} de marzo del 2015.

Se definió ICFer estable por la presencia de FEVI <40% sin elementos clínicos de descompensación (peso seco, sin elementos de retención hidrosalina)^(3,15).

Se definió ERC en presencia de un FGe <60 ml/min/1,73. y ERC estable en ausencia de fracaso renal agudo^(6,16).

El filtrado glomerular se estimó aplicando la ecuación CKD-EPI a la creatinemia que presentaban los pacientes al inicio y al final del estudio. La creatinina en sangre se determinó por método con trazabilidad al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS).

Se excluyeron los pacientes en TSR al inicio del estudio.

La extracción de datos para el análisis se realizó en 2 tiempos. Al inicio, 1^{er} de marzo del 2011, denominado tiempo 1 (T1) y al finalizar el estudio (1^{er} de marzo del 2015) o al fallecimiento del paciente – tiempo 2 (T2).

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética del Hospital de Clínicas aprobó el protocolo del estudio, no hubo conflictos de intereses, y no se recibió financiación externa.

Se estadificó a la ERC utilizando la clasificación de las guías K/DIGO del 2012⁽⁶⁾

A efectos del análisis se consideró como cambio en la función renal la existencia de variación del FGe de más de 15 ml/min o modificación en el estadio de ERC⁽⁶⁾ y como cambio en la FEVI a una variación mayor a 10%.

Fueron definidos los ECV: infarto agudo de miocardio no fatal (IAM), ángor inestable, revascularización miocárdica (RVM), ataque cerebrovascular (ACV), arritmia e ingreso por IC descompensada.

La dosis objetivo de IECA o ARA II para IC se consideraron como una sola variable, considerando las dosis equivalentes de enalapril 20 mg/día, captopril 50 mg/día, losartan 50 mg/día y valsartan 80mg/día.

Análisis estadístico

Se presentan tablas de frecuencias para la descripción de variables cualitativas, así como medidas de resumen para las continuas. Para el estudio de diferencias entre variables continuas dentro de un mismo tiempo se utilizó test T de Student para muestras independientes, en el caso del mismo análisis entre los 2 tiempos estudiados se utilizó T de Student para muestras dependientes. Para el cálculo de diferencias estadísticas entre proporciones, se utilizó test de proporciones. En la búsqueda de asociación entre variables se utilizó test Chi cuadrado o exacto de Fisher en los casos necesarios. En los casos en que se demostró una asociación estadística entre variables se calculó como fuerza de la asociación la medida de odds ratio con su correspondiente IC al 95%. En todos los casos se fijó como umbral de significación un valor de alfa de 0,05. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 17.0

Resultados

Se incluyeron 94 pacientes con una media de seguimiento de 37,2 meses. La edad media fue de 69,5 años \pm 9 años. Casi la mitad de la población (47,9%) era portadora de cardiomiopatía isquémica, y la nefropatía predominante fue la vascular (61,7%). El 80,9% de los pacientes fueron catalogados como SCR tipo 2 (tabla1).

| Variable | Total (n = 94) | | |
|--|-------------------|-------------------------------------|-----------|
| Edad (años), media (DE) | 69,5 (9,0) | | |
| Sexo masculino,n (%) | 67 (71,3) | | |
| Factores de riesgo cardiovascular | | Tratamiento farmacológico | |
| Tabaquista,n (%) | 12 (12,8) | IECA/ARA2, n (%) | 82 (87,2) |
| Ex tabaquista, n (%) | 51 (54,3) | Betabloqueantes, n (%) | 85 (90,4) |
| HTA,n (%) | 82 (87,2) | Antialdosteronicos, n (%) | 15 (16) |
| Dislipemia,n (%) | 47 (50) | Diuréticos de asa, n (%) | 72 (76,6) |
| Diabetes,n (%) | 18 (19,1) | Diuréticos de asa >120mg/día, n (%) | 13 (13,8) |
| Hiperuricemia,n (%) | 13 (13,8%) | Antiagregantes, n (%) | 57 (60,6) |
| Obesidad,n (%) | 8 (8,5%) | Estatinas, n (%) | 74 (78,7) |
| Alcoholista / Ex alcoholista,n (%) | 29 (30,9) | Anticoagulación, n (%) | 42 (44,7) |
| Hipotiroidismo, n (%) | 18 (19,1) | Digoxina, n (%) | 21 (22,3) |
| Hipertiroidismo, n (%) | 4 (4,3) | Eritropoyetina, n (%) | 10 (10,6) |
| ECV previo,n (%) | 69 (73,4) | | |
| Cardiopatía de base | | Nefropatía de base | |
| Isquémica,n (%) | 45 (47,9) | Vascular,n (%) | 58 (61,7) |
| Hipertensiva,n (%) | 7 (7,4) | Diabética,n (%) | 2 (2,1) |
| Isquémica / Hipertensiva,n (%) | 9 (9,6) | NTIC,n (%) | 4 (4,3) |
| Valvular,n (%) | 8 (8,5) | Multifactorial 1,n (%) * | 5 (5,3) |
| Alcohólica,n (%) | 5 (5,3) | Multifactorial 2,n (%) ° | 15 (16) |
| Taquimiopatía, n (%) | 5 (5,3) | No definida,n (%) | 10 (10,6) |
| Otras,n (%) ~ | 4 (4,3) | Glomerulopatía, n (%) | 0 (0) |
| No definida,n (%) | 11(11,7) | | |
| Tipo de Síndrome cardio-renal | | | |
| SCR 2,n (%) | 76 (80,9) | | |
| SRC 4,n (%) | 6 (6,4) | | |
| SCR 5,n (%) | 1 (1,1) | | |
| SCR no definido | 11 (11,7) | | |

Tabla 1:Características basales de la población estudiada

* Multifactorial 1: nefropatía vascular y diabética. ° Multifactorial 2: nefropatía vascular y NTIC. ~ Otras: cardiopatía chagásica, tóxica e idiopática. ECV: evento cardiovascular. NTIC: nefropatía túbulo intersticial crónica. SCR: síndrome cardio-renal. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2.

Se halló un descenso significativo del FGe ($p < 0,001$) entre los dos tiempos de análisis con un delta FGe T1-T2 de $8,92 \pm 1,28$ ml/min/1,73 m²(tabla 2).

| Variable | T1 | T2 | P |
|---|-------------|-------------|---------|
| IC Clase funcional (NYHA) | | | |
| CF III-IV, n (%) | 17 (18,1) | 29 (31) | 0,02 |
| Datos de laboratorio: | | | |
| Creatininemia (mg/dl), media (DE) | 1.51 (0,4) | 1.88 (0,9) | < 0,001 |
| FGe (ml/min/1.73 m ²), media (DE) | 45 (10) | 38 (15) | < 0,001 |
| Proteinuria (g/l) media, (DE) | 0,25 (0,07) | 0.32 (0,07) | NS |
| Hemoglobina (g/dl) media (DE) | 12,6 (0,2) | 12,6 (0,2) | NS |
| Anemia, n (%) | 44 (46,8) | 44 (46,8) | NS |
| Na sérico (mEq/L), media (DE) | 138 (4,6) | 136 (5) | 0,001 |
| Hiponatremia, n (%) | 17 (18,1) | 37 (39,4) | < 0,001 |
| K sérico (mEq/L), media (DE) | 4,4 (0,6) | 4,4 (0,7) | NS |
| Ca sérico (mEq/L), media (DE) | 9,2 (1,1) | 9,1 (1,1) | NS |
| P sérico(mEq/L), , media (DE) | 3,4 (1,1) | 3,6 (1,9) | NS |
| PTH (pg/ml), media (DE) | 119 (16) | 197 (43) | NS |
| Albumina (g/dl), media (DE) | 4.0 (0,6) | 3,8 (0,8) | 0.006 |
| Datos ecocardiográficos: | | | |
| FEVI (%) media, DE | 33 (7,5) | 34 (11) | NS |
| PSAP (mmHg) media, DE | 39 (16) | 40 (19) | NS |
| HTP, n (%) | 46 (59) | 46 (59) | NS |
| PPVI (mm) media, DE | 10 (2) | 10 (2) | NS |
| HVI, n (%) | 35 (43,8) | 35 (43,8) | NS |

Tabla 2: Evolución de las variables en el tiempo

IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. CF: clase funcional. FGe: filtrado glomerular estimado. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. HTA: hipertensión arterial pulmonar. PPVI: pared posterior del ventrículo izquierdo. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo

En cuanto a la evolución de los estadios de ERC 16% (15) presentó una mejoría en el estadio de la ERC, 34% (32) se mantuvo estable y 50% (47) de los pacientes presentaron una peoría (Tablas 3 y 4).

| Variable | T1 | T2 |
|---|-----------|-----------|
| Estadio de ERC | | |
| FGe>60 ml/min/1.73 m ² , n (%) | ---- | 7 (7,4) |
| Estadio 3a, n (%) | 56 (59,6) | 25 (26,6) |
| Estadio 3b, n (%) | 30 (31,9) | 34 (36,2) |
| Estadio 4, n (%) | 8 (8,5) | 19 (20,2) |
| Estadio 5, n (%) | ---- | 9 (9,6) |
| Total, n (%) | 94 (100) | 94 (100) |

Tabla 3: Estadificación de la ERC en T1 y T2

T1: tiempo 1. T2: Tiempo 2. FGe: filtrado glomerular estimado. ERC: enfermedad renal crónica

| | | Estadio ERC Tiempo 2 | | | | | |
|----------------|------------|----------------------|------------|------------|-----------|-----------|-------|
| | | FGe>60 ml/min | Estadio 3a | Estadio 3b | Estadio 4 | Estadio 5 | Total |
| Estadio de ERC | Estadio 3a | 6 | 19 | 20 | 10 | 1 | 56 |
| | Estadio 3b | 1 | 5 | 12 | 7 | 5 | 30 |
| | Estadio 4 | 0 | 1 | 2 | 2 | 3 | 8 |
| Total | | 7 | 25 | 34 | 19 | 9 | 94 |

Tabla 4: Evolución de los estadios de ERC en el seguimiento

T1: tiempo 1. T2: Tiempo 2. FGe: filtrado glomerular estimado. ERC: enfermedad renal crónica

Progresaron a ERC estadio 5 con requerimiento de TSR en forma crónica 9 pacientes (9,6%); 5 bajo modalidad hemodiálisis y 4 a través de diálisis peritoneal. Ningún paciente recibió trasplante renal ni cardiorenal durante el seguimiento. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las proporciones en los diferentes estadios entre ambos tiempos ($p = 0,027$).

En T1 18,1% (17) de los pacientes presentaba hiponatremia ($Na < 135$ meq/l), aumentando a 39,4% (37) en T2 ($p < 0,001$).

Se evidenció asociación de mayor prevalencia de anemia ($p < 0,001$) e hiponatremia ($p < 0,01$) con la progresión de la ERC. ($p < 0,01$).

No se hallaron variaciones significativas T1-T2 en los niveles de proteinuria, potasemia, fosforemia, calcemia y PTH en sangre ni en los valores de FEVI o presión arterial pulmonar (PSAP).

Ingresaron por IC descompensada 79 pacientes (84%) (tabla 5) con un mayor riesgo de ingreso en aquellos con deterioro de la función renal (OR 3,3 [IC95%:1,9-11,2] $P = 0,044$)

| Ingresos por IC descompensada | No de pacientes (n) | % |
|-------------------------------|---------------------|--------------|
| 1 | 35 | 37.2 |
| 2 | 21 | 22.3 |
| 3 | 15 | 16.0 |
| 4 | 3 | 3.2 |
| 5 | 3 | 3.2 |
| 6 | 2 | 2.1 |
| Ninguno | 15 | 16.0 |
| TOTAL | 94 | 100.0 |

Tabla 5: Ingresos por IC descompensada en el seguimiento

IC: insuficiencia cardíaca

Sucedieron 1 o más ECV en 83 pacientes (88.3%): 2 (2.1%) IAM; 13 (13.9%) ángor inestable; 15 (16%) revascularización, 4 (4,3%) ACV y 31 (33%) arritmias. Se halló asociación entre peoría de ERC y número de ECV ($p = 0.002$). La presentación de 4 o más eventos predominó en el grupo con peoría de ERC (tabla 6).

| | | Número de ECV | | | | | | | | Total |
|------------------|---------|---------------|----|----|----|----|---|---|---|-------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| Evolución de ERC | Estable | 7 | 8 | 13 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 32 |
| | Mejoría | 2 | 4 | 6 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| | Peoría | 2 | 5 | 7 | 12 | 11 | 4 | 2 | 4 | 47 |
| Total | | 11 | 17 | 26 | 17 | 12 | 5 | 2 | 4 | 94 |

Tabla 6: ECV con relación a la evolución de la ERC

ECV: eventos cardiovasculares. ERC: enfermedad renal crónica

Hubo 32 muertes (34%) durante el seguimiento, 23 (71%) fueron por causa cardiovascular. De estos últimos 87% (20) habían empeorado su ERC (OR 10,9[IC95%:2,9-40,1] $p < 0,001$).

Por otro lado, no se estableció una asociación estadísticamente significativa entre la peoría en la ERC y el deterioro de la FEVI al final del seguimiento, $p = 0.138$

Discusión

Este es el primer estudio que analiza la evolución de la función renal en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC en el Uruguay. El mismo confirma la relación entre el empeoramiento de la función renal y la mortalidad en pacientes ambulatorios, hecho ya corroborado en poblaciones de pacientes internados por IC descompensada^(17,18)

El estudio evidenció, al igual que varios trabajos similares, un deterioro de la función renal en los pacientes con IC y ERC en un seguimiento a mediano plazo (T1: 45 ml/min; T2: 38 ml/min)^(19,20)

El 50% de nuestra cohorte sufrió una peoría en el estadio de ERC, con 9 pacientes que progresaron a una ERC con requerimiento de diálisis crónica. En un meta-análisis recientemente publicado que incluyó más de 49890 pacientes con IC, aproximadamente 25% deterioró la función renal durante el seguimiento⁽²⁰⁾.

Esta prevalencia, inferior a la evidenciada en nuestro estudio, probablemente esté vinculada a la heterogeneidad en las definiciones utilizadas para realizar el diagnóstico de peoría en el estadio de ERC.

Discordante con esto, Loffler y su equipo no encontraron evidencia de deterioro de la función renal en una población semejante en un intervalo de seguimiento similar, donde más de 2/3 de la población se mantuvo estable, 17% presentó mejoría de la

función renal, y solo 12% presentó progresión de su ERC⁽²⁰⁾.

Las diferencias entre estos resultados pueden sugerir que, aunque habitualmente coexistentes, la IC y la insuficiencia renal, son dos procesos separados, y que tener IC en sí misma no implica siempre deterioro de la función renal en pacientes ambulatorios con IC. Por otra parte, la alta prevalencia de empeoramiento de la ERC en nuestra cohorte podría estar vinculada a un manejo más agresivo de los IECA, ARAII y ARM.

En nuestro trabajo, el subgrupo de pacientes que en el seguimiento deterioró la función renal, presentó un número significativamente mayor de ECV, ingresos por IC, y mortalidad cardiovascular.

La evidencia actual no es definitiva respecto a si la progresión de la ERC es predictora de ECV, hospitalización por IC y muerte en pacientes con IC y disfunción renal. Dos meta-análisis concluyen que el deterioro de la función renal se asocia al desarrollo de ECV adversos y muerte por cualquier causa en pacientes con IC crónica e insuficiencia renal ^(20,21).

Sin embargo, el estudio de Loffler evidenció un mayor número de muertes y de ECV en aquellos pacientes sin tratamiento óptimo para su disfunción renal pero no en otras situaciones clínicas ⁽²¹⁾.

Esto podría sugerir que el tratamiento dirigido de la ERC y de sus factores de progresión podría prevenir ECV y retrasar la mortalidad en estos pacientes. Por otra parte, hay que tener en cuenta que en nuestra cohorte se evidenció una mayor prevalencia de la clase funcional (CF) III-IV en T2 (31%) con relación al T1(18,1%), ($p = 0,02$) con la implicancia reconocida de la CF en el pronóstico vital de la IC.

Al igual que en la mayoría de los trabajos de pacientes con IC y disfunción renal, no pudo establecerse una asociación estadísticamente significativa entre el deterioro de la FEVI y la peor de la ERC al final del seguimiento, lo cual refuerza el concepto de que la disfunción renal en la IC es mucho más que la simple consecuencia de una caída en el gasto cardíaco ^(14,22).

El hecho de que 9.6% ⁽⁹⁾ de la población evolucionara a una ERC avanzada con requerimiento de diálisis crónica, cifra casi 4 veces menor a la de los pacientes que fallecieron en el mismo tiempo (32 pacientes) permite suponer que los pacientes con ERC e IC tienen más riesgo de muerte que de iniciar diálisis ⁽²³⁾.

Nuestro estudio presenta limitaciones que deben ser tenidas en cuenta como el pequeño número reclutado y el hecho de no ser un seguimiento de cohorte prospectivo, pero pese a ello creemos los datos obtenidos enriquecen el conocimiento evolutivo de los pacientes de esta cohorte planteando nuevos desafíos a considerar.

Conclusiones

La progresión de la ERC en pacientes con ICFer ambulatorios se asocia a un peor pronóstico en términos de mortalidad cardiovascular, ingresos por IC y ECV. Los pacientes con ERC e ICFer tienen más riesgo de muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa que de iniciar tratamiento sustitutivo renal.

Nuestro trabajo reafirma la importancia de promover una estratificación de riesgo y pronóstica más precisa en esta población, a través del desarrollo de protocolos de seguimiento y tratamiento, con el objetivo de reducir su morbimortalidad.

Bibliografía

- 1- Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guayar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57:163-70.
- 2- Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. Am J Med 2011;124:136-143.
- 3- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- 4- Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Uruguay. Coordinación: Comisión Honoraria de Salud Renal Dres. Orlando Canzani, Nancy De Souza, Liliانا Gadola, Verónica Lamadrid, Pablo Ríos, Emma Schwedt. Laura Sola, Nelson Mazzuchi. Setiembre. 2013 http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_renal_cronica.pdf
- 5- Obrador Vera GT, coord. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica. México: Fundación Mexicana del Riñón, 2012.

- 6- KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (en línea). *Kidney int., Suppl.* 2013 (acceso 06/08/2018); 3: VIII. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
- 7- Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:73-81.
- 8- Kutznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrology* 2013; 14. 132
- 9- Wheeler D, Townend J, Landray M. Cardiovascular risk factors in predialysis patients. Baseline data from the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) study. *Kidney Int* 2003; 63 (S84): S201-S203
- 10- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31(6):703-11.
- 11- Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome. *Heart Failure Clin.* 2014; 10: 251-280.
- 12- Rubinger D. Management of refractory congestive heart failure—a nephrological challenge. *Nephrol Dial Transplant* 2005;(Suppl 7):S37-S40.
- 13- Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:163-70.
- 14- Acle S, Ormaechea G, Álvarez P. Síndrome cardio-renal-anemia en la insuficiencia cardíaca sistólica. *Arch Med Int.* 2014 Nov; 36(3): 95-100.
- 15- Ormaechea G, Álvarez P, coord; Universidad de la República. Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca. Manual práctico para el manejo del paciente con Insuficiencia Cardíaca Crónica por disfunción Sistólica. 2ªed. Montevideo: Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca, Departamento Clínico de Medicina, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, 2010.
- 16- Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Uruguay. Coordinación: Comisión Honoraria de Salud Renal Dres. Orlando Canzani, Nancy De Souza, Liliana Gadola, Verónica Lamadrid, Pablo Ríos, Emma Schwedt. Laura Sola, Nelson Mazzuchi. Setiembre. 2013 http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_renal_cronica.pdf
- 17- Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):847-54.
- 18- Ormaechea G, Pintos A, Boggia J. Prevalencia de Insuficiencia Renal en la Insuficiencia Cardíaca. XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna 2005. Libro de Abstracts del XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna; pag. 351 -53.
- 19- Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and metaanalysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
- 20- Löffler AI, Cappola TP, Fang J, Hetzel SJ, Kadlec A, Astor B et al. Effect of Renal Function on Prognosis in Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2015 Jan 1;115(1):62-8.
- 21- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
- 22- Subiza AK, Odriozola M, Ríos P, Lamadrid V, Mazzuchi N, Gadola L. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. *Rev.Urug.Cardiol.* 2016; 31(2): 5-5. 6.
- 23- Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N. Improving the Management of Chronic Kidney Disease in Uruguay: A National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract* 2010;114:c47-c59.