

ORIGINAL

Factores asociados con el empeoramiento de la función renal durante un episodio de insuficiencia cardiaca aguda y su relación con la mortalidad a corto y largo plazo: estudio EAHFE - EFRICA

Lluís Llauger¹, Javier Jacob², Luis Arturo Moreno³, Alfons Aguirre⁴, Enrique Martín-Mojarro⁵, Juan Carlos Romero-Carrete⁶, Gemma Martínez-Nadal⁷, Josep Tost⁸, Gerard Corominas-Lasalle¹, Àlex Roset², Carlos Cardozo³, Guillem Suñén-Cuquerella⁴, Brigitte Alarcón⁵, Sergio Herrera-Mateo⁶, José Carlos Ruibal², Aitor Alquézar-Arbé⁶, Víctor Gil⁷, Ruxandra Donea⁸, Marta Berenguer⁸, Pere Llorens⁹, Bernat Villanueva-Cutillas², Francisco Javier Martín-Sánchez¹⁰, Pablo Herrero¹¹, Óscar Miró⁷ (en representación del grupo ICA-SEMES*)

Objetivo. Identificar los factores asociados con el empeoramiento de la función renal (EFR) y si este se asocia a mayor mortalidad en pacientes que presentan un episodio de insuficiencia cardiaca aguda (ICA).

Método. Participaron 7 servicios de urgencias (SU) que incluyeron consecutivamente pacientes con ICA con determinación de creatinina en urgencias y a las 24-48 horas, y se identificaron aquellos con EFR (incremento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL). Entre 47 características clínicas, se identificó las asociadas a EFR. Se investigó la mortalidad por cualquier causa a 30 días (OR) y al final del seguimiento (HR), esta última global y por periodos trimestrales, que se ajustó por las diferencias entre grupos. Se analizaron subgrupos según edad, sexo, creatinina basal, tipo de ICA y grupo de riesgo.

Resultados. Se incluyeron 1.627 pacientes, 220 (13,5%) con EFR, los cuales presentaban mayor edad, presión arterial sistólica, crisis hipertensiva como precipitante, tratamiento con morfina e insuficiencia renal crónica, aunque solo esta última se asoció independientemente a EFR (OR_{ajustada} = 1,695, IC 95% = 1,264-2,273). La mortalidad a 30 días fue de 13,1% (mayor en pacientes con EFR: 20,9% vs 11,8%, OR_{ajustada} = 1,793, IC 95% = 1,207-2,664) y la mortalidad acumulada a 18 meses (tiempo medio de seguimiento 14 meses/paciente) fue del 40,0% (mayor en pacientes con EFR: HR_{ajustada} = 1,275, IC 95% = 1,018-1,598). Este incremento de riesgo fue durante el primer trimestre. El análisis de subgrupos no mostró diferencias.

Conclusión. La ICA con EFR en las primeras 48 horas posteriores a la atención en el SU se asocia a mayor mortalidad, que se concentra durante el primer trimestre.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca aguda. Insuficiencia renal. Mortalidad. Creatinina.

Worsening renal function during an episode of acute heart failure and its relation to short- and long-term mortality: associated factors in the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments—Worsening Renal Function study

Objective. To identify factors associated with worsening renal function (WRF) and explore associations with higher mortality in patients with acute heart failure (AHF).

Methods. Seven emergency departments (EDs) in the EAHFE-EFRICA study (Spanish acronym for Epidemiology of AHF in EDs — WRF in AHF) consecutively included patients with AHF and creatinine levels determined in the ED and between 24 and 48 hours later. Patients with WRF were identified by an increase in creatinine level of 0.3 mg/dL or more. Forty-seven clinical characteristics were explored to identify those associated with WRF. To analyze for 30-day all-cause mortality we calculated odds ratios (ORs). To analyze mortality at the end of follow-up and by trimester, adjusted for between-group differences, we calculated hazard ratios (HRs). The data were analyzed by subgroups according to age, sex, baseline creatinine levels, AHF type, and risk group.

Results. A total of 1627 patients were included. The subgroup of 220 (13.5%) with WRF were older, had higher systolic blood pressure, were more often treated with morphine, and had chronic renal failure; there was also a higher rate of hypertensive crisis as the trigger for AHF in patients with WRF. However, only chronic renal failure was independently associated with WRF (adjusted OR, 1.695; 95% CI, 1.264–2.273). The rate of 30-day mortality was

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Vic, Barcelona, España.

²Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital del Mar, Barcelona, España.

⁵Servicio de Urgencias, Hospital Santa Tecla, Tarragona, España.

⁶Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

⁷Área de Urgencias, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.

⁸Servicio de Urgencias, Hospital de Terrassa, Barcelona, España. (Continúa a pie de página)

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Lluís Llauger
C/ Francesc Pla "El Vigatà", 1
08500 Vic, Barcelona, España.

Correo electrónico:

llauger.doc@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 9-3-2020

Aceptado: 2-4-2020

Online: 31-8-2020

Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez

*Servicio de Urgencias, Corta Estancia y Hospitalización a Domicilio, Hospital General de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España. ¹⁰Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España. ¹¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

13.1% overall but higher in patients with WRF (20.9% vs 11.8% in patients without WRF; adjusted OR, 1.793; 95% CI, 1.207–2.664). Accumulated mortality at 18 months (average follow-up time, 14 mo/patient) was 40.0% overall but higher in patients with WRF (adjusted HR, 1.275; 95% CI, 1.018–1.598). Increased risk was greater in the first trimester. Subgroup analyses revealed no differences.

Conclusion. AHF with WRF in the first 48 hours after ED care is associated with higher mortality, especially in the first trimester after the emergency.

Keywords: Acute heart failure. Kidney failure. Mortality. Creatinine.

Introducción

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es un síndrome heterogéneo con una elevada y creciente repercusión sobre el sistema sanitario¹. El predominio de pacientes con ICA y función ventricular preservada o intermedia, relacionado con el envejecimiento poblacional, lleva asociado un aumento de la coexistencia con otras comorbilidades²⁻⁴. La disfunción renal (DR), en su interacción con la ICA, está incluida en la definición de síndrome cardiorrenal tipo 1 (SCR-1), y ha sido identificada como una de las variables de pronóstico más importantes. Sin embargo, cabe destacar que esta evidencia procede de cohortes muy heterogéneas, en las que además la definición de DR se realizó mediante criterios no estandarizados⁵⁻⁷.

El término empeoramiento de la función renal (EFR), definido como la variación absoluta en las cifras de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL respecto a los valores registrados al ingreso, es muy utilizado por estar asociado a peores resultados, sobre todo si se trata de un fenómeno no transitorio o con presencia de congestión persistente⁸⁻¹³. No obstante, también han sido descritas elevaciones transitorias de la creatinina, que acostumbra a coincidir con una correcta descongestión o con el inicio de fármacos bloqueadores neurohormonales, cuyo mecanismo fisiopatológico más plausible parece ser cambios hemodinámicos en la función glomerular y no alteraciones estructurales de los túbulos renales, por lo que su presencia no sugiere un peor pronóstico¹⁴. El empleo de otras variables de función glomerular, como la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) o la cistatina-C ha conducido a resultados con conclusiones similares¹⁵⁻¹⁷. Asimismo, se ha buscado la validación de los criterios de lesión renal aguda RIFLE, AKIN o KDIGO, para la estratificación del riesgo en el SCR-1, los cuales utilizan además el volumen urinario como variable de función tubular¹⁸. Sin embargo, el hecho de proceder de cohortes de pacientes hospitalizados con enfermedad renal crónica o pacientes críticos no ha permitido que alcanzaran una aceptación general. Tampoco existen amplios estudios del EFR en pacientes tratados en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) por ICA, de los cuales hasta un 25% no precisan hospitalización.

En consecuencia, el objetivo de este estudio fue explorar la relación entre el WRF determinado en urgencias y la aparición de eventos adversos durante un episodio de ICA, e investigar los factores que pueden ayudar a predecir su aparición.

Método

El estudio EAHFE-EFRICA (“Empeoramiento de la función renal durante un episodio de ICA”) es un análisis secundario del registro Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments (EAHFE). Este es un registro multicéntrico, multipropósito, analítico no intervencionista, con un seguimiento prospectivo, que incluye de forma consecutiva a todos los pacientes que acuden por un episodio de ICA a un SUH. Se han realizado 6 fases distintas de reclutamiento (en los años 2007, 2009, 2011, 2014, 2016 y 2018) en un total de 45 SUH españoles, con un reclutamiento final de 18.370 pacientes con ICA. Los detalles y características de estos pacientes ya han sido previamente publicados^{19,20}. Para la inclusión de los pacientes, todo caso con sospecha de ICA basada en los criterios de Framingham, fue confirmado por el investigador principal de cada centro con la determinación de péptidos natriuréticos en plasma o con la realización de una ecocardiografía durante el ingreso por ICA o en los seis meses previos, siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología²¹. El investigador principal de cada centro era el responsable de la adjudicación del diagnóstico final de cada caso. El único criterio de exclusión fue la presencia concomitante de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e ICA.

Se siguieron los principios éticos de la Declaración de Helsinki sobre investigación en humanos, y se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes para participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias como comité principal, además de los del resto de centros participantes.

Para la realización de este estudio se incluyeron los pacientes del registro EAHFE recogidos en 7 SUH (Hospital Universitari de Vic, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Clínic, Hospital del Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Hospital de Terrassa, en Barcelona, y Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, en Tarragona) durante las fases 3, 4, 5 y 6 (2011, 2014, 2016 y 2018) en quienes se determinó la creatinina en urgencias y en las primeras 48 horas de esta determinación basal. Los pacientes se dividieron en dos grupos, un grupo con EFR definido por un incremento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l), y un grupo control. Se recogieron un total de 47 variables, 2 demo-

gráficas (edad y sexo), 13 comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, valvulopatía, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia, neoplasia e insuficiencia cardiaca previa), 3 de situación basal (índice de Barthel, clase funcional New York Heart Association [NYHA] III-IV, fracción de eyección ventricular izquierda), 6 de tratamiento crónico (diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de angiotensina-II [ARA-II], betabloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona y digoxina), 6 de factores precipitantes (infección, taquiarritmia, crisis hipertensiva, anemia, transgresión farmacológica o dietética, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST), 3 en relación con los signos vitales a la llegada a urgencias (presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno por pulsioximetría), 6 de datos analíticos (hemoglobina, creatinina, sodio, potasio, troponina y NT-proBNP), 7 de tratamiento en urgencias (diurético endovenoso, nitroglicerina endovenosa, morfina, digoxina, amiodarona, inotropos o vasopresores, ventilación no invasiva), y 1 de gravedad del episodio (categoría de riesgo en la escala MEESSI).

La variable de resultado primario fue la mortalidad por cualquier causa a 30 días y al final del seguimiento. Este fue realizado mediante contacto telefónico o acceso a las historias clínicas hospitalarias y de atención primaria.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes. Las cuantitativas con la media y la desviación estándar (DE), si seguían una distribución normal, que se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, o con la mediana y el rango intercuartil (RIC), en caso contrario. El análisis de la distribución de las variables cualitativas se realizó con el test de ji-cuadrado o test exacto de Fisher según correspondiera, y el de las cuantitativas se realizó mediante el test de t de Student o la prueba U de Mann-Whitney en las variables que no seguían una distribución normal.

Para determinar los factores asociados a la presencia o no de EFR, se utilizó un modelo de regresión logística y se calcularon las *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), crudas y ajustadas por las diferencias significativas entre ambos grupos encontradas en el estudio univariable.

El valor pronóstico del EFR se evaluó desde dos perspectivas. En primer lugar, la mortalidad se analizó a los 30 días (objetivo primario) mediante regresión logística y el riesgo de los pacientes que presentaron EFR respecto a los controles se expresó como OR (IC 95%). Por otro lado, la mortalidad también se analizó al final del periodo de seguimiento (objetivo secundario) mediante regresión de Cox, y el riesgo de los pacientes con EFR se expresó como hazard ratio (HR, con IC 95%). En ambos casos, los resultados se expresaron de forma cruda y ajustada por las diferencias encontradas entre ambos grupos (EFR y control) en el

estudio univariable. Además, el análisis de la HR se realizó de manera global para todo el seguimiento y por periodos trimestrales en el primer año de seguimiento en el modelo ajustado. Para ello, las series temporales de cada trimestre se iniciaron el día cero de cada trimestre con los casos que permanecían en la serie global en ese momento y se censuraron a 90 días aquellos casos en los que el seguimiento se prolongaba más allá del día 90 de dicho trimestre. Finalmente, se completó el estudio con un análisis de subgrupos para el objetivo primario y el cálculo de la p de interacción. Las variables de segmentación fueron edad, sexo, creatinina basal, tipo de ICA y grupo de riesgo (según la escala MEESSI).

En todas las comparaciones, se aceptó que las diferencias eran estadísticamente significativas si el valor de p era inferior a 0,05, o si el IC 95% de la HR o de la OR excluía el valor 1. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 24.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, EE. UU).

Resultados

Los 7 SUH participantes en el estudio EAHFE-EFRICA reclutaron durante las fases 3, 4, 5 y 6 del registro EAHFE un total de 4.286 pacientes, y en 1.627 se disponía de una concentración sérica de creatinina basal y otra en las primeras 48 horas, así como de seguimiento clínico (Figura 1). Doscientos veinte de estos 1.627 pacientes formaron el grupo con EFR (13,5%) y 1.407 el grupo control (86,5%).

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la población total estudiada y las diferencias entre ambos grupos. El grupo EFR presentó mayor edad, presión arterial sistólica, insuficiencia renal crónica, crisis hipertensiva como precipitante de la ICA y tratamiento con morfina, pero solo la insuficiencia renal crónica se asoció de manera independiente a la presencia de EFR, con una OR ajustada = 1,695 (IC 95%: 1,264-2,273) (Tabla 2).

La mortalidad por todas las causas a 30 días fue del 13,1%. En el grupo con EFR fue superior con respecto al grupo control (20,9% vs 11,8%) con una OR = 1,967 (IC 95%: 1,368-2,828). La mortalidad ajustada a las diferencias entre grupos obtuvo una OR ajustada = 1,793 (IC 95%: 1,207-2,664).

La mortalidad acumulada a 18 meses fue del 40,0% (tiempo medio de seguimiento 14 meses/paciente) y, como se muestra en la Figura 2, fue superior en el grupo EFR [HR ajustada = 1,275 (IC 95%: 1,018-1,598)]. En la Figura 3 podemos ver como este incremento del riesgo fue mayor y alcanzó significación estadística únicamente en el primer trimestre tras la descompensación [HR ajustada = 1,494, (IC 95%: 1,125-1,958)].

En la Tabla 3 se muestran los resultados del análisis de subgrupos, donde no se encontraron diferencias en la mortalidad ajustada a 30 días en función de la edad, el sexo, el tipo de disfunción ventricular, la creatinina inicial en urgencias o la categoría de riesgo de la escala MEESSI.

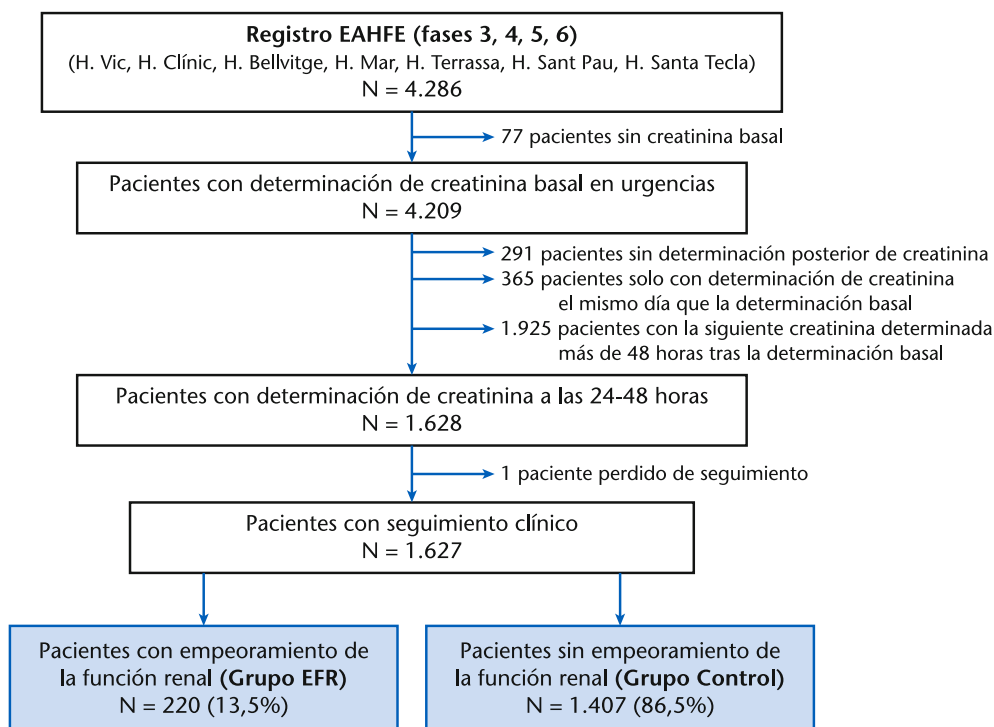


Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes.

Discusión

Los resultados del estudio EAHFE-EFRICA muestran que la presencia de EFR en los pacientes con un episodio de ICA es baja (13,5%) y menor que la publicada en otros trabajos, que la sitúan en alrededor del 23%^{8,9}. La mitad de los pacientes que experimentaron EFR tenían ya establecida una ERC y, de hecho, esta fue la única comorbilidad que, de forma independiente, se asoció a EFR. Este resultado es coherente con la mayoría de estudios publicados⁸. Por otro lado, en cuanto al papel pronóstico del EFR, este se relacionó con una menor supervivencia tanto a corto (30 días) como a largo plazo, destacando que el incremento del riesgo se concentraba en el primer trimestre tras la descompensación.

En la fisiopatología del EFR durante un episodio de ICA se han postulado diferentes mecanismos, aunque no está claramente establecido cuáles son y qué peso tienen en la aparición del EFR. La evidencia existente procede mayoritariamente de trabajos que incluyeron a pacientes hospitalizados, en los cuales el mecanismo más plausible sería la hipoperfusión renal, ya sea por la presencia de hipotensión o por un gasto cardiaco reducido, que conducirían a la activación neurohormonal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema simpático, con la consiguiente reabsorción de sodio y agua para intentar compensar el deterioro del gasto cardiaco y la perfusión renal²². En nuestra cohorte no hemos encontrado datos que confirmen a este como el mecanismo predominante, lo que sugiere la presencia de factores distintos o adicionales en los SUH. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media de los grupos fue similar y principalmente se trataba de

pacientes con FEVI preservada. La presión arterial sistólica media estaba en el rango normal, incluso los pacientes con EFR presentaron cifras más elevadas, situación que ya ha sido descrita^{8,23}, y el uso de vasopresores o inotropos no fue mayor en los pacientes con EFR. Asimismo, tampoco encontramos diferencias entre ambos grupos en el valor medio de los péptidos natriuréticos, lo que podría orientar a una mayor carga de volumen y estrés miocárdico. En consecuencia, es muy probable que este mecanismo de hipoperfusión renal tenga más importancia en los pacientes que se presentan con signos de bajo gasto cardiaco, especialmente en situación de *shock* cardiogénico, y que en el EFR de los pacientes que acuden al SUH exista la concurrencia de otros mecanismos, como son el empleo de fármacos, tanto para el tratamiento de la descompensación como de uso crónico, o la presencia de congestión venosa renal.

El uso de fármacos como los IECA, ARA-II o diuréticos puede afectar a la función renal, pero los resultados de diferentes estudios en pacientes con ICA son dispares⁸. Estos fármacos pueden producir un EFR en el momento de iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, y su aparición se asocia con peores resultados. Pero incluso así, el beneficio está demostrado, dado que en este grupo también disminuye la mortalidad por todas las causas²⁴. Esta situación es diferente en los pacientes con ICA que están recibiendo estos fármacos. En el estudio EAHFE-EFRICA, ninguno de los tratamientos crónicos de los pacientes estudiados, incluidos el uso de IECA o ARA-II y diuréticos de base, ni tampoco el tratamiento diurético en urgencias, se asoció con la aparición de un EFR, aunque el amplio

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio EAHFE-EFRICA y comparación entre los que presentan empeoramiento de la función renal y los que no la presentaron (control)

	Total N = 1.627 n (%)	Valores perdidos n (%)	EFR N = 220 n (%)	Control N = 1.407 n (%)	p
Datos demográficos					
Edad (años) [media (DE)]	79,6 (11,1)	0 (0,0)	81,2 (10,1)	79,4 (11,2)	0,023
Sexo mujer	844 (52,0)	4 (0,2)	111 (50,7)	733 (52,2)	0,675
Comorbilidades					
Hipertensión arterial	1.333 (82,5)	11 (0,7)	188 (85,5)	1.145 (82,0)	0,213
Diabetes mellitus	737 (45,6)	12 (0,7)	107 (48,9)	630 (45,1)	0,303
Dislipemia	833 (51,5)	11 (0,7)	112 (50,9)	721 (51,6)	0,839
Cardiopatía isquémica	481 (29,8)	12 (0,7)	59 (26,8)	422 (30,3)	0,301
Enfermedad renal crónica	642 (39,7)	11 (0,7)	113 (51,4)	529 (37,9)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	232 (14,4)	11 (0,7)	36 (16,4)	196 (14,0)	0,361
Fibrilación auricular	745 (46,1)	11 (0,7)	91 (41,4)	654 (46,8)	0,129
Valvulopatía	405 (25,1)	13 (0,8)	55 (25,1)	350 (25,1)	0,994
Arteriopatía periférica	213 (13,2)	12 (0,7)	27 (12,3)	186 (13,3)	0,666
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	387 (24,0)	13 (0,8)	53 (24,2)	334 (23,9)	0,934
Demencia	187 (11,6)	12 (0,7)	24 (10,9)	163 (11,7)	0,738
Neoplasia	278 (17,2)	13 (0,8)	33 (15,1)	245 (17,6)	0,363
Insuficiencia cardíaca previa	961 (60,6)	41 (2,5)	128 (60,4)	833 (60,6)	0,945
Situación basal					
Índice de Barthel (puntos) [media (DE)]	82,1 (22,6)	76 (4,7)	81,2 (21,8)	82,1 (22,7)	0,557
Clase NYHA III-IV	361 (23,1)	64 (3,9)	41 (19,2)	320 (23,7)	0,152
FEVI (%) [media (DE)]	52,2 (15,0)	471 (28,9)	52,9 (14,6)	52,1 (15,1)	0,548
Tratamiento crónico					
Diuréticos del asa	1.046 (65,3)	25 (1,5)	137 (63,1)	909 (65,6)	0,472
Diuréticos tiazídicos	263 (16,5)	32 (2,0)	38 (17,8)	225 (16,3)	0,591
IECAs o ARA-II	842 (52,8)	32 (2,0)	121 (56,5)	721 (52,0)	0,237
Betabloqueantes	736 (46,3)	37 (2,3)	104 (48,6)	632 (45,9)	0,467
Antagonistas de los receptores de aldosterona	217 (13,6)	32 (2,0)	25 (11,7)	192 (13,9)	0,378
Digoxina	168 (10,6)	43 (2,6)	19 (8,9)	149 (10,9)	0,390
Factor precipitante					
Infección	561 (35,2)	35 (2,2)	84 (38,5)	477 (34,7)	0,237
Taquiarritmia	249 (15,6)	35 (2,2)	30 (13,8)	219 (15,9)	0,411
Crisis hipertensiva	111 (7,0)	35 (2,2)	24 (11,0)	87 (6,3)	0,012
Anemia	120 (7,5)	35 (2,2)	13 (6,0)	107 (7,8)	0,343
Trasgresión farmacológica o dietética	91 (5,7)	35 (2,2)	12 (5,5)	79 (5,7)	0,885
SCASEST	83 (5,1)	6 (0,4)	12 (5,5)	71 (5,1)	0,809
Signos vitales a la llegada a urgencias					
PAS (mmHg) [media(DE)]	139,6 (28,2)	12 (0,7)	143,8 (30,3)	138,9 (27,8)	0,017
Frecuencia cardíaca (lpm) [media (DE)]	90,4 (25,5)	25 (1,5)	90,6 (24,9)	90,3 (25,6)	0,887
Saturación de oxígeno (%) [media (DE)]	93 (6,2)	20 (1,2)	92,9 (6,9)	93,1 (6,0)	0,656
Analítica					
Hemoglobina (g/L) [media (DE)]	11,7 (2,2)	8 (0,5)	11,6 (2,0)	11,7 (2,2)	0,310
Creatinina (mg/dL) [media (DE)]	1,5 (1,0)	0 (0,0)	1,5 (1,1)	1,5 (0,9)	0,316
Hiponatremia (< 135 mmol/L)	270 (16,8)	22 (1,4)	36 (16,7)	234 (16,8)	0,974
Hiperpotasemia (> 5,5 mmol/L)	110 (7,1)	68 (4,2)	19 (9,3)	91 (6,7)	0,177
Troponina elevada	502 (69,5)	905 (55,6)	65 (71,4)	437 (69,3)	0,674
NT-proBNP (pg/mL) [mediana (RIC)]	5.001 (2.394-10.482)	984 (60,5)	4.838 (1.825-10.794)	5.055 (2.491-10.465)	0,500
Tratamiento en urgencias					
Diurético endovenoso	1.555 (96,4)	14 (0,9)	216 (98,2)	1.339 (96,1)	0,128
Nitroglicerina endovenosa	412 (25,5)	14 (0,9)	54 (24,5)	358 (25,7)	0,715
Morfina	139 (8,6)	14 (0,9)	27 (12,3)	112 (8,0)	0,038
Digoxina	260 (16,1)	14 (0,9)	35 (15,9)	225 (16,2)	0,927
Amiodarona	132 (8,2)	14 (0,9)	23 (10,5)	109 (7,8)	0,186
Inotrópicos/vasopresores	57 (3,5)	15 (0,9)	10 (4,5)	47 (3,4)	0,383
Ventilación no invasiva	166 (10,3)	13 (0,8)	23 (10,5)	143 (10,3)	0,929
Gravedad del episodio					
Categoría de riesgo en la escala MEESSI		391 (24,0)			0,273
– Bajo	373 (30,2)		45 (23,3)	328 (31,0)	
– Intermedio	541 (43,8)		81 (45,5)	460 (43,1)	
– Alto/Muy alto	322 (26,1)		58 (29,2)	270 (25,5)	

EFR: empeoramiento de la función renal; NYHA: New York Heart Association; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina-II. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; PAS: presión arterial sistólica.

Los valores de p en negrita destacan aquellas diferencias que se consideraron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 2. Factores asociados a empeoramiento de la función renal durante las primeras 24-48 horas de tratamiento en urgencias por una insuficiencia cardíaca aguda

	Odds ratio cruda (IC 95%)	p	Odds ratio ajustada (IC 95%)	p
Edad (en años)	1,016 (1,002-1,030)	0,023	1,014 (0,999-1,028)	0,065
Enfermedad renal crónica (creatinina > 2 mg/dL)	1,731 (1,301-2,303)	< 0,001	1,695 (1,264-2,273)	< 0,001
Crisis hipertensiva como factor precipitante	1,830 (1,136-2,947)	0,013	1,473 (0,849-2,553)	0,168
Presión arterial sistólica (en mmHg)	1,006 (1,001-1,011)	0,017	1,004 (0,998-1,009)	0,214
Tratamiento con morfina en urgencias	1,600 (1,024-2,501)	0,039	1,543 (0,976-2,441)	0,064

Los valores de p en negrita destacan aquellas diferencias que se consideraron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

uso de diuréticos en ambos grupos, superior al 95% de los casos, pudo haber impedido detectar diferencias significativas. Creemos que nuestro trabajo sustenta que el clínico debe ser cauto y evitar en la medida de lo posible suspender estos tratamientos en base a la creencia de que son la causa del EFR, lo que puede tener repercusión en el pronóstico.

Cabría pensar que la creatinina a la llegada a urgencias sería mayor en los pacientes que desarrollaran EFR, pero no ha sido así. En estudios previos, esta circunstancia tampoco ha estado presente y los porcentajes de EFR han sido similares, independientemente de la concentración de creatinina basal^{8,9,25}. En nuestro estudio, al igual que en la mayoría de los publicados, lo que sí está presente, como variable predictora de EFR, es la presencia de ERC. De hecho, ha sido la única variable asociada a EFR. En un metanálisis que analizó los datos de 30 estudios, en 28 de ellos, la ERC se asoció a la aparición de EFR, y en 15 de ellos esta asociación persistía después del ajuste por los factores de confusión⁸. Hay que señalar que la definición de EFR la hemos basado en un incremento absoluto de la cifra de creatinina ($\geq 0,3$ mg/dl o $26,5$ μ mol/l). Esto implica, indirectamente, que incrementos absolutos de los valores de creatinina sérica similares, tienen mayor repercusión sobre la TFGe en los pacientes con TFGe más baja con respecto a los que tienen una TFGe más alta. Sin embargo, como hemos comentado anteriormente, las cifras basales de creatinina no han sido predictoras de EFR, ni cuando se han analizado los

resultados en el subgrupo de pacientes con creatinina inicial > 1,3 mg/dl.

El resultado de una mayor mortalidad, a corto y largo plazo, en los pacientes con EFR del estudio EAHFE-EFRICA ha sido coherente con el resto de estudios publicados, independientemente del punto de corte utilizado para definir EFR. Queremos destacar que en nuestro estudio esta relación directa con un peor pronóstico fue significativa tanto para la mortalidad a los 30 días como durante el primer trimestre de seguimiento. Es controvertido si un aumento de la creatinina de 0,3 mg/dl ($26,5$ μ mol/l) es el adecuado para valorar el EFR. Sin embargo, esta cifra es la que ha sido recogida en la mayoría de los estudios publicados, y cuando se han utilizado otros valores mayores a este, también se ha encontrado esta asociación⁸.

Las implicaciones clínicas derivadas de los hallazgos de nuestro estudio son claras para los médicos de urgencias. Un elevado porcentaje de pacientes son dados de alta de manera directa, sin precisar hospitalización. Conociendo el hecho que la ERC se asocia a la aparición de EFR, en estos pacientes debería hacerse un control analítico antes del alta, dentro de las primeras 48 horas, dado que si presenta un EFR ($\geq 0,3$ mg/dl) su pronóstico es peor. En este sentido está claro que la estratificación del riesgo con escalas predictivas y que la disponibilidad de áreas de observación en los SUH y de recursos asistenciales alternativos a la hospitalización convencional tales como las unidades de corta estancia juegan un papel importante en la toma de decisiones en estos pacientes²⁶⁻³¹.

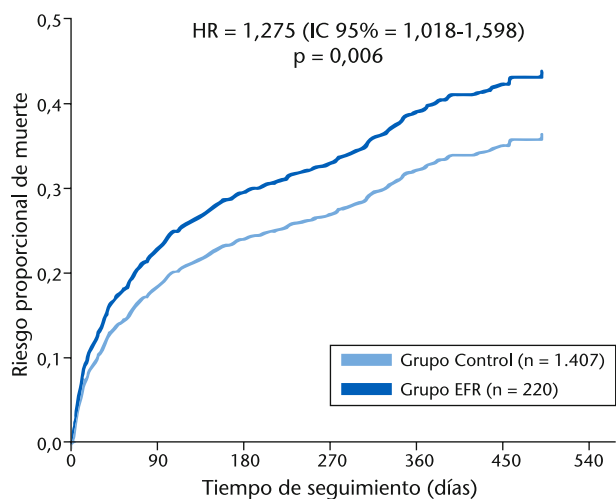


Figura 2. Curvas de riesgo proporcional ajustado de muerte por cualquier causa para los pacientes con y sin empeoramiento de la función renal (EFR).

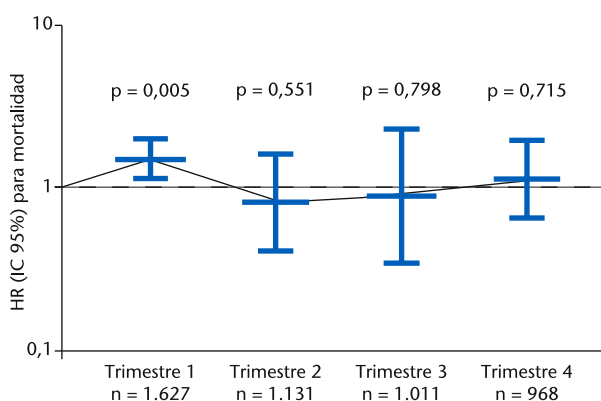


Figura 3. Análisis detallado por trimestres del riesgo de fallecer para el grupo de pacientes con empeoramiento de la función renal respecto al grupo control durante el primer año tras el episodio de insuficiencia cardíaca aguda.

Tabla 3. Análisis estratificado de la mortalidad ajustada a 30 días en los pacientes que presentan empeoramiento de la función renal durante las primeras 24-48 horas de tratamiento en urgencias por una insuficiencia cardiaca aguda

	Odds ratio ajustada (IC 95%)	p	p (int.)
Edad			0,880
< 80 años	1,264 (0,807-1,980)	0,306	
≥ 80 años	1,268 (0,976-1,648)	0,076	
Sexo			0,172
Mujer	1,455 (1,065-1,987)	0,018	
Hombre	1,024 (0,731-1,432)	0,892	
Disfunción sistólica (FEVI < 40%)			0,614
No	1,369 (1,019-1,839)	0,037	
Sí	1,011 (0,501-2,040)	0,976	
Creatinina inicial			0,871
≤ 1,3 mg/dL	1,310 (0,926-1,854)	0,128	
> 1,3 mg/dL	1,282 (0,948-1,735)	0,107	
Categoría de riesgo (MEESSI score)			0,437
Bajo	1,488 (0,782-2,832)	0,226	
Incrementado (intermedio/alto/ muy alto)	1,303 (0,990-1,709)	0,059	

Los valores de p en negrita destacan aquellas diferencias que se consideraron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se expresa el valor de p de la interacción como p (int.).

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El presente estudio presenta varias limitaciones a considerar. No dispone de datos relacionados con las dosis de fármacos del tratamiento de base, ni del administrado en urgencias, por lo que un efecto sobre la aparición de un EFR derivado de terapias agresivas no ha podido ser valorado. Tampoco hemos analizado la evolución de la función renal después del EFR, es decir, no sabemos si un retorno al valor basal de creatinina o la persistencia del EFR tiene impacto en los datos evolutivos a largo plazo. Sin embargo, el mensaje para la valoración del paciente en urgencias está claro, dado que la sola presencia de EFR en las primeras 48 horas ya se asocia a peores resultados. Cabe considerar como más importante el delta (incremento) de creatinina que la propia creatinina basal *per se*, puesto que la influencia deletérea del EFR se observa independientemente de la creatinina basal de partida. En relación al tiempo, se ha realizado una valoración del EFR en las primeras 48 horas, y por lo tanto no se ha considerado el EFR más allá de este tiempo, aunque sabemos por estudios previos que en la mayoría de los casos, el EFR ocurre dentro de este intervalo de tiempo⁸. Finalmente, otra limitación está relacionada con la heterogeneidad en los recursos disponibles al alta de los SUH participantes, que puede tener un impacto derivado de un mayor seguimiento a corto plazo en determinados pacientes, y que probablemente incluye aquellos que presentan un EFR.

Como conclusión, podemos decir que la presencia de EFR durante las primeras 48 horas, en los pacientes con ICA que consultan en los SUH se asocia a una mayor mortalidad, y que este incremento de riesgo se concentra durante el primer trimestre. La ERC es la única variable predictiva asociada a la aparición de EFR. Podemos recomendar que los médicos de urgencias

deben realizar un control de creatinina durante las primeras 48 horas para valorar la aparición de EFR, especialmente en los que padecen ERC, y que deberían ser prudentes en las altas de los pacientes en los que se ha documentado este incremento de creatinina.

Conflicto de intereses: Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias como comité principal, además de los del resto de centros participantes.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Agradecimientos: Este trabajo fue posible en parte gracias a las ayudas del Instituto de Salud Carlos III con fondos del Ministerio de Sanidad y FEDER (PI15/01019, PI18/00773), La Marató de TV3 (2015/2510) y la Generalitat de Cataluña para grupos de investigación consolidados (GRC 2009/1385, 2014/0313, 2017/1424).

Adenda

Investigadores del grupo ICA-SEMES: Marta Fuentes, Cristina Gil (Hospital Universitario de Salamanca), Héctor Alonso, Enrique Pérez-Llantada (Hospital Marqués de Valdecilla de Santander), Francisco Javier Martín-Sánchez, Guillermo Llopis García, Mar Suárez Cadenas (Hospital Clínico San Carlos de Madrid), Oscar Miró, Víctor Gil, Rosa Escoda, Sira Aguiló, Carolina Sánchez (Hospital Clínic de Barcelona), María José Pérez-Durá, Eva Salvo (Hospital Politènic La Fe de Valencia), José Pavón (Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria), Antonio Novoa (Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria), José Manuel Torres (Hospital Reina Sofía de Córdoba), María Luisa López-Grima, Amparo Valero, María Ángeles Juan (Hospital Dr. Peset de Valencia), Alfonso Aguirre, María Angels Pedragosa, Silvia Mínguez Masó (Hospital del Mar de Barcelona), María Isabel Alonso, Francisco Ruiz (Hospital de Valme de Sevilla), José Miguel Franco (Hospital Miguel Servet de Zaragoza), Ana Belén Mecina (Hospital de Alcorcón de Madrid), Josep Tost, Marta Berenguer, Ruxandra Donea (Consorci Sanitari de Terrassa), Susana Sánchez Ramón, Virginia Carbajosa Rodríguez (Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid), Pascual Piñera, José Andrés Sánchez Nicolás (Hospital Reina Sofía de Murcia), Raquel Torres Garate (Hospital Severo Ochoa de Madrid), Aitor Alquézar-Arbé, Miguel Alberto Rizzi, Sergio Herrera (Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona), Javier Jacob, Alex Roset, Irene Cabello, Antonio Haro (Hospital Universitari de Bellvitge de Barcelona), Fernando Richard, José María Álvarez Pérez, María Pilar López Díez (Hospital Universitario de Burgos), Pablo Herrero Puente, Joaquín Vázquez Álvarez, Belén Prieto García, María García García, Marta Sánchez González (Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo), Pere Llorens, Patricia Javaloyes, Víctor Marquina, Inmaculada Jiménez, Néstor Hernández, Benjamín Brouzet, Begoña Espinosa, Adriana Gil (Hospital General de Alicante), Juan Antonio Andueza (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid), Rodolfo Romero (Hospital Universitario de Getafe de Madrid), Martín Ruiz, Roberto Calvache (Hospital de Henares de Madrid), María Teresa Lorca Serralta, Luis Ernesto Calderón Jave (Hospital del Tajo de Madrid), Beatriz Amores Arriaga, Beatriz Sierra Bergua (Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza), Enrique Martín Mojarro, Brigitte Silvana Alarcón Jiménez (Hospital Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona), Lisette Travería Bécquer, Guillermo Burillo (Hospital Universitario de Canarias de Tenerife), Lluís Llauger García, Gerard Corominas LaSalle (Hospital Universitari de Vic de Barcelona), Carmen Agüera Urbano, Ana Belén García Soto, Elisa Delgado Padiál (Hospital Costa del Sol de Marbella de Málaga), Ester Soy Ferrer, María Adroher Muñoz (Hospital Josep Trueta de Girona), José Manuel Garrido (Hospital Virgen Macarena de Sevilla), Francisco Javier Lucas-Imbernón (Hospital General Universitario de Albacete), Rut Gaya (Hospital Juan XXIII de Tarragona), Carlos Bibiano, María Mir, Beatriz Rodríguez (Hospital Infanta Leonor de Madrid), José Luis Carballo (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense), Esther Rodríguez-Adrada, Belén Rodríguez Miranda, Monika Vicente Martín (Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles de Madrid), Pere Coma Casanova, Joan Espinach Alvarós (Hospital San Joan de Deu de Martorell, Barcelona).

Bibliografía

- 1 Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:245-8.
- 2 Miró Ó, Javaloyes P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Comparative Analysis of Short-Term Outcomes of Patients With Heart Failure With a Mid-Range Ejection Fraction After Acute Decompensation. *Am J Cardiol.* 2019;123:84-92.
- 3 Formiga F, Chivite D. Insuficiencia cardiaca aguda: básico conocer al paciente. *Emergencias.* 2018;30:145-6.
- 4 Martín-Sánchez FJ, Rodríguez-Adrada E, Vidan MT, Díez Villanueva P, Llopis García G, González Del Castillo J, et al. Impacto de las variables geriátricas en la mortalidad a 30 días de los ancianos atendidos por insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias.* 2018;30:149-55.
- 5 Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25:382-90.
- 6 Llauger L, Jacob J, Miró Ó. Renal function and acute heart failure outcome. Función renal y pronóstico de los episodios de insuficiencia cardiaca aguda. *Med Clin (Barc).* 2018;151:281-90.
- 7 Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404-13.
- 8 Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455-69.
- 9 Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:61-7.
- 10 Berra G, Garin N, Stirnemann J, Jannot A-S, Martin P-Y, Perrier A, et al. Outcome in acute heart failure: Prognostic value of acute kidney injury and worsening renal function. *J Card Fail.* 2015;21:382-90.
- 11 Ueda T, Kawakami R, Sugawara Y, Okada S, Nishida T, Onoue K, et al. Worsening of renal function during 1 year after hospital discharge is a strong and independent predictor of all-cause mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001174.
- 12 Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, Hijazi M, Kaplan M, Makhoul BF, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:932-7.
- 13 Núñez J, Llàcer P, Núñez E, Ventura S, Bonanad C, Bodí V, et al. Antigen carbohydrate 125 and creatinine on admission for prediction of renal function response following loop diuretic administration in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;174:516-23.
- 14 Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;10.1002/ehf.1697.
- 15 Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function NT-proBNP. *Eur Heart J.* 2007;28:1841-7.
- 16 Cerrada JC, Carrasco Sanchez FJ, Perez-Calvo JJ, Manzano L, Formiga F, Aramburu Bodas O, et al. Prognostic value of glomerular filtration rate estimation equations in acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Int J Clin Pract.* 2015;69:829-39.
- 17 Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet.* 2017;389:2139-51.
- 18 Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.* 2013;3:26-37.
- 19 Llorens P, Javaloyes P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil V et al. Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:897-913.
- 20 Miró Ó, Gil V, Rosselló X, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Jacob J, et al. Patients with acute heart failure discharged from the emergency department and classified as low risk by the MEESSI score (multiple risk estimate based on the Spanish emergency department scale): prevalence of adverse events and predictability. *Emergencias.* 2019;31:5-14.
- 21 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- 22 Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart.* 2010;96:255-60.
- 23 Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422e30.
- 24 Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:41-8.
- 25 Breidhardt T, Socrates T, Noveanu M, Klima T, Heinisch C, Reichlin T, et al. Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107:730-5.
- 26 Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transitions of Care Between Acute and Chronic Heart Failure: Critical Steps in the Design of a Multidisciplinary Care Model for the Prevention of Rehospitalization. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:951-61.
- 27 Miró Ó, Levy PD, Möckel M, Pang PS, Lambrinou E, Bueno H, et al. Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med.* 2017;24:2-12.
- 28 Llorens P. Necesidad de evaluar el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias más allá del juicio clínico. *Emergencias.* 2018;30:75-6.
- 29 Masip J. ¿Es efectivo MEESSI para dar el alta desde urgencias a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda? *Emergencias.* 2019;31:3-4.
- 30 Llorens P. Necesidad de evaluar el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias más allá del juicio clínico. *Emergencias.* 2018;30:75-6.
- 31 Miró Ó, Gil V, Rosselló X, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Jacob J, et al. Eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda clasificados de bajo riesgo por la escala MEESSI y dados de alta desde urgencias: cuantificación y predictibilidad. *Emergencias.* 2019;31:5-14.