



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Estudio del daño Renal Agudo en la
descompensación de Insuficiencia Cardíaca**

D. Juan Sánchez Serna

2019



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio del daño renal agudo en la
descompensación de insuficiencia cardiaca

Doctorando: Juan Sánchez Serna

Director: Dr. Domingo Andrés Pascual Figal

AGRADECIMIENTOS

A mi director de Tesis, el Dr. Domingo Pascual Figal, por su inestimable ayuda en todo el proceso de este trabajo y por transmitirme algo de su pasión por la investigación.

Al servicio de Cardiología de La Arrixaca, donde comenzó este proyecto y donde he tenido compañeros y amigos que me ha ayudado a poder llevarlo a cabo

A mis amigos por los múltiples planes que me han ayudado a escapar de los momentos de agobio.

A toda mi familia. A mis padres y hermanos por ser un ejemplo profesional y sobre todo personal y por su apoyo incondicional.

A Ana, mi pilar fundamental de estos años y por creer en mi más que yo mismo.

ABREVIATURAS

AI: Aurícula izquierda

AIT: Accidente isquémico transitorio

ARAI: Antagonista del receptor de angiotensina II

Cr: Creatinina sérica

DM: Diabetes Mellitus

DRA: Daño renal agudo

ECV: Enfermedad cerebrovascular

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: Enfermedad renal crónica

ERT: Enfermedad renal terminal

FA: Fibrilación auricular

FC: Frecuencia cardiaca

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FR: Función renal

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

Gal-3: Galectina-3

Hb: Hemoglobina

HTA: Hipertensión arterial

HR: Hazard ratio

IC: Insuficiencia cardiaca

IMC: Índice de masa corporal

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

K⁺: Potasio

Na⁺: Sodio

NT-proBNP: Fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

OR: Odds ratio

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

PVC: Presión venosa central

SNS: Sistema nervioso simpático

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TAS: Tensión arterial sistólica

TFG: Tasa de filtrado glomerular

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada

TRS: Terapia renal de sustitución

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VD: Ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

VTDVli: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado

VTSVli: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca	3
2. Daño renal agudo	4
2.1. Definición de daño renal agudo	4
2.2. Criterios diagnósticos de daño renal agudo	8
2.3. Evidencia de las clasificaciones de daño renal agudo	13
3. Fisiopatología del daño renal en insuficiencia cardiaca	18
3.1. Mecanismos de daño renal agudo en insuficiencia cardiaca.....	18
3.2. Síndromes cardiorrenales	21
4. Enfermedad renal crónica en insuficiencia cardiaca	24
5. Daño renal agudo en descompensaciones de insuficiencia cardiaca	28
6. Galectina-3. Papel como marcador de riesgo en insuficiencia cardiaca y asociación con función renal	36
HIPÓTESIS	39
OBJETIVOS	43
MATERIAL y MÉTODOS	47
1. Población a estudio	49
1.1. Criterios de inclusión.....	49
1.2. Criterios de exclusión.....	49
2. Diseño del estudio	49
2.1. Justificación del diseño	50
2.2. Tamaño muestral.....	50
3. Fuentes de información y recogida de datos	50
4. Aspectos éticos y legales	51
5. Variables del estudio	52
5.1. Variables basales	52
5.2. Variables del ingreso	55
5.3. Variables relacionadas con los eventos clínicos	59
5.4. Seguimiento.....	60

6. Análisis estadístico	60
RESULTADOS	65
1. Población del estudio	67
2. Daño renal agudo: Prevalencia, Tiempo de aparición y grado.....	70
3. Daño renal agudo y eventos clínicos	72
3.1. Eventos hospitalarios.....	72
3.2. Eventos en el seguimiento.....	78
4. Daño renal agudo: Factores de riesgo de aparición	92
5. Galectina-3 y daño renal agudo.....	101
DISCUSIÓN.....	111
1. Descripción de la población.....	113
2. Descripción del daño renal agudo	115
2.1. Definiciones de daño renal agudo.....	115
2.2. Tiempo de aparición de daño renal agudo.....	117
2.3. Factores de riesgo de aparición de daño renal agudo	119
2.4. Impacto pronóstico del daño renal agudo	121
3. Galectina-3 y daño renal agudo.....	123
4. Limitaciones del estudio	125
CONCLUSIONES	127
BIBLIOGRAFÍA.....	131

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome crónico con una creciente prevalencia y morbimortalidad debido en parte al envejecimiento de la población, a la introducción de tratamientos que mejoran la supervivencia de una parte importante de los pacientes con IC y a la mejoría de la supervivencia de las enfermedades cardiacas en las que se puede producir desarrollo de este síndrome, lo que hace que sea uno de los principales problemas de salud en nuestro medio¹⁻³. Así, la incidencia de IC en nuestro entorno se ha visto incrementada de forma significativa en las últimas décadas pasando de una tasa de 2.96/1000 personas-año en el año 2000 a 3.9/1000 personas-año en 2007⁴. En los países desarrollados se estima que entre el 1 y el 2% de la población tiene IC, aumentando esta significativamente con la edad, siendo superior al 5% en población mayor de 55 años y especialmente por encima de los 70 años donde la prevalencia es cercana del 10%, sin existir diferencias significativas en cuanto a su distribución por género en ningún grupo etario⁵⁻⁷. De forma global se estima que la mitad de los pacientes con IC tienen la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida y la otra mitad conservada, con una tendencia creciente en los años más recientes de la prevalencia de esta última⁸. Tanto en nuestro medio como en otros países desarrollados, la IC es también un serio problema a nivel económico, ya que supone entre el 2 y el 5% del gasto sanitario global, representando los gastos derivados de los ingresos hospitalarios por descompensaciones de IC más de la mitad de este gasto⁹⁻¹¹. La IC supone la cuarta causa de muerte cardiovascular en España, de forma que en 2010 supuso el 3% de las muertes de hombres y el 10% de las de mujeres, habiéndose visto reducida por la introducción de tratamientos que mejoran la supervivencia de pacientes con IC con FEVI deprimida^{5,12}.

Las descompensaciones de IC son la causa del 3 al 5% de los ingresos hospitalarios, siendo la principal causa médica de ingresos hospitalarios en mayores de 65 años¹³. Este problema también se ha visto aumentado en los últimos años,

habiéndose incrementado la tasa de hospitalizaciones hasta un 76.7% entre 2003 y 2013, sobre todo a expensas de personas mayores de 75 años y especialmente en mayores de 85 años, habiendo aumentado también la presencia de otras comorbilidades¹⁴. Los ingresos por descompensación de IC confieren un pronóstico sombrío. De esta forma, la mortalidad intrahospitalaria alcanza entre el 9 y el 11%, superando a la de los síndromes coronarios agudos, siendo más elevada en pacientes con pobre capacidad funcional y mala función renal (FR)¹⁴⁻¹⁶. En el seguimiento tras la hospitalización la presencia de eventos adversos es mucho mayor que en el seguimiento de pacientes ambulatorios, la mortalidad alcanza el 17-25% a 1 año, el 17-40% a los 2-3 años y supera el 55% en seguimientos prolongados durante más de 5 años, mientras que los reingresos son mucho más frecuentes, alcanzando el 25-37% al año tanto por nuevas descompensaciones de IC como por otros motivos; los eventos adversos se han asociado de forma variable en distintos estudios a la presencia de factores de riesgo como la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica (ERC), fibrilación auricular (FA), cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹⁷⁻²³.

2. DAÑO RENAL AGUDO

2.1. Definición de daño renal agudo

El daño renal agudo (DRA) se define por un descenso brusco en la función del riñón. Es un amplio síndrome que incluye tanto daño directo del riñón como deterioro agudo de su función y que abarca varias etiologías, incluyendo condiciones específicas renales (como nefritis intersticial aguda, enfermedades vasculares renales y glomerulares agudas), condiciones no específicas del riñón (como el daño tóxico o isquémico), así como patología extra-renal (como fallo pre-renal y nefropatía post-renal obstructiva aguda). En un mismo caso pueden estar contribuyendo más de una de estas condiciones de forma concomitante²⁴.

Introducción

El término disfunción renal aguda fue descrito por primera vez en 1951 por Homer W. Smith, desde entonces hasta hace algo más de una década habían surgido más de un treintena de definiciones distintas para tratar de cuantificar el descenso de la FR en la disfunción renal aguda, todas ellas basadas en estimaciones indirectas del aclaramiento de algún soluto, principalmente la creatinina sérica (Cr) y en el gasto urinario²⁵. Entre los principales problemas derivados de la presencia de esta cantidad de definiciones diferentes se encuentra la gran variabilidad en la incidencia reportada de dicho problema y en la significación clínica, especialmente cuando se aplica en contexto de enfermedades diversas con distintos grados de severidad. Fue en 2004 cuando fue publicada la primera de las definiciones de consenso y a partir de cuándo se modificó el término primordialmente utilizado a daño renal agudo (DRA), propuesto por abarcar el espectro completo de este síndrome, desde cambios menores en marcadores de FR, deterioro funcional relativo a la demanda fisiológica hasta requerimiento de terapia renal de sustitución (TRS)^{26,27}.

El DRA sostenido conduce a alteraciones en la regulación de los fluidos, electrolitos, del equilibrio ácido-base y de funciones endocrinas, aunque en la práctica clínica la producción de orina y la excreción de productos de desecho del metabolismo nitrogenado son las únicas funciones puramente renales que pueden medirse con sencillez y de rutina²⁸.

Reconociendo las limitaciones del uso del descenso de la FR para la detección precoz y estimación precisa del daño renal, hay un amplio consenso que, mientras se encuentren marcadores más sensibles para esta, los determinantes de FR sigan siendo la base para el diagnóstico del daño renal²⁷. El índice de FR más ampliamente aceptado tanto en personas sanas como enfermas es la tasa de filtrado glomerular (TFG), aunque por la dificultad en su medición habitualmente se realiza una estimación a partir de los niveles séricos de marcadores endógenos de filtración

Introducción

principalmente de la Cr. Así, tanto los cambios en la Cr como en la diuresis son subrogados de los cambios en TFG.

La valoración de la FR basada en el aclaramiento de Cr tiene una precisión también limitada por varios motivos:

- La producción endógena de creatinina y su liberación sérica es variable, estando influenciada por edad, género, dieta y masa muscular²⁹.
- Entre un 10 y un 40% de la eliminación de Cr se realiza por secreción tubular y este mecanismo se amplifica según la TFG desciende³⁰, por tanto, la excreción es mayor que la cantidad filtrada, así la utilización de los niveles de Cr en este contexto pueden resultar potencialmente en sobreestimación de la TFG.
- Algunos fármacos (como trimetoprim y cimetidina) inhiben la secreción tubular de creatinina²⁹, lo que produce un incremento temporal de la Cr y potencial infraestimación de la TFG.
- Otros factores pueden interferir con la determinación de Cr produciendo una falsa elevación de la misma, como el acetoacetato que se acumula con la cetoacidosis diabética³¹.

Sin embargo, para propósitos clínicos lo más relevante es determinar si la FR está estable, mejorando o empeorando. La creatinina es un marcador relativamente específico de la FR, mientras que otros, como la urea, no lo son tanto²⁸.

La relación entre el gasto urinario, la TFG y el daño tubular también resulta compleja. Los cambios en el gasto urinario pueden ocurrir antes de que los cambios bioquímicos sean aparentes²⁷. Sin embargo, este criterio es bastante menos específico, excepto en anuria u oliguria severa²⁸, ya que puede haber disfunción renal severa con gasto urinario normal al igual que oliguria con función tubular intacta (como en caso de obstrucción del tracto urinario u oclusión arterial o venosa)²⁴. Además tanto

Introducción

la sensibilidad como la especificidad de dicho criterio pueden verse alteradas en el contexto de distintos estados de hidratación así como con el uso de diuréticos. Otra limitación importante es la dificultad de su medición precisa, que habitualmente requiere de sonda vesical y resulta compleja fuera del ámbito de unidades de cuidados intensivos (UCI)^{29,32}.

El DRA se puede producir ante la exposición a determinadas situaciones y el riesgo de desarrollo viene modulado por una serie de factores que aumentan la susceptibilidad. Así, la identificación de factores de riesgo prevenibles es relevante de cara a mejorar su manejo y resultados, incorporando una evaluación del riesgo de DRA como parte de la valoración inicial en urgencias. Las principales situaciones que se consideran exposiciones son situaciones de shock, sepsis, otras enfermedades críticas, cirugías cardíacas y otras cirugías mayores y exposición a sustancias nefrotóxicas²⁴. La ERC es el factor preexistente que con más consistencia se ha asociado a susceptibilidad a DRA, que a su vez puede ser un promotor para la progresión de la ERC subyacente, incluso con disminuciones ligeras de TFG estimada (TFGe)³³⁻⁴³. Otros factores que aumentan la susceptibilidad son la edad avanzada, la presencia DM^{34,37,42}, especialmente la insulinodependiente y la EPOC³⁶. Existen resultados contradictorios en cuanto al género^{34-36,40,44-46} y a la exposición previa a inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)^{47,48}. Otros factores solo han demostrado aumentar la susceptibilidad en determinadas poblaciones, como la raza negra en personas infectadas con VIH^{39,49,50}, o ante exposición a determinadas situaciones, como la IC previa, la disfunción ventricular severa (FEVI <35%), la enfermedad arterial periférica y la cardiopatía isquémica en el caso de pacientes que se someten a cirugía cardíaca^{36,51}.

Los resultados que pueden valorarse en relación con DRA pueden ser una determinación biológica o un evento (como muerte o necesidad de diálisis). Es preferible que este sea identificado de forma prospectiva. La supervivencia o

mortalidad han sido los eventos más comúnmente utilizados aunque el tiempo de seguimiento ha variado ampliamente entre distintos estudios. La ausencia de progreso significativo en la prevención y en el manejo del DRA se ha atribuido en parte al fallo para identificar variables fisiológicas subrogadas adecuadas. Dado que no existen intervenciones que hayan probado alterar resultados clínicos es complicado identificar qué cambios en los actuales marcadores analíticos por una intervención pueden ser predictores de resultados clínicos posteriores²⁶.

Así, para la definición de DRA las características que deben tenerse en cuenta en cualquier definición²⁴⁻²⁷:

- Considerar el cambio respecto a una medida previa.
- Incluir la clasificación para daño agudo sobre ERC.
- Ser fácil de utilizar y clínicamente aplicable y considerar tanto la sensibilidad como la especificidad para diferentes poblaciones y preguntas de investigación. Debe incluir un sistema de clasificación que permita separar casos leves y severos, de forma que permita detectar pacientes en los que la FR esté ligeramente afectada (alta sensibilidad) y pacientes en los que esté marcadamente afectada (alta especificidad).

2.2. Criterios diagnósticos de daño renal agudo.

Criterios RIFLE. En 2002 el grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Group*) tras su conferencia propuso una definición de consenso que fue publicada en 2004, la clasificación RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease*)²⁶. Se basa en determinaciones de Cr, TFGe a través de la fórmula MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) y diuresis. Es importante el patrón temporal, ya que la variación en estas determinaciones tiene que ser repentina (entre el 1º y el 7º día de ingreso) y sostenida (persistiendo más de 24 horas). Esta clasificación considera tres categorías de severidad de DRA: riesgo (*Risk*), lesión (*Injury*) y fallo

Introducción

(*Failure*); y dos categorías de resultados: pérdida de función renal (*Loss of kidney function*) y enfermedad renal terminal (ERT) (*End-stage kidney disease: ESKD*), debiéndose clasificar al paciente usando el criterio que conduce al estadio más avanzado.

	Criterios analíticos	Criterio de gasto urinario
Risk (Riesgo)	↑ Cr > 150% ↓ TFGe > 25%	< 0.5 mL/kg/h por 6h
Injury (Lesión)	↑ Cr > 200% ↓ TFGe > 50%	< 0.5 mL/kg/h por 12h
Failure (Fallo)	↑ Cr > 200% ↓ TFGe > 50% Cr ≥ 4 mg/dL con ↑ ≥ 0.5 mg/dL	< 0.5 mL/kg/h por 24h Anuria por 12 h
Loss (Pérdida)	Fallo renal agudo persistente = pérdida completa de la FR > 4 semanas	
ESKD (ERT)	Enfermedad renal terminal (> 3 meses)	

Tabla 1. Criterios de daño renal agudo RIFLE

Entre los puntos fuertes de los criterios RIFLE destaca que han sido ampliamente validados en la determinación de la incidencia del DRA y la estratificación del pronóstico en distintos contextos clínicos en pacientes hospitalizados, existiendo un aumento independiente y gradual de la mortalidad con los estadios más avanzados. Además también se ha asociado fuertemente con el aumento de la estancia hospitalaria y con la necesidad de TRS²⁹.

Entre las limitaciones de la clasificación RIFLE destaca que se necesita un valor basal de Cr que frecuentemente se desconoce. El grupo ADQI propone estimar el valor de Cr usando la ecuación MDRD-4, asumiendo un valor basal de 75

Introducción

mL/min/1.73m², pero en pacientes con ERC esto resultaría en una sobreestimación de la incidencia de DRA. Segundo, la fórmula de MDRD-4 se ha validado en pacientes con ERC estable, pero no en el contexto de daño agudo. Tercero, en pacientes con ERC el porcentaje de aumento de Cr utilizado para definir el DRA generalmente ocurre tarde, lo que puede disminuir la sensibilidad en este contexto. Cuarto, las limitaciones propias del criterio del gasto urinario, descritas previamente, que se confirman con la menor capacidad predictiva para eventos del criterio de gasto urinario respecto a los criterios analíticos. Quinto, no se considera la etiología del DRA en la clasificación RIFLE, por lo que no proporciona información acerca del origen de la lesión renal²⁹.

Criterios AKIN. En 2005 el grupo de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) propuso una nueva clasificación que fue publicada en 2007 y que supone una modificación de la clasificación de RIFLE²⁷. En este caso el diagnóstico de DRA se considera solamente tras conseguir un estado adecuado de hidratación y tras excluir obstrucción urinaria. En esta clasificación los criterios analíticos se basan solo en la Cr y no en los cambios de TFGe. La definición de DRA en este caso es un descenso brusco (en 48 horas) de la FR, siendo un aumento absoluto de Cr de 0.3 mg/dL o porcentual del 50% o por un descenso en el gasto urinario. La Cr basal no es necesaria, ya que solo requiere dos valores obtenidos en un periodo de 48 horas. En este caso se considera que los pacientes que requieran TRS están en el estadio 3, independientemente de los niveles y se retiran las dos clases de resultados. Estas modificaciones respecto a los criterios RIFLE se justifican con el fin de intentar aumentar la sensibilidad, por la evidencia de que incluso pequeños incrementos de la Cr se asocian con peores resultados.

	Criterios analíticos	Criterio de gasto urinario
Estadio 1	<p>↑ Cr ≥ 0.3 mg/dL</p> <p>↑ Cr > 150%</p>	<0.5 mL/kg/h por 6h
Estadio 2	↑ Cr > 200 %	<0.5 mL/kg/h por 12h
Estadio 3	<p>↑ Cr > 300 %</p> <p>Cr ≥ 4 mg/dL con ↑ ≥ 0.5mg/dL</p>	<p><0.3 mL/kg/h por 24h</p> <p>Anuria por 12h.</p>

Tabla 2. Criterios de daño renal agudo AKIN

Los puntos fuertes y las debilidades de esta clasificación son similares a las de la clasificación RIFLE. Entre los puntos fuertes de la clasificación AKIN destacan que para confirmar el diagnóstico se considera solo tras conseguir un adecuado estado de hidratación, por tanto a diferencia del RIFLE aporta información etiológica y no requiere de una Cr basal para definir DRA, aunque si de al menos 2 determinaciones en 48 horas. Además también ha sido ampliamente validado mostrando asociación con la mortalidad de forma gradual con los estadios y con aumento de la estancia hospitalaria y de la necesidad de TRS²⁹.

Entre las limitaciones propias de la clasificación AKIN cabe señalar que no permite la identificación del DRA cuando este ocurre en un rango de tiempo superior a las 48 horas. Además, el estadio 3 de esta clasificación incluye tres criterios diagnósticos (Cr, gasto urinario y necesidad de TRS) y debido a la variación entre el inicio, cese y modalidades de TRS utilizadas entre diferentes médicos, hospitales y países, puede limitar significativamente la precisión pronóstica de esta clasificación, particularmente del estadio 3²⁹.

Criterios KDIGO. En 2003, ante el aumento de los casos tanto de DRA como de ERC y dado que las complicaciones y los problemas de los pacientes con enfermedades renales son universales, se estableció la fundación KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). En 2011, este grupo realizó unas guías de

Introducción

práctica clínica para el DRA en el que propusieron una nueva definición de consenso, basándose en las clasificaciones RIFLE y AKIN, realizando algunas modificaciones²⁴. Así, esta también tiene en cuenta solo el criterio de Cr y no el de TFGe, junto con el criterio de gasto urinario. El diagnóstico de DRA se establece por un aumento absoluto de Cr de 0.3mg/dL en 48 horas o aumento relativo del 50% de Cr que se sepa o se presuma que haya ocurrido en los 7 días previos o diuresis menor a 0.5 mL/kg/h durante 6 horas. Para esta clasificación los pacientes que alcanzan el estadio 3 por Cr superior a 4 mg/dL, en vez de necesitar un aumento agudo de 0.5 mg/dL en un periodo de tiempo no especificado como en la clasificación AKIN, requieren haber cumplido con la definición especificada de DRA previa.

	Criterios analíticos	Criterio de gasto urinario
Estadio 1	↑ Cr ≥ 0.3 mg/dL ↑ Cr > 150%	<0.5 mL/kg/h por 6h
Estadio 2	↑ Cr > 200 %	<0.5 mL/kg/h por 12h
Estadio 3	↑ Cr > 300 % Cr ≥ 4 mg/dL Inicio de TRS TFGe <35mL/min/1.73m ² en menores de 18 años.	<0.3 mL/kg/h por 24h Anuria por 12h.

Tabla 3. Criterios de daño renal agudo KDIGO

Desafortunadamente, a pesar de que todos estos criterios han sido ampliamente validados en numerosos estudios, aún presentan importantes limitaciones, dada la inconsistencia de su aplicación. Uno de los principales problemas es la heterogeneidad en la utilización de los criterios. Múltiples estudios no recogen de forma sistemática la diuresis y por tanto no pueden aplicar el criterio de gasto urinario que pese a su aparente capacidad de identificar un mayor número de casos^{52,53}, tiene una menor capacidad predictiva respecto a los criterios analíticos⁵⁴⁻⁵⁶. Otro punto

importante de heterogeneidad es qué cifras de FR se han considerado como basales²⁹, habiéndose utilizado tanto los valores al ingreso, los valores más bajos durante el mismo, como una Cr calculada con la ecuación MDRD-4 de para una TFGe de 75 mL/min/1.73m². En un futuro, la adición de biomarcadores de daño celular renal podría permitir la identificación de más pacientes con DRA y en estadios más precoces, habiéndose evaluado en este sentido algunos como NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) e IL-18 que muestran elevaciones precoces y podrían aumentar la sensibilidad de estos criterios⁵⁷⁻⁵⁹.

2.3. Evidencia de las clasificaciones de daño renal agudo

Así, más de medio millón de pacientes han sido evaluados con los criterios RIFLE, demostrando su relación con los eventos adversos, relación que aumenta con estadios más avanzados. La tabla 4 refleja los principales estudios que han validado los criterios RIFLE, con los distintos criterios utilizados.

Existen varios estudios que han comparado en la misma población las clasificaciones RIFLE y la AKIN. Un metaanálisis reciente⁶⁰ que recoge los principales realizados en pacientes de UCI generales y de cirugía cardíaca muestra que en el contexto de pacientes en UCI la clasificación AKIN permite identificar más pacientes con DRA que la clasificación RIFLE (Figura 1a), cosa que no sucede en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (Figura 1b) y en ambos contextos no hay diferencia en cuanto a la capacidad de predecir mortalidad hospitalaria (Figuras 2). Además, cuando se compara la capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria mediante el área bajo la curva ROC se observa que ambas clasificaciones tienen mayor capacidad predictiva en el contexto de cirugía cardíaca.

Introducción

Estudio	N (contexto)	Criterios	Resultados
Hoste et al ⁵⁴	5383 (UCI)	- Analíticos (Cr y TFGe) - Gasto urinario <i>FR basal: Cr más baja entre Cr de ingreso en hospital, Cr de ingreso en UCI o Cr calculada (MDRD4) para TFGe 75 mL/min/1.73m²</i>	Incidencia DRA: 67.2% (R 12.4%, I 26.7%, F 28.1%) Mortalidad hospitalaria HR 1.7 (IC 95% 1.3-2.1) - R HR 1 (IC 95% 0.7-1.6) - I HR 1.4 (IC 95% 1.1-1.9) - F HR 2.7 (IC 95% 2-3.6) Estancia hospitalaria (6, 8, 10 y 16 días para no DRA, R, I y F) TRS hospitalaria (0.1%, 0%, 0.3% y 14.2% para no DRA, R, I y F)
Cruz et al ⁵⁵	2164 (UCI)	- Analíticos (Cr y TFGe) - Gasto urinario <i>FR basal: 78% Cr basal (sin especificar el momento) y 22% Cr calculada (MDRD4) para TFGe 75 mL/min/1.73m²</i>	Incidencia DRA: 10.8% (R 2.1%, I 3.8%, F 4.9%) Mortalidad UCI - R Ref - I OR 2.2 (IC 95% 0.8-6) - F OR 4.9 (IC 95% 1.4-17.1)
Uchino et al ⁶¹	20126 (UCI)	- Analíticos (Cr y TFGe) <i>FR basal: 71% Cr calculada (MDRD4) para TFGe 75 mL/min/1.73m² y 29 % Cr de ingreso previo</i>	Incidencia DRA: 18% (R 9.1%, I 5.2%, F 3.7%) Mortalidad hospitalaria - R OR 2.5 (IC 95% 2.2-3) - I OR 5.4 (IC 95% 4.5-6.4) - F OR 10.1 (IC 95% 8.3-12.3)

Introducción

Ostermann et al⁶²	41972 (UCI)	- Analíticos (Cr y TFGe) FR basal: Cr calculada (MDRD4) para TFGe 75 mL/min/1.73m ² o Cr basal (sin especificar el momento ni cuántos son en cada grupo)	Incidencia DRA: 35.8% (R 17.2%, I 11%, F 7.6%) Mortalidad hospitalaria - R OR 1.4 (IC 95% 1.3-1.5) - I OR 2 (IC 95% 1.8-2.1) - F OR 1.6 (IC 95% 1.4-1.8) Estancia UCI (1, 2, 3, 6 días para no DRA, R, I y F). TRS hospitalaria (0.3%, 1.1%, 8.8%, 40% para no DRA, R, I y F)
Bagshaw et al⁶³	120123 (UCI)	- Analíticos (Cr y TFGe) - Gasto urinario (horario estimado a partir de diuresis de 24h y para peso de 70 kg) FR basal: Cr calculada (según MDRD4) para TFGe 75 mL/min/1.73m ²	Incidencia DRA: 36.2% (R 16.2%, I 13.6%, F 6.3%) Mortalidad hospitalaria - R OR 1.6 (IC 95% 1.5-1.7) - I OR 2.5 (IC 95% 2.4-2.7) - F OR 3.2 (IC 95% 3.0-3.4) Estancia hospitalaria (10.6, 13.7, 15.7 y 17.9 días para no DRA, R, I y F)
Heringlake et al⁶⁴	29623 (cirugía cardíaca)	- Analíticos (Cr y TFGe) FR basal: Cr preoperatoria	Incidencia DRA: 16% (R 9%, I 5%, F 2%) TRS (2.6% en centros con baja incidencia de DRA vs 5.4% en centros con alta incidencia de DRA)
Kuitunen et al⁶⁵	813 (cirugía cardíaca)	- Analíticos (Cr y TFGe) FR basal: Cr preoperatoria	Incidencia DRA: 19.4% (R 10.9%, I 3.5%, F 5%) Mortalidad a 90 días OR 2.6 (p<0.01) TRS hospitalaria (0.2%, 1.1%, 7.1% y 55% para no DRA, R, I y F). Estancia en UCI > 5 días (10.6%, 38.6%, 50% y 70% para no DRA, R, I y F)

Introducción

Bagshaw et al⁶⁶	9449 (trauma)	- Analíticos (<i>Cr</i> y <i>TFGe</i>) - Gasto urinario (estimado a partir de diuresis de 24h y para peso de 70 kg) <i>FR</i> basal: <i>Cr</i> calculada (según <i>MDRD4</i>) para <i>TFGe</i> 75 mL/min/1.73m ²	Incidencia DRA: 18.1% (R 9.4%, I 7.2%, F 1.5%) Mortalidad hospitalaria OR 1.8 (IC 95% 1.5-2.2) - R OR 1.7 (IC 95% 1.3-2.2) - I OR 1.9 (IC 95% 1.4-2.5) - F OR 2.3 (IC 95% 1.4-3.7) Estancia (16.5, 18.8, 19.6 y 20.6 días para no DRA, R, I y F).
Lin et al⁶⁷	46 (soporte con ECMO)	- Analíticos (<i>Cr</i> y <i>TFGe</i>) - Gasto urinario <i>FR</i> basal: <i>Cr</i> al ingreso	Incidencia DRA: 78.2% (R 15.2%, I 39.1%, F 23.9%) Mortalidad hospitalaria (25%, 57.1%, 72.2%, 100% para no DRA, R, I y F)

Tabla 4. Estudios de DRA en varios contextos clínicos según criterios RIFLE

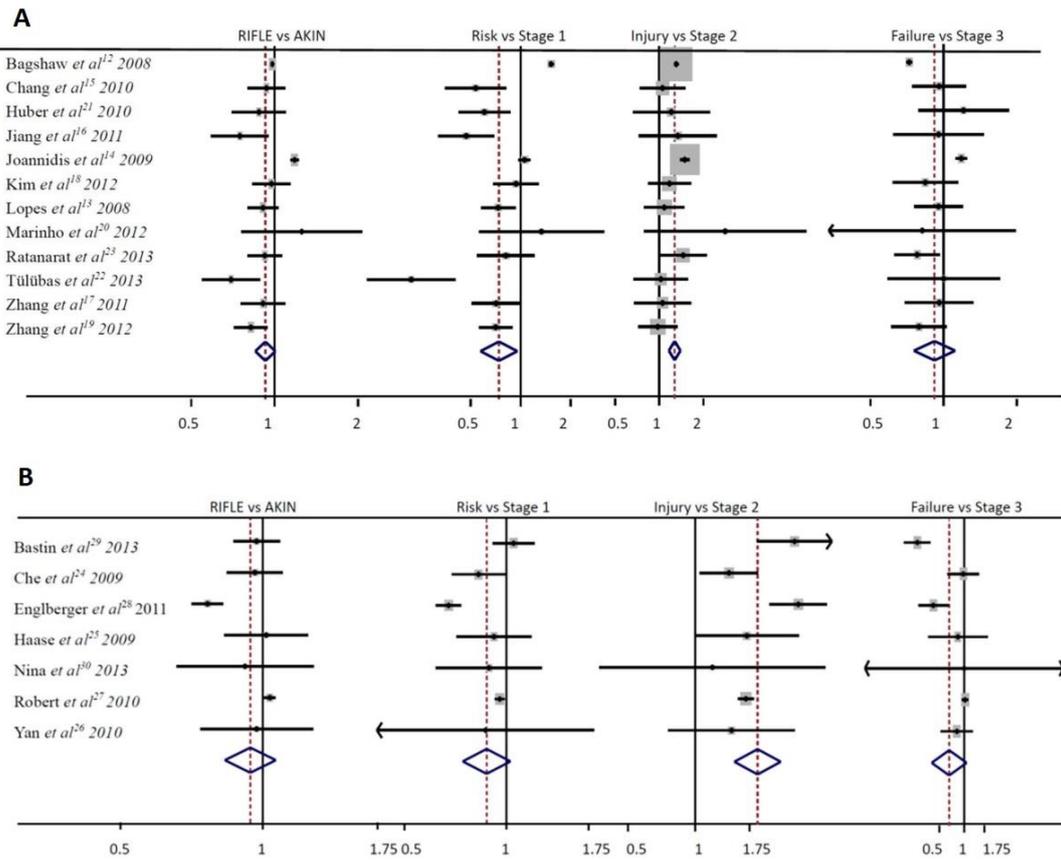


Figura 1. Comparación de incidencia de DRA con RIFLE vs AKIN en pacientes de UCI (A) y cirugía cardiaca (B). Reproducido de Ref. Bibl. 60

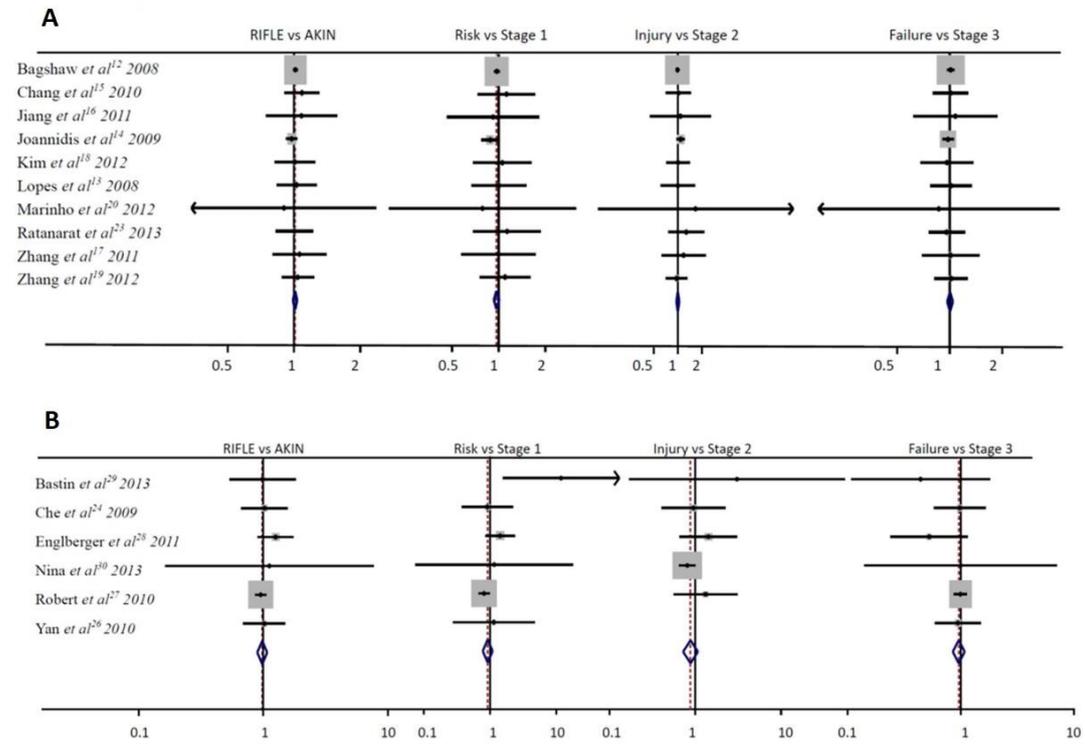


Figura 2. Comparación de mortalidad de DRA con RIFLE vs AKIN en pacientes de UCI (A) y cirugía cardiaca (B). Reproducido de Ref. Bibl. 60

Son menos los estudios que han añadido a esta comparativa la clasificación KDIGO, habiéndose realizado también en contexto de UCI general^{68,69} y cirugía cardíaca⁷⁰. Esta clasificación parece aumentar la sensibilidad del diagnóstico de DRA respecto a la RIFLE y a la AKIN y en todas existe un aumento progresivo de los eventos clínicos conforme aumenta la severidad del DRA, pero no presenta de forma significativa una mejor capacidad predictiva respecto a RIFLE y AKIN para mortalidad hospitalaria, tiempo de estancia ni mortalidad a 28 días.

3. FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL EN INSUFICIENCIA CARDIACA.

El daño renal en presencia de enfermedad cardíaca es una alteración que ha sido bastante estudiada por la interacción de ambos órganos. El corazón es dependiente para la regulación hídrica de los riñones y estos dependientes del flujo sanguíneo y de la presión generados por el corazón. Esta interrelación es especialmente relevante en situación de aumento del estado congestivo y del contenido extracelular de agua como en IC, en el que la interdependencia puede resultar en un círculo vicioso, situación que sobre el año 2004 se definió como síndrome cardiorrenal.⁷¹⁻⁷³

3.1. Mecanismos de daño renal agudo en insuficiencia cardíaca

En la fisiopatología del deterioro renal en IC se reconocen tanto factores hemodinámicos como no hemodinámicos

- **Factores hemodinámicos**. Son los principales factores reguladores de la FR. El filtrado glomerular es simplemente el producto del flujo plasmático renal y la fracción de filtración determinada por el gradiente de presión entre los capilares y la cápsula de Bowman. Hace tiempo que se estableció la importancia de la reducción en el flujo renal y el aumento de la presión venosa central (PVC) como mecanismos efectores primarios del daño renal⁷⁴⁻⁷⁶. En IC la reducción del flujo renal que se produce es desproporcionada a la reducción del índice

cardíaco lo que puede conducir a hipoxia de túbulos renales y a necrosis tubular aguda, aunque el filtrado glomerular se mantiene relativamente estable gracias a mecanismos de autorregulación renal, manteniéndose hasta un umbral de disminución del flujo renal en el que esta capacidad autorregulatoria se agota. Esta depende en gran medida de la vasoconstricción de la arteriola eferente, por lo que en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) la caída del flujo renal y el filtrado glomerular se produce en paralelo⁷⁷. En los últimos años, la atención se ha centrado en la congestión venosa y se ha demostrado que en pacientes con IC independientemente de la reducción del flujo renal hay una asociación entre el aumento de la PVC y la reducción del filtrado glomerular. El aumento de la PVC se asocia con hipertensión venosa renal que puede producir una reducción en el filtrado glomerular por varios mecanismos incluyendo aumento de la presión en la arteriola eferente, disminución de la presión de perfusión transrenal, aumento de la presión hidrostática intraglomerular y reducción de la presión de filtración. De hecho, en descompensaciones de IC la elevación de la PVC ha demostrado ser mejor predictor de empeoramiento de la FR intrahospitalaria que la FEVI o el índice cardíaco bajo⁷⁸⁻⁸¹. Esta relación entre la PVC y el filtrado glomerular renal en IC es compleja y no reconoce el hecho de que el flujo renal permanece de lejos como el factor más determinante del filtrado glomerular en IC. En pacientes con descompensaciones de IC no se disponen de datos sobre flujo renal, congestión venosa y filtrado glomerular, de forma que la contribución relativa de estos componentes en este contexto agudo permanece desconocida⁸². En caso de hipertensión venosa persistente tanto los glomérulos como los túbulos pueden afectarse induciendo hipertrofia tubular, fibrosis tubulointersticial y esclerosis intraglomerular que resultan en progresión de la enfermedad renal^{83,84}. Una proporción importante de pacientes

con IC se presentan con aumento de la presión intraabdominal que podría afectar a la FR, sin embargo, el impacto del aumento de la presión intraabdominal en la FR en este contexto no está completamente aclarado^{85,86}.

- **Factores no hemodinámicos.** Los mecanismos por los que estos factores influyen en el filtrado glomerular se producen a través de cambios hemodinámicos y por tanto, estos factores son más mediadores que efectores directos. Dentro de estos cobran especial interés la modulación de los sistemas neurohormonales con la activación del SRAA y del sistema nervioso simpático (SNS), la inflamación, la disfunción endotelial y la anemia, todos estos factores y otros no mencionados como la liberación de vasopresina o los cambios que se producen en el metabolismo fosfocálcico, se hallan interrelacionados. La hipoperfusión renal, la reducción del sodio (Na^+) filtrado que alcanza la mácula densa y el aumento del SNS provocan la activación del SRAA con producción de angiotensina II y aldosterona, que inducen retención de Na^+ y agua, vasoconstricción renal y sistémica, aumento del retorno venoso y de la presión telediastólica ventricular, aumento del estrés oxidativo, producción de citoquinas proinflamatorias, aceleración del remodelado fibrótico renal y cardiaco, disminución de la respuesta a los péptidos natriuréticos y a su vez media la activación del SNS⁸⁷⁻⁹¹. La activación del SNS ocurre pronto en IC⁹², las vías aferentes clave están localizadas en el seno carotideo y en el arco aórtico y responden a la extensión de la pared vascular, la activación del SNS también afecta a la actividad de los nervios simpáticos renales. Esta activación produce vasoconstricción renal (que produce activación del SRAA) y se asocia con daño tubular y con la formación de especies reactivas de oxígeno. Con el tiempo, la elevación persistente de la actividad simpática y del tono adrenérgico pueden resultar en regulación a la baja de la densidad de receptores adrenérgicos⁹³⁻⁹⁵. La anemia también es un factor importante en pacientes con IC con daño renal, que en esta situación tiene diversas causas como una

menor producción de eritropoyetina y reducción de la respuesta a la misma, deficiencia de la disponibilidad de hierro por alteraciones ferrocínéticas y presencia de hemodilución^{96,97}. El efecto del estrés oxidativo y la disfunción endotelial parece estar modulado también por la angiotensina II que a su vez también promueve la formación de especies reactivas de oxígeno⁷², esto junto con la inflamación sistémica y crónica de bajo grado son desencadenantes tanto de la ERC como de las enfermedades cardiovasculares⁹⁸.

Además de la disminución del filtrado glomerular, el deterioro de la FR en IC se asocia en un porcentaje importante de pacientes a albuminuria, debido tanto a un aumento de la permeabilidad glomerular como a la reducción de la reabsorción tubular consecuencia del daño tubular que se produce por consecuencia del descenso simultáneo de llegada de oxígeno (por reducción del flujo renal) y un aumento en las necesidades de oxígeno (ya que la reabsorción de Na⁺ supone una alta demanda energética).^{99,100}

3.2. Síndromes cardiorrenales

En 2004 el grupo de trabajo de NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) realizó la primera definición de síndrome cardiorrenal que fue aceptada en 2008 en la conferencia de la ADQI como definición de consenso como un trastorno fisiopatológico del corazón y los riñones por el cual una disfunción aguda o crónica de uno de estos órganos puede inducir una disfunción aguda o crónica en el otro, y una clasificación que reconoce las múltiples vías en las que la disfunción cardiorrenal puede ocurrir y define la disfunción primaria o secundaria del órgano en cada caso, aunque muchas veces es difícil establecer claramente una diferenciación por el solapamiento que existe. Se dividen en 5 subtipos conceptuales, aunque la evidencia que apoya la distinción de dicho síndrome basado en la fisiopatología, el pronóstico y el tratamiento es limitada.¹⁰¹⁻¹⁰³

Introducción

- Tipo 1 (cardiorrenal agudo). Disfunción cardíaca aguda que conduce a daño renal agudo (figura 3).
- Tipo 2 (cardiorrenal crónico). Insuficiencia cardíaca crónica que conduce a disfunción renal.
- Tipo 3 (renocardiaco agudo). Daño renal agudo que conduce a disfunción cardíaca aguda.
- Tipo 4 (renocardiaco crónico). Insuficiencia renal crónica que conduce a disfunción cardíaca.
- Tipo 5 (secundario). Condiciones sistémicas que causan disfunción renal y cardíaca.

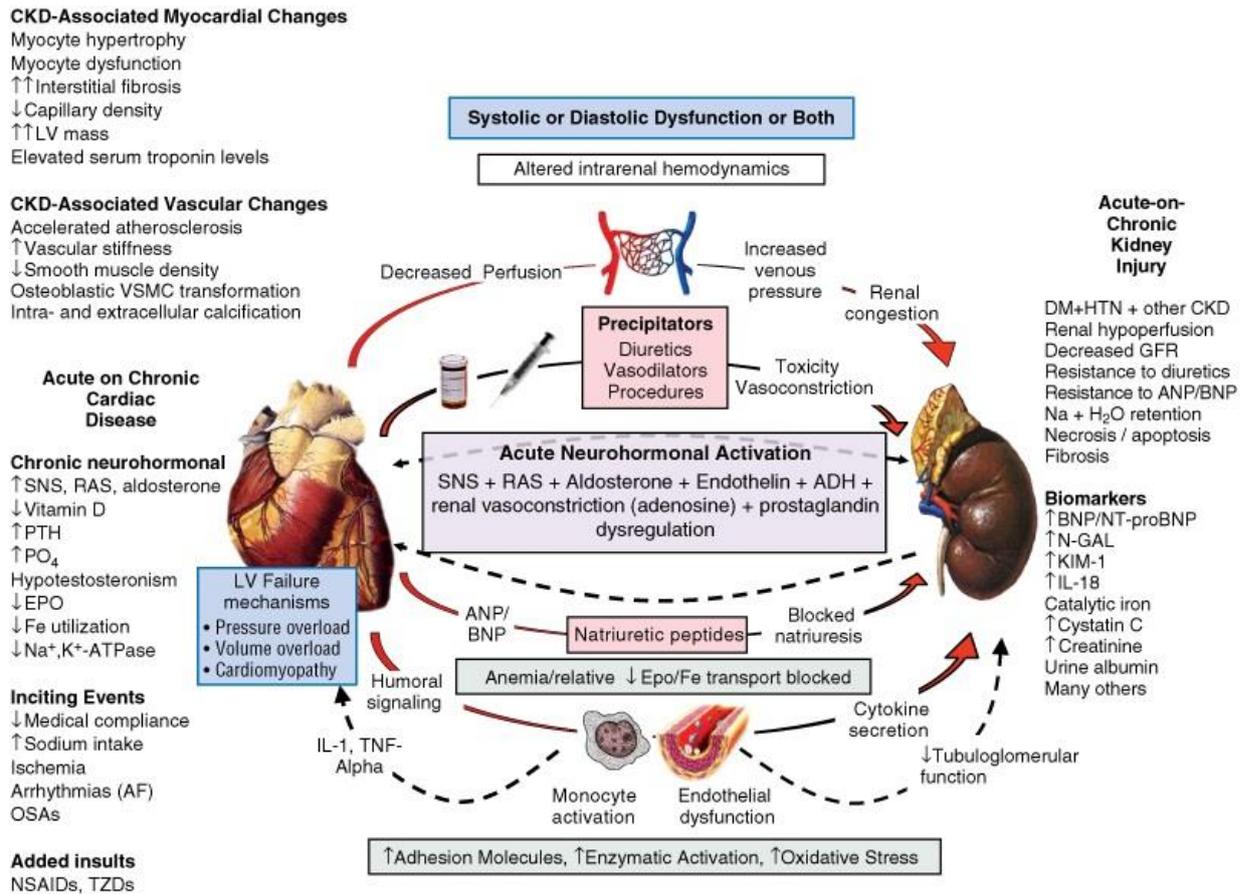


Figura 3. Fisiopatología del síndrome cardiorrenal tipo 1. Reproducido de Braunwald. Tratado de Cardiología. 10ª edición.

En descompensaciones de IC, el síndrome cardiorenal tipo 1 es el principalmente implicado. Su reconocimiento tiene relevancia desde un punto de vista clínico ya que requiere una monitorización estrecha de la FR y del estado de volemia del paciente. No obstante, una de sus principales limitaciones radica en la ausencia de estrategias terapéuticas que hayan conseguido prevenir este síndrome o mejorar los resultados clínicos tras su aparición. De hecho, de las cuatro grandes sociedades científicas que redactan guías de práctica clínica en diversas patologías cardiovasculares como son la ESC (*European Society of Cardiology*)¹⁰⁴, AHA/ACC (*American Heart Association/ American College of Cardiology*)¹⁰⁵, CCS (*Canadian Cardiovascular Society*)¹⁰⁶ y NICE (*National Institute for health and Care Excellence*)¹⁰⁷, tan solo las últimas guías de IC de la CCS presentan un apartado específico para el síndrome cardiorenal.

En este contexto se recomienda evitar en la medida de lo posible el uso de contraste yodado, fármacos potencialmente nefrotóxicos y precaución en el inicio y titulación de fármacos como IECA, ARAII o antialdosterónicos, que pese a su beneficio reconocido en pacientes con IC con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (VI) pueden provocar inicialmente un deterioro adicional en la FR^{108,109}, recomendándose no discontinuar los mismos a no ser que se produzca un deterioro progresivo y mantenido de la FR o se desarrolle hiperpotasemia⁷¹. Respecto al uso de diuréticos, aunque son la piedra angular del tratamiento para la congestión, su empleo puede producir una reducción brusca del compartimento intravascular renal que supere la tasa de relleno plasmática desde el espacio intersticial (generando hipovolemia transitoria) lo que aumenta la activación de SRAA y puede empeorar los datos de FR¹¹⁰. Existen pocos datos de calidad en cuanto al empleo de diuréticos en DRA y además la mayoría de ellos incluyen una población heterogénea que no se limita al contexto de IC descompensada y por tanto no son exclusivos del síndrome cardiorenal tipo 1, mostrando resultados contradictorios, así existen datos en los que

el uso de diuréticos en regímenes intensivos puede aumentar hasta en 5 veces la aparición de DRA¹¹¹, otros muestran una reducción de la necesidad de TRS y de estancia hospitalaria¹¹². Algún estudio ha encontrado relación entre las dosis intensivas de diuréticos y la mortalidad, aunque la explicación más probable para ello sea que la resistencia diurética y la disfunción renal concomitante que precisen dosis elevadas de diuréticos sean más un marcador que un mecanismo de mal pronóstico^{113,114}. De hecho, el deterioro de la TFGe que se puede producir con los diuréticos no se ha asociado con aumento de marcadores de daño tubular renal¹¹⁵. Las guías de la CCS recomiendan en este contexto, en caso de mantener estado congestivo, aumentar dosis e incluso combinar diuréticos y monitorizar más estrechamente la FR. En los ensayos en los que se ha probado con el uso de agentes de protección renal (como rolofilina), péptidos natriuréticos intravenosos y antagonistas neurohormonales tampoco han mejorado respecto al desarrollo del síndrome cardiorrenal. Aunque existían datos iniciales de que el uso de hemofiltración venovenosa continua podría presentar beneficio a corto plazo en cuanto a mejoría de síntomas y reducción de estancia hospitalaria y rehospitalización, el ensayo CARRESS-HF, en pacientes con congestión persistente y disfunción renal no encontró beneficios sobre la terapia diurética, y más pacientes en el grupo de hemofiltración presentaron eventos adversos, por tanto, esta de momento representa un enfoque de última línea para el paciente con síndrome cardiorrenal refractario^{116,117}.

4. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Aunque en muchos estudios la definición de ERC utilizada ha sido una TFGe $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, desde 2002 las guías de nefrología de la NKF-KDOQI (*National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) definen la ERC como una anomalía en la estructura o función del riñón, independientemente de la causa o de la presentación clínica específica, estadificándolo según el nivel de TFGe¹¹⁸. En 2012 la sociedad KDIGO actualizó las guías de ERC, incorporando en su definición el

Introducción

hecho de que la anomalía de la estructura o FR tenía que estar presente al menos 3 meses con implicaciones para la salud, incluyendo una subdivisión del estadio 3 en 3a y 3b e incluyendo otra estadificación según el nivel de albuminuria¹¹⁹.

Estadios ERC por TFGe		
	TFGe	Descripción
Estadio 1	≥ 90	Normal o aumentada
Estadio 2	60 - 89	Ligeramente reducida
Estadio 3a	45 - 59	Ligera a moderadamente reducida
Estadio 3b	30 - 44	Moderada a severamente reducida
Estadio 4	15 - 29	Severamente reducida
Estadio 5	< 15	Fallo renal

Tabla 5. Estadios de ERC en función de la TFGe

Estadios ERC por albuminuria				
	Excreción de albumina (mg/24h)	Ratio albumina - creatinina (mg/mmol)	Ratio albumina - creatinina (mg/g)	Descripción
Estadio A1	< 30	< 3	< 30	Normal o ligeramente aumentada
Estadio A2	30 – 300	3 – 30	30 -300	Moderadamente aumentada
Estadio A3	> 300	> 30	> 300	Severamente aumentada

Tabla 6. Estadios de ERC en función de la albuminuria

El aumento secuencial de estos estadios se correlaciona de forma independiente con la mortalidad, eventos cardiovasculares y necesidad de TRS¹²⁰⁻¹²². La integración de ambos estadios proporciona una información pronóstica más precisa.

Introducción

Tanto la IC como la ERC son enfermedades que se asocian con la edad y que se acompañan de factores de riesgo comunes como HTA, DM y enfermedad coronaria, por lo que no es sorprendente que coexistan con mucha frecuencia⁸¹. Aunque la prevalencia real de la ERC en IC es difícil de conocer debido a la variabilidad de la población incluida en los estudios por los diferentes criterios de inclusión y exclusión, la ERC resulta más una regla que una excepción en pacientes con IC en distintos estudios. Así en el registro ADHERE (un registro de alrededor de 175.000 ingresos por IC descompensadas), según la TFGGe al ingreso un 9% se clasificaban en estadio 1, un 27.4% en estadio 2, un 43.5% en estadio 3, un 13.1% en estadio 4 y en 7% en estadio 5, presentando un 59.3% de hombres y 67.6% de mujeres al menos una disfunción renal moderada (estadio 3), aunque a pesar de estas prevalencias permaneció muy infra-reconocida ya que solo apareció como diagnóstico en los informes en el 33.4% de los hombres y el 27.3% de las mujeres^{81,123}. En el registro SwedeHF (de más de 45.000 pacientes tanto ambulatorios como con IC descompensada) un 51% según TFGGe se encontraba al menos en estadio 3 de ERC^{124,125}.

La prevalencia de ERC y de los grados más avanzados según TFGGe es mayor en pacientes de mayor edad, mujeres, raza blanca, hipertensos, diabéticos, pacientes con aterosclerosis clínica manifiesta (como cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica), FA, enfermedad valvular y mayores niveles de fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). En cuanto a la FEVI, la prevalencia de ERC es similar entre aquellos con FEVI preservada o reducida, con tendencia en algunos estudios a mayor presencia de FEVI preservada con TFGGe severamente reducida o en ERT^{81,124,126}.

La presencia de ERC también afecta a la prescripción de tratamiento médico. Aunque la supresión del SRAA puede reducir transitoriamente la TFGGe, en pacientes con IC con disfunción renal subyacente se recomienda su uso en los casos indicados

Introducción

ya que en este contexto también se ha asociado con mejoría de la supervivencia^{127,128}. Aun así, en todos los estudios el uso de IECA o ARAII ha sido menor en pacientes con ERC a pesar de presencia de disfunción de VI, DM o enfermedad coronaria. También se ha observado menor uso de antialdosterónicos y β -bloqueantes^{81,124,126,129}. Además, en los casos que recibían tratamiento las dosis utilizadas eran con más frecuencia inferior a la dosis considerada objetivo¹²⁴.

La ERC, sobre todo a partir del estadio 3, tiene un efecto importante en los resultados clínicos de descompensaciones de IC. En relación a los eventos clínicos hospitalarios se ha asociado con aumento de la necesidad de ventilación mecánica y TRS, ingreso en UCI, aumento de la estancia y de la mortalidad intrahospitalaria y en relación al seguimiento con aumento de la mortalidad y reingresos, de forma independiente a edad, DM, HTA, clase NYHA, hemoglobina (Hb) y cardiopatía isquémica^{81,124,126,129}.

La evidencia en cuanto a la ERC por nivel de albuminuria es menor. Su presencia puede ser un marcador de daño vascular difuso, inflamación sistémica, activación del SRAA, alteración de la hemodinámica del glomérulo o función tubular anormal, produciéndose muchas de estas anormalidades fisiopatológicas en IC. En pacientes del estudio CHARM un 41% presentan niveles patológicos (definidos en este estudio como una ratio albúmina-creatinina en orina mayor a 2.5 mg/mmol en hombres y mayor a 3.5 mg/mmol en mujeres). La presencia de albuminuria era más frecuente en pacientes de mayor edad, con TFGe más bajas, diabéticos, hipertensos, antecedentes de ictus, enfermedad coronaria, FA y con peor clase funcional, sin relación en cuanto a la FEVI. Su presencia resulta en un aumento de riesgo a largo plazo de muerte de cualquier causa y cardiovascular y de reingreso por IC de forma independiente al resto de variables clínicas, analíticas (incluida FR y Hb glicosilada) y ecocardiográficas⁹⁹.

No sólo la ERC es más frecuente en pacientes con IC, sino que en estos además el deterioro de la FR en el seguimiento es más marcado. Mientras que en la población general la TFGe se reduce entre un 0.5 y 1 mL/min/1.73m² por año en pacientes con IC aumenta hasta 2.5 - 3 mL/min/1.73m² por año y este deterioro también se asocia con aumento de la mortalidad y reingresos en el seguimiento. Este deterioro es mayor en pacientes con EPOC, sin asociación con edad, DM, FA, clase NYHA ni con el tratamiento¹³⁰.

5. DAÑO RENAL AGUDO EN DESCOMPENSACIONES DE INSUFICIENCIA CARDIACA

El DRA es un fenómeno clínico frecuente y asociado con peor pronóstico en descompensaciones de IC, siendo más relevante que la presencia de ERC¹³¹. Se encuentran involucrados varios mecanismos como la congestión renal y cardiaca, la activación neurohormonal, la activación de la cascada inflamatoria, el estrés oxidativo, inducción de apoptosis por toxinas urémicas y la alteración del sistema inmune^{131,132}. El DRA puede darse tanto como un nuevo hallazgo como superpuesto a ERC establecida, en ambos casos requeriría monitorización y tratamiento.

Existe una variación importante respecto a la prevalencia reportada de DRA en descompensaciones de IC debido a cierta heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la variabilidad de definiciones de DRA, oscilando así entre el 11 y 73%^{133,134}, aunque en la mayoría de estudios y en metaanálisis se encuentre entre el 25 y 35%¹³⁵. Otra fuente de variabilidad en su prevalencia es la cifra de referencia tomada como basal, en muchos estudios esta se ha considerado como la primera registrada al ingreso y en otros se ha considerado como la más baja durante el ingreso para pacientes con ERC conocida y una Cr calculada según MDRD4 para una TFGe de 75 mL/min/1.73m² para pacientes sin ERC. Hay que tener en cuenta que el uso de

Introducción

Cr calculada para definir DRA ha demostrado clasificar mal a un porcentaje elevado de pacientes (hasta el 20%) al igual que el uso de la Cr más baja durante el ingreso^{134,136}.

En 2002 Gottlieb et al demostraron que cualquier aumento de Cr o reducción de TFGe durante el ingreso se asociaba con aumento de la mortalidad y de estancias hospitalarias prolongadas e identificaron el aumento de Cr $\geq 0.3\text{mg/dL}$ como la que mayor sensibilidad y especificidad presentaba, siendo esta la definición de DRA que más se ha repetido en posteriores estudios¹³⁷.

Roy et al compararon esta definición “clásica” con las definiciones analíticas de los criterios RIFLE, AKIN y KDIGO en descompensaciones de IC (no se tuvo en cuenta la medición del gasto urinario dado que en este contexto en el que el tratamiento principal son los diuréticos su medición es cuestionable), mostrando que todas ellas se asociaron con aumento de ingresos por IC y muerte de cualquier causa a 30 días y 1 año, sin embargo los criterios RIFLE y KDIGO fueron marginalmente mejores que la definición “clásica” a 30 días y solo los criterios RIFLE mostraron superioridad en cuanto a su capacidad pronóstica al año¹³⁸.

Existe evidencia sobre cierto sesgo de publicación que podría sobreestimar la verdadera asociación entre el DRA y los resultados⁸². Las definiciones de DRA se basan en incrementos y descenso absolutos o relativos de Cr y TFGe respectivamente pero ignoran el estado de volemia. Así, varias publicaciones recientes objetivan que el DRA solo se asocia con malos resultados si existe ausencia de mejoría clínica, surgiendo así el concepto de pseudo-DRA. La ausencia de mejoría clínica es algo subjetivo y difícil de definir habiéndose propuesto persistencia de signos de congestión o ausencia de respuesta diurética. Así, al menos en descompensaciones de IC, algo de incremento en la Cr podría ser aceptable siempre que no se deteriorase el estado clínico^{115,139,140}. Una circunstancia especial ocurre en el contexto de inicio de inhibidores de SRAA⁸², algo frecuente en pacientes ingresados por IC.

Introducción

No muchos estudios han hecho referencia al momento de aparición de DRA durante la hospitalización por descompensación de IC, habiéndose descrito el tiempo medio o mediana hasta la aparición del mismo entre 1 y 4'5 días, aunque todos coinciden en que la mayoría de casos se produce dentro de los primeros 5-7 días^{79,141-144}. Solo dos de estos estudios analizan la aparición de DRA a su llegada al servicio de Urgencias y ambos concluyen que entre un 45-50% de los casos de DRA ya están presentes en este momento^{134,144}.

Entre los factores de riesgo para desarrollo de DRA en descompensación de IC el más consistente es la presencia de ERC^{131,135,138,139,144-147}, habiéndose demostrado que la prevalencia de DRA aumenta proporcionalmente conforme disminuye la TFGe basal^{132,133,148}. Otros factores que se han asociado a su desarrollo en la mayoría de estudios han sido la edad, la DM y la historia de HTA, con algunos estudios que también señalan el uso de dosis elevadas de diuréticos intravenosos durante el ingreso^{111,132,133,135,144,147,149}. Además, de forma más variable y con menor magnitud de asociación algunos estudios también han relacionado el desarrollo de DRA con historia previa de IC y clase NYHA más avanzada^{149,150}, antecedentes de cardiopatía isquémica^{146,148,150}, menor uso previo de fármacos inhibidores del SRAA y β -bloqueantes^{79,111,148,150} y algunas características al ingreso como presencia de anemia, niveles elevados de NT-proBNP e hipotensión^{132,134,139,143,144,149,150}. Respecto al papel predictivo de la FEVI en cuanto a la aparición de DRA existe controversia acerca del mismo, mientras que en la mayoría de estudios no encuentran relación^{79,131,134,138,139,141,142,144,147,150}, existen estudios que encuentran mayor proporción de DRA tanto en FEVI preservada^{145,146} como deprimida^{111,132}.

En la tabla 7 aparecen reflejados los principales estudios sobre DRA en descompensación aguda de IC de los últimos años.

Introducción

Estudio	N	Definición	Incidencia DRA	Resultados
Kang et al ¹³²	5625	-DRA: aumento Cr ≥ 0.3 mg/dL durante ingreso <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	55.1%	Evento adverso hospitalario (muerte o empeoramiento de IC): OR 3.18 (IC 95% 1.78-5.67), $p < 0.001$. Estancia hospitalaria: 7.9 ± 5.2 vs 18.9 ± 22 días, $p < 0.001$ (no DRA vs DRA). Mortalidad a 3 meses: HR 1.66 (IC 95% 1.22-2.25), $p = 0.001$. Mortalidad a 1 año: HR 1.39 (IC 95% 1.14-1.69), $p = 0.001$.
Soltani et al ¹³¹	230	- DRA: aumento Cr ≥ 0.3 mg/dL durante ingreso <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	29.1%	Estancia hospitalaria: 14 (IQR 8-22) vs 8 (IQR 5-12), $p < 0.001$ (DRA vs no DRA). Mortalidad hospitalaria: OR 5.6 (IC 95% 2-15), $p = 0.001$.
Wattad et al ¹³⁹	726	- DRA: aumento Cr ≥ 0.3 mg/dL durante ingreso <i>FR basal: Cr al ingreso</i> - Congestión persistente: presencia de 1 o más signos o síntomas de IC al alta.	DRA: 27%. Congestión persistente: 33.2%.	Mortalidad: HR 1.26 (IC 95% 0.99-1.6), $p = 0.06$. DRA + congestión persistente: HR 2.29 (IC 95% 1.53-3.41), $p = 0.02$. <i>Seguimiento 15 ± 9 meses.</i>
Berra et al ¹⁵¹	646	- DRA: aumento Cr ≥ 0.3 mg/dL o $\geq 150\%$ respecto a basal en primeros 7 días de ingreso. <i>FR basal: Cr al ingreso</i> - Empeoramiento función renal (EFR):	DRA: 23.7% EFR: 38.1%	Muerte o reingreso a 1 año: - DRA: HR 1.24 (IC 95% 1.06-1.45), $p = 0.006$. - EFR: HR 1.29 (IC 95% 1.13-1.47), $p < 0.001$. Muerte a 1 año: - DRA: HR 1.52 (IC 95% 1.09-2.15), $p = 0.014$.

Introducción

		aumento Cr $\geq 0.3\text{mg/dL}$ o $\geq 150\%$ respecto a basal en el momento del ingreso <i>FR basal: 89% Cr más baja en el año previo y 11% Cr más baja durante el ingreso</i>		- EFR: HR 1.94 (IC 95% 1.43-2.64), $p < 0.001$.
Krishnamoorthy et al ¹⁴⁵	27309	- DRA persistente: aumento Cr $\geq 0.3\text{mg/dL}$ durante ingreso mantenido al alta. - DRA transitoria: aumento Cr $\geq 0.3\text{mg/dL}$ durante ingreso con disminución al alta (diferencia al alta con Cr basal $< 0.3\text{mg/dL}$). <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	DRA persistente: 20.3% DRA transitoria: 11.7%	Mortalidad hospitalaria: 2.4%, 3.2% y 9.2%, $p < 0.01$ (no DRA, DRA transitoria y persistente). Estancia hospitalaria: 5.3 ± 4.6 , 7.8 ± 5 y 6.4 ± 5.2 días, $p < 0.001$ (no DRA, DRA transitoria y persistente). Mortalidad a 90 días: - DRA transitoria: HR 1.19 (IC 95% 1.05-1.35), $p < 0.001$. - DRA persistente: HR 1.73 (IC 95% 1.57-1.91), $p < 0.001$. Reingresos a 90 días: - DRA transitoria: HR 1.06 (IC 95% 0.97-1.17), $p = 0.08$. - DRA persistente: HR 1.05 (IC 95% 0.98-1.12), $p = 0.08$.
Wang et al ¹⁴⁹	1709	- DRA: aumento de Cr $\geq 0.3\text{mg/dl}$ o $\geq 50\%$ durante 48 horas del ingreso <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	32.2%	Mortalidad hospitalaria: 1.9% vs 16.5%, $p < 0.01$ (no DRA vs DRA). Estancia hospitalaria: 14 (IQR 8-22) vs 8 (IQR 5-12), $p < 0.001$.
Takaya et al ¹⁴³	371	- DRA: Criterios AKIN.	26.7%	Mortalidad a 1 año:

Introducción

		Precoz (≤ 4 días) o tardío (≥ 5 días)		- DRA precoz: HR 1.70 (IC 95% 0.83-3.17), $p=0.14$.
		<i>FR basal: Cr al ingreso</i>		- DRA tardío: HR 3.39 (IC 95% 1.84-6.18), $p<0.01$.
Shirakabe et al ¹⁴⁴	625	- DRA: criterios analíticos RIFLE. <i>FR basal: 43.7% (pacientes con ERC conocida) Cr más baja durante el ingreso y 56.3% (sin ERC conocida) Cr calculada por MDRD4 para TFGe de 75 ml/min/1.73m²</i>	55% - R 34.2% - I 11.7% - F 9.1%	Estancia hospitalaria: 29.8 \pm 23.1, 40.3 \pm 41.1, 48.7 \pm 41.4, 73.9 \pm 85.2 días, $p<0.001$ (no DRA, estadios R, I y F). Estancia UCI: 5.1 \pm 5.7, 7.1 \pm 7.9, 9.5 \pm 16.6, 24.0 \pm 34.0 días, $p<0.001$ (no DRA, estadios R, I y F). Mortalidad hospitalaria: - R: OR 1.05 (IC 95% 0.43-2.61), $p=0.91$. - I OR 3.65 (IC 95% 1.42-9.38), $p<0.01$. - F OR 4.36 (IC 95% 1.65-11.51), $p<0.01$.
Roy et al ¹³⁸	637	- DRA clásica: aumento de Cr \geq 0.3mg/dL durante hospitalización - DRA según criterios analíticos RIFLE, AKIN y KDIGO <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	Cualquier definición: 38.3% DRA clásica: 33% DRA RIFLE: 25.6% DRA AKIN: 27.9%	Evento (muerte, ingreso por IC o necesidad de TRS) a 30 días: DRA clásica 11.6% vs 5%, $p<0.001$, RIFLE 11.6% vs 6% $p<0.001$, AKIN 9.9% vs 6.8% $p<0.001$ y KDIGO 11.9% vs 4.7% $p<0.001$. RIFLE - R OR 4.2 (IC 95% 2.4-7.3), $p<0.001$. - I OR 17.7 (IC 95% 8.1-38.4), $p<0.001$. - F OR 47.8 (IC 95% 16.8-135.6), $p<0.001$. AKIN - 1 OR 2.9 (IC 95% 1.7-4.8), $p<0.001$. - 2 OR 17.6 (IC 95% 7-44.1), $p<0.001$.

Introducción

					- 3 OR 45.3 (IC 95% 14.5-141.1), p<0.001.	
			DRA	KDIGO:	KDIGO	
			36.7%		- 1 OR 3.9 (IC 95% 2.3-6.5), p<0.001.	
					- 2 OR 19.4 (IC 95% 7.6-48.6), p<0.001.	
					- 3 OR 101.6 (IC 95% 22.2-466.6), p<0.001.	
Verdiani et al ¹⁴⁷	394	- DRA: aumento de Cr ≥ 0.3mg/dL o descenso de TFGe (MDRD4) ≥ 20% durante la hospitalización. <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	DRA	por	Cr	Estancia hospitalaria: 8.5 ± 4.3 vs 8.9 ± 4.9, p=0.64 (DRA vs no DRA por Cr) y 8.0 ± 3.6 vs 8.9 ± 5, p=0.29 (DRA vs no DRA por TFGe). Mortalidad a 1 año: - DRA por Cr: HR 1.03 (IC 95% 0.49-2.15), p=0.94. - DRA por TFGe: HR 1.09 (IC 95%0.54-2.12), p=0.81. Reingresos a 1 año: - DRA por Cr: HR 1.02 (IC 95% 0.63-1.63), p=0.95. - DRA por TFGe: HR 0.89 (IC 95%0.55-1.43), p=0.63.
Patel et al ¹⁴⁶	20063	- DRA: aumento de Cr ≥ 0.3mg/dL al alta. <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	17.8%			Estancia hospitalaria: 5.6 ± 4.7 vs 6.3 ± 4.8 días, p<0.01 (no DRA vs DRA). Reingreso a 30 días: HR 1.1 (IC 95%1.02-1.18), p=0.02. Mortalidad a 30 días: HR 1.53 (IC 95%1.34-1.75), p<0.01.
Belziti et al ¹⁴⁸	200	- DRA: aumento de Cr ≥ 0.3mg/dL y ≥ 25% respecto a basal durante el ingreso.	23%			Estancia hospitalaria: 9 (IQR 6-16) vs 4 (IQR 2-8), p<0.05. Muerte o reingreso IC: HR 1.65 (IC95% 1.12-2.67), p = 0.03. Mortalidad: HR 1.61 (IC 95% 0.75-2.23), p=0.1.

Introducción

		<i>FR basal: Cr al ingreso</i>		Reingreso IC: HR 2.38 (IC 95% 1.68-2.95), p<0.01. <i>Seguimiento 416 ± 143 días.</i>
Hata et al ¹³⁴	376	- DRA: criterios analíticos RIFLE. <i>FR basal: 59% (pacientes con ERC conocida) Cr más baja durante el ingreso y 41% (sin ERC conocida) Cr calculada por MDRD4 para TFGe de 75 ml/min/1.73m²</i>	73%	Estancia UCI: 8.8 ± 15.4 vs 5.0 ± 2.8 días, p<0.05 (DRA vs no DRA). Estancia hospitalaria: 48.6 ± 47.4 vs 25.7 ± 16.8 días, p<0.01 (DRA vs no DRA). Mortalidad hospitalaria: 10.5% vs 1%, p=0.001 (DRA vs no DRA). R 0%, I 4.3%, F 49.1%.
Damman et al ¹³³	1023	- DRA: aumento de Cr ≥ 0.3mg/dL y ≥ 25% respecto a basal al alta. <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	11%	Muerte o reingreso IC a 6 meses: HR 1.63 (IC95% 1.10-2.40), p < 0.05. Mortalidad a 6 meses: HR 1.73 (IC 95% 1.16-2.60, p<0.01). Reingreso IC a 6 meses: HR 1.50 (IC 95% 0.89-2.53, p=ns). Reingreso cualquier causa a 6 meses: HR 1.57 (IC 95% 1.15-2.15, p<0.01).
Metra et al ¹¹¹	318	- DRA: aumento de Cr ≥ 0.3mg/dL y ≥ 25% respecto a basal durante el ingreso. <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	32%	Estancia hospitalaria: 15 ± 14 vs 8 ± 7 días, p<0.01 (DRA vs no DRA). Muerte o reingreso IC: HR 1.47 (IC95% 1.13-1.81), p = 0.02. <i>Seguimiento 480 ± 360 días.</i>
Cowie et al ¹⁴²	299	- DRA: aumento Cr ≥0.3mg/dL durante primeros 15 días de ingreso <i>FR basal: Cr al ingreso</i>	33%	Estancia hospitalaria: 13 (IQR 4.9-44) vs 9 (IQR 4-31.2), p<0.001. Mortalidad hospitalaria: OR 9.2 (IC95% 2.6-33.5), p = 0.002. Mortalidad a 30 días: OR 3.5 (IC 95% 1.5-8.5), p=0.003. Mortalidad a 180 días: OR 1.8 (IC 95% 0.98-3.2), p=0.08.

Tabla 7. Estudios de DRA en descompensación aguda de IC

6. GALECTINA-3. PAPEL COMO MARCADOR DE RIESGO EN INSUFICIENCIA CARDIACA Y ASOCIACIÓN CON LA FUNCIÓN RENAL

La Galectina-3 (Gal-3) es una proteína de la familia de las lectinas. Se trata de una proteína quimérica de unos 30 KDa, con un dominio amino-terminal que es la zona de unión específica a receptores, una secuencia interna repetitiva de tipo colágeno que sirve como sustrato para metaloproteinasas de matriz; y un dominio carboxilo-terminal que contiene la región de unión a carbohidratos¹⁵². La Gal-3 se segrega de forma paulatina a la matriz extracelular y a la circulación por varios tipos de células, como macrófagos, fibroblastos y monocitos, que participan en diversos procesos como inflamación crónica y aguda, fibrosis, inmunidad adaptativa e innata. Se han identificado múltiples ligandos tanto intra como extracelulares, lo que hace que Gal-3 esté involucrada en múltiples gran variedad de procesos biológicos tanto patológicos como fisiológicos, entre los que se incluyen la apoptosis celular, adhesión, migración, angiogénesis y respuesta inflamatoria¹⁵³⁻¹⁵⁶.

La Gal-3 tiene un conocido papel relevante en procesos fibróticos que son típicamente el resultado de mala respuesta de la reparación tisular de órganos al daño, inflamación o estrés. Su secreción puede ser estimulada por diversas situaciones dañinas y tiene un papel en la transición epitelio-mesénquima, formación de cicatriz y la disrupción de la arquitectura tisular bajo condiciones patológicas^{157,158}. Gal-3 juega un papel importante en múltiples vías de fibrosis de diversos tejidos como el hepático, renal, cardíaco, pulmonar y vascular¹⁵⁹⁻¹⁶⁴.

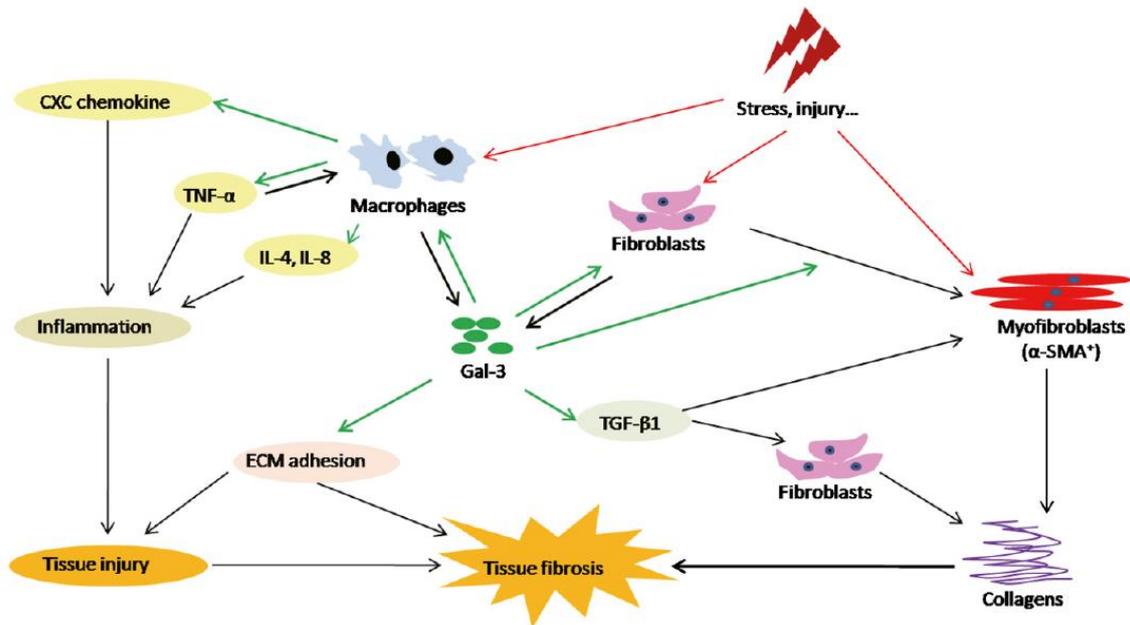


Figura 4. Función profibrótica de Gal-3 segregada por fibroblastos y macrófagos en la fibrosis tisular. Reproducido de Ref. Bibl. 158

Su papel como posible marcador de enfermedad renal se evaluó en una cohorte de descendientes del estudio Framingham encontrando relación entre los niveles plasmáticos basales de Galectina-3 y la caída del filtrado glomerular (definida como disminución $\text{TFGe} \geq 3 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{año}$) y con la insuficiencia renal crónica incidente (definida como $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$)¹⁶⁵. Además, en modelos animales de DRA (tanto isquémico como tóxico) se ha comprobado que la expresión de Gal-3 (por métodos inmunohistoquímicos y por medición de ARNm) comienza a aumentar a las 2 horas, apareciendo su valor pico a las 48 horas y disminuyendo a partir de los 28 días, sugiriendo que Gal-3 puede jugar un papel importante en el daño y su consiguiente reparación¹⁶⁶.

La fibrosis a nivel cardíaco se considera un proceso irreversible de varias enfermedades, entre ellas en IC, aunque la evidencia basada en el diagnóstico y potencial tratamiento de la misma es muy limitada. La Gal-3 a este nivel induce la proliferación de fibroblastos cardíacos, la producción de colágeno y expresión de ciclina D1, ejerce efectos proinflamatorios al activar macrófagos y media en la proliferación de células productoras de matriz extracelular¹⁶³, por tanto se muestra

Introducción

como un biomarcador de fibrosis cardiaca con poder predictor en distintos contextos^{167,168}.

Así, en población general los niveles de Gal-3 tiene relación con la edad y con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y se asocia de forma independiente con el aumento de riesgo para IC incidente y con la mortalidad, lo que apoya que el desarrollo de fibrosis pueda preceder a la clínica^{169,170}. En población de pacientes con IC crónica los niveles elevados de Gal-3 se han asociado con una mayor mortalidad en el seguimiento y también con mayor remodelado cardiaco adverso, presentando mayores volúmenes telediastólicos de ventrículo izquierdo¹⁷¹⁻¹⁷³. En ingresos por descompensaciones de IC los niveles basales también se han asociado con mayor mortalidad en el seguimiento y riesgo de reingresos por IC, de forma independiente a otros factores clínicos y analíticos, incluyendo NT-proBNP, siendo así tanto en pacientes con FEVI preservada como deprimida^{174,175}. Sin embargo, este valor predictor de Gal-3 en IC se ve reducido tras ajustar los análisis por FR, llegando en algunos casos a perder la significación estadística¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Dado el carácter dinámico de la IC, surgió la duda de si las medidas seriadas de Gal-3 podría mejorar su precisión pronostica en IC. Aunque los datos al respecto son escasos, en IC estable los niveles de Gal-3 en periodos de 3-6 meses son bastante estables^{178,179}, presentando escasas variaciones aunque su aumento se asocia con incremento en los eventos cardiovasculares¹⁷⁹⁻¹⁸¹. En IC aguda los niveles de Gal-3 no muestran un comportamiento dinámico entre el ingreso y los 30 días tras el alta, manteniéndose los niveles estables¹⁸².

HIPÓTESIS

Hipótesis

- En descompensaciones por IC los mecanismos que conducen al DRA suelen preceder al ingreso hospitalario, por lo que en el momento del ingreso gran parte de los pacientes ya presentarían DRA.
- Utilizar como cifras de referencia los valores de FR en situación clínica estable previa al ingreso en lugar de las cifras durante el ingreso permitiría un aumento de detección de DRA y podría suponer una mejoría en la capacidad pronóstica que implica esta complicación en descompensaciones de IC.
- Los niveles elevados de Gal-3 podrían identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar DRA durante descompensaciones de IC.

OBJETIVOS

Objetivos

Los objetivos de este estudio fueron:

1. Describir las diferencias en la incidencia de DRA así como del pronóstico que confiere la misma en descompensaciones agudas de IC en función de si los valores usados como referencia son los previos al ingreso en situación ambulatoria o si son los presentes en el momento del ingreso.
2. Describir el momento en el que ocurre el DRA teniendo en cuenta las cifras basales ambulatorias y valorar si el DRA presente a la llegada a Urgencias, el que ocurre precozmente durante el ingreso y el tardío presentan diferencias en el perfil de pacientes en el que ocurre y en el pronóstico asociado.
3. Estudiar si el valor basal de Gal-3 puede servir como predictor de DRA en descompensaciones de IC.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio está constituida por pacientes consecutivos dados de alta en el servicio de Cardiología o Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) por IC desde el 1 de febrero de 2009 al 31 de enero de 2017.

1.1. Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con descompensación aguda de IC que requiriera un ingreso no programado durante un periodo superior a 48 horas y precisase tratamiento con diuréticos intravenosos y de los que existieran datos analíticos de FR previa al ingreso. Si existen varias hospitalizaciones en algún paciente durante el periodo establecido se considera solo el primer ingreso de cada paciente en el HCUVA. El diagnóstico de descompensación aguda se establece según criterios establecidos en las guías de práctica clínica vigentes durante el periodo de reclutamiento^{104,183,184}.

1.2. Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellos pacientes cuya descompensación de IC estuviera provocada por síndrome coronario agudo, miocarditis, pericarditis o tromboembolismo pulmonar, aquellos que estaban o habían estado sometidos previamente a cualquier tipo de TRS, pacientes con trasplante renal y/o cardiaco y aquellos pacientes que precisaran cirugía cardiaca durante el ingreso.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional basado en un registro unicéntrico retrospectivo llevado a cabo desde el 1 de febrero de 2009 hasta el 1 de marzo de

2017. Para la realización del estudio se empleó un diseño transversal descriptivo con el que se pretendió comparar las características clínicas de los pacientes con descompensaciones de IC que desarrollaban DRA y aquellos que no; y un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretendió evaluar las diferencias de eventos clínicos adversos en ambos grupos de pacientes. Además, tal y como se ha mencionado en los objetivos también se comparó la capacidad de predicción de DRA de los niveles en de ingreso de Gal-3.

2.1. Justificación del diseño

La principal ventaja de los estudios retrospectivos se sitúa en que son fuentes de datos rápidas, sencillas y económicas. Además, si los registros son exhaustivos, no habrá pérdidas significativas de información. Este tipo de estudios es laborioso, pero fácil de seguir y describe variables, su distribución y, en ocasiones, su posible asociación. Al mismo tiempo, los estudios observacionales permiten contestar a un importante número de preguntas encaminadas a conocer la prevalencia e incidencia de los eventos, los factores de riesgo, las medidas preventivas y la evolución y pronóstico. Teniendo en cuenta todo lo anterior, se considera que este tipo de diseño es adecuado para dar respuesta a las hipótesis de estudio.

2.2. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de registro. Debido a que se registraron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se calculó el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

3. FUENTES DE INFORMACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

De cada uno de los pacientes ingresados con descompensación aguda de IC se recogieron los antecedentes personales mediante la revisión de su historia clínica

Material y métodos

previa informatizada (Programa Selene de atención hospitalaria del Servicio Murciano de Salud) y revisión de su historia clínica antigua (tomo/os de historia clínica antigua en papel, no informatizada). Esta recogida de datos fue realizada por personal médico de la institución. Los datos analíticos relativos a la FR previa fueron proporcionados por el servicio de Análisis Clínico del HCUVA. Durante la hospitalización, los datos demográficos, clínicos, la información sobre tratamientos, las analíticas, el electrocardiograma, el ecocardiograma y las complicaciones fueron recogidas. Las decisiones en cuanto a las exploraciones complementarias solicitadas y el tratamiento durante el ingreso y el seguimiento posterior las llevó a cabo su médico responsable según su criterio clínico.

Los pacientes fueron objeto de seguimiento clínico tras el alta, registrando los eventos clínicos adversos tras el alta hospitalaria mediante información proporcionada por el Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria de la Consejería de Sanidad de Murcia y mediante la consulta de historia clínica informatizada mediante la consulta de los programas de Ágora Plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) y SELENE® (Siemens Health Services, Madrid, España): sistemas para la gestión sanitaria desarrollados para la Servicio Murciano de Salud, que integran la información atención primaria y especializada. Son plataformas que incluyen datos relevantes del paciente, (prescripciones, episodios activos, cuidados y tomas de enfermería, analíticas y vacunaciones) como informes clínicos y pruebas complementarias digitalizadas realizadas por distintos profesionales sanitarios. Los eventos clínicos adversos fueron asignados por un cardiólogo experto.

4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio cumplió los requisitos de la Declaración de Helsinki. Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, la participación en el mismo no implicó riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales.

Respecto a la confidencialidad de los datos de los pacientes se realizó una exportación de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio, aunque en la base de datos informatizada sus datos figuraban disociados. La información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos y nunca fue desvelada ni divulgada.

5. VARIABLES DEL ESTUDIO

5.1. Variables basales

5.1.1. Variables administrativas y de gestión:

- Fecha de ingreso hospitalario: Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- Fecha de alta hospitalaria: Variable tipo fecha (DD-MM-AA).

5.1.2. Variables clínicas y sociodemográficas:

- Fecha de nacimiento: Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años.
- Sexo: variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).
- Peso: variable cuantitativa continua expresada en kilogramos.
- Talla: variable cuantitativa continua expresada en centímetros.
- Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa continua expresada en Kg/m^2 .
- Área de superficie corporal: variable cuantitativa continua expresada en m^2 , calculada mediante la fórmula de Dubois y Dubois.

5.1.3. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV):

- Diabetes Mellitus (DM): variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como glucemia en ayunas a ≥ 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$, tratamiento previo con antidiabéticos orales y/o insulina o antecedentes de diabetes mellitus en la historia clínica¹⁸⁵. No se distinguió en función del tipo de diabetes I o II.

Material y métodos

- Hipertensión arterial (HTA): variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como presión arterial sistólica superior a 140 mmHg o diastólica superior a 90 mmHg en al menos dos ocasiones, o estar bajo tratamiento con fármacos antihipertensivos o antecedente de hipertensión recogido en la historia clínica¹⁸⁵.
- Dislipemia: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como hallazgo en analítica colesterol total elevado > 200 mg/dl, colesterol-HDL bajo \leq 40 mg/dl, colesterol-LDL elevado \geq 160 mg/dl o triglicéridos elevados valores \geq 150 mg/dl, estar bajo tratamiento hipolipemiante o antecedente de dislipemia recogido en la historia clínica¹⁸⁵.
- Tabaquismo: variable cualitativa dicotómica (Si/No). La variable fue definida como consumo actual o previo de tabaco, según anamnesis con el paciente o si se encontraba recogido en la historia clínica.

5.1.4. Comorbilidades:

- Insuficiencia cardíaca (IC) previa: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como signos y síntomas de insuficiencia derecha y/o izquierda documentados en la historia clínica acompañados de FEVI < 40% o de FEVI \geq 40% con elevación de péptidos natriuréticos y evidencia ecocardiográfica de alteración estructural relevante (hipertrofia ventricular izquierda y/o aumento de aurícula izquierdo) o disfunción diastólica¹⁰⁴.
- Cardiopatía isquémica: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como diagnóstico previo de infarto de miocardio, angina de pecho, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de bypass coronario en base a lo recogido en su historia clínica.
- Enfermedad renal crónica (ERC): Variable cualitativa dicotómica (Si/No) Definida como la presencia de una TFGe inferior a 60 mL/min/1.73 m². Se consideró también como variable cualitativa politópica (No ERC o ERC estadios I, II, III o IV). Definida en según se encontraba en la historia clínica y

Material y métodos

clasificada en función del filtrado glomerular renal basal (según la ecuación MDRD4) de acuerdo con lo establecido en las últimas guías de la sociedad KDIGO.

- Enfermedad cerebrovascular (ECV): variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de estenosis carotídea >70% objetivada mediante prueba de imagen o ictus previo o accidente isquémico transitorio (AIT) previo. El ictus fue definido como signos o síntomas de disfunción neurológica secundarios a un infarto en el sistema nervioso central y el AIT definido como signos o síntomas que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen¹⁸⁶.
- Arteriopatía periférica: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90 o antecedente recogido en la historia de claudicación intermitente y/o intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia)¹⁸⁷.
- Fibrilación auricular (FA) o flutter auricular: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como antecedente de fibrilación auricular o flutter a partir de los datos clínicos y la revisión de los electrocardiogramas recogidos en su historia clínica o desarrollo de fibrilación auricular durante el ingreso¹⁸⁸.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como presencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento con broncodilatores de forma crónica.
- Hipotiroidismo: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como TSH superior a 10 mUI/L o estar bajo tratamiento con suplemento de hormona tiroidea o antecedente de hipotiroidismo recogido en la historia clínica.

5.1.5. Variables analíticas:

- Fecha de analítica basal: Variable tipo fecha (DD-MM-AA). Considerada como la previa más cercana a la fecha del ingreso en situación ambulatoria estable (definida como situación en la que no precisase de diurético

Material y métodos

intravenoso en los 7 días previos o posteriores), extraída por cualquier motivo de atención primaria o en consultas externas hospitalarias.

- Creatinina basal (Cr basal): Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl.
- Tasa de filtrado glomerular estimada basal (TFGe basal): Variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1.73m² calculada mediante la ecuación MDRD4.

5.1.6. Tratamiento previo al ingreso:

- Bloqueadores beta: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Antialdosterónicos: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Anticoagulante: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye tanto antagonistas de la vitamina K como anticoagulantes directos.
- Antiagregación: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye tanto ácido acetilsalicílico como inhibidores del receptor P2Y12.
- Digoxina: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.2. Variables del ingreso

5.2.1. Constantes:

- Frecuencia cardiaca (FC): variable cuantitativa continua expresada en latidos por minuto. Se clasificó también como variable cualitativa politópica (bradicardia, normal y taquicardia en función de la presencia de FC inferior a 60 lpm, FC entre 60 y 100 lpm y FC superior a 100 lpm, respectivamente).
- Tensión arterial sistólica (TAS): variable cuantitativa continua expresada en mmHg.

5.2.2. Variables ecocardiográficas:

- Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado (VTDVli): variable cuantitativa continua expresada mL/m². Calculado mediante el método de

Material y métodos

sumación de discos (método modificado de Simpson) usando imagen con segundo armónico¹⁸⁹ e indexando a la superficie corporal.

- Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado (VTSVI): variable cuantitativa continua expresada mL/m². Calculado mediante el método de sumación de discos (método modificado de Simpson) usando imagen con segunda armónico¹⁸⁹ e indexando a la superficie corporal.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje (%), calculado mediante la fórmula (VTDVI-VTSVI)/VTDVI. En casos de mala ventana acústica que impidiera el método de Simpson la medición de la FEVI se realizó visualmente por un ecocardiografista experto¹⁸⁹.
- Función sistólica global de ventrículo izquierdo (VI): variable cualitativa politópica. Puede ser normal (FEVI ≥ 50%), ligeramente deprimida (FEVI ≥ 40% y < 50%), moderadamente deprimida (FEVI ≥ 30% y < 40%) o severamente deprimida (FEVI <30%)¹⁸⁹.
- Volumen de aurícula izquierda (AI) indexada: variable cuantitativa continua expresada mL/m². Calculado mediante el método de sumación de discos (método modificada de Simpson) usando imagen con segundo armónico¹⁸⁹ e indexando a la superficie corporal.
- Desplazamiento sistólico del anillo tricuspideo (TAPSE: *tricuspid anular plane systolic excursión*): variable cuantitativa continua expresada en mm. Medido en modo M con el cursor alineado en dirección al anillo tricúspide lateral desde la proyección apical cuatro cámaras¹⁸⁹.
- Función sistólica de ventrículo derecho (VD): variable cualitativa dicotómica (normal/deprimida). Estimada cualitativamente basada en la integración de la valoración de la contracción visual y de los parámetros cuantitativos¹⁹⁰.
- Presión sistólica de arteria pulmonar estimada (PSAP): variable cuantitativa continua expresada en mmHg. Calculado mediante la ecuación simplificada

Material y métodos

de Bernoulli a través de la señal del doppler continuo de la regurgitación tricuspídea sumado a la estimación de la presión de la aurícula derecha basada en el diámetro y colapso inspiratorio de la vena cava inferior¹⁹⁰.

- Valvulopatía significativa: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye estenosis o insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral o insuficiencia tricúspide de grado moderado o severo tanto de válvulas nativas como protésicas¹⁹¹⁻¹⁹³.
- Prótesis biológica o mecánica en posición aórtica y/o mitral: variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.2.3. Variables analíticas:

- Creatinina al ingreso (Cr ingreso): Variable cuantitativa continua expresada en mg/dL.
- Tasa de filtrado glomerular estimada al ingreso (TFGe ingreso): Variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1.73m² calculada mediante la ecuación MDRD4.
- Hemoglobina (Hb): Variable cuantitativa continua expresada en g/dL. Se definió anemia como variable cualitativa dicotómica (Si/No) en función de la presencia de Hb inferior a 13 g/dL en varones y menor a 12 g/dL en mujeres¹⁰⁴.
- Sodio (Na⁺): Variable cuantitativa continua expresada en mEq/L. Se definió hiponatremia como variable cualitativa dicotómica (Si/No) en función de la presencia de Na inferior a 136 mEq/L.
- Potasio (K⁺): Variable cuantitativa continua expresada en mEq/L. Se definió la potasemia como variable cualitativa politópica (hipopotasemia, normopotasemia e hiperpotasemia en función de la presencia de K inferior a 3.6 mEq/L, K entre 3.6 y 5.5 mEq/L y K superior a 5.5 mEq/L, respectivamente).
- Fracción amino-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP): Variable cuantitativa continua expresada en pg/mL.

Material y métodos

- Galectina-3 (Gal-3): Variable cuantitativa expresada en ng/mL. Las concentraciones de Gal-3 fueron medidas un ensayo de tipo sándwich de una sola etapa cuantitativa con detección de fluorescencia, diseñado para su uso con el sistema de inmunoensayo automatizado VIDAS. Es una prueba automatizada que mide cuantitativamente la Gal-3 en suero humano usando una técnica ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent-Assay*). Esta prueba se ha realizado utilizando el analizador de sobremesa miniVidas (bioMérieux, France). Los coeficientes de variación fueron 4.5 y 3.9% para 15 ng/mL y 31 ng/mL¹⁹⁴. Todas las etapas del ensayo se realizan automáticamente por el instrumento, calculando la concentración de la Gal-3 con respecto a una curva de calibración almacenada.

5.2.4. Definición de daño renal agudo:

- Daño renal agudo (DRA): variable cualitativa politópica. Definido mediante los criterios analíticos RIFLE²⁶, pudiendo ser:
 - DRA estadio R (*Risk*): aumento de Cr ≥ 1.5 veces o descenso en TFGe $\geq 25\%$.
 - DRA estadio I (*Injury*): aumento de Cr ≥ 2 veces o descenso en TFGe $\geq 50\%$.
 - DRA estadio F (*Failure*): aumento de Cr ≥ 3 veces o descenso de TFGe $\geq 75\%$ o una Cr $\geq 4\text{mg/dL}$ con un aumento $>0.5\text{mg/dL}$.
 - No DRA: si no cumple ninguno de los anteriores criterios.

5.2.5. Tratamiento médico al alta:

- Bloqueadores beta: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Antialdosterónicos: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Anticoagulante: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye tanto antagonistas de la vitamina K como anticoagulantes directos.

Material y métodos

- Antiagregación: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye tanto ácido acetilsalicílico como inhibidores del receptor P2Y12.
- Digoxina: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.3. Variables relacionadas con los eventos clínicos:

5.3.1. Eventos intrahospitalarios:

- Tiempo de ingreso: Variable cuantitativa continua expresada en días, definido como el tiempo entre la fecha de ingreso y la de alta o muerte si esta se produjo durante el ingreso.
- Muerte intrahospitalaria: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.3.2. Eventos en el seguimiento:

- Mortalidad total: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como mortalidad por cualquier causa ocurrida durante el periodo de seguimiento.
- Causa de la muerte: Variable cualitativa politópica (Cardiovascular, no cardiovascular y desconocida o indeterminada). Se consideró muerte cardiovascular como muerte secundaria a infarto agudo de miocardio, muerte súbita, descompensación de IC, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar, isquemia mesentérica,.... Se definió muerte no cardiovascular como aquellas secundarias a una causa no incluida en el apartado previo de muerte cardiovascular.
- Ingreso por descompensación de IC: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como el inicio rápido o empeoramiento progresivo de síntomas y/o signos de IC que conduce a un ingreso no planificado que precise tratamiento con diurético intravenoso y/o drogas vasoactivas para la estabilización clínica¹⁰⁴.
- Necesidad de TRS: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como la necesidad de inicio de hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria.

- Trasplante cardiaco o renal: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.4. Seguimiento

El periodo de observación comprendió desde la fecha de inicio hasta la fecha de fin de estudio. La fecha de inicio de estudio fue la fecha de primer ingreso por descompensación de IC en el periodo de 1 de febrero de 2009 al 31 de enero de 2017. Se estableció una fecha fin de estudio común para todos los pacientes incluidos (1 de marzo de 2017), si bien para el caso de los pacientes fallecidos durante el seguimiento la fecha fin de estudio fue la fecha de muerte. Tal y como se ha mencionado anteriormente, los eventos del estudio durante el seguimiento fueron recogidos a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico con los pacientes o familiares en caso de defunción

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar si tenían una distribución normal se evaluaron las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con distribución normal se presentaron en forma de media \pm desviación estándar (DE) y los de distribución no normal se presentaron en forma de mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Para la comparación de variables se emplearon diferentes test estadísticos. En el caso de variable cuantitativas con distribución normal: para la comparación de las medias con una variable cualitativa dicotómica se utilizó la prueba estadística t de Student. En los casos en que la variable cualitativa tuviera más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) tras comprobar que se cumplían los supuestos del modelo (independencia, normalidad e igualdad de varianzas). En el caso de variable cuantitativa sin distribución normal se emplearon el test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tuvo 2 niveles, y el test de Kruskal-Wallis si la medición cualitativa tuvo 3 niveles o más. En el caso de ambas variables de tipo

Material y métodos

categorico, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas rxs) o el test de Fisher (en tablas 2x2). En el caso de comparación de una misma variable categórica en dos momentos distintos se realizó mediante el test de McNemar en función de la presencia de DRA y su estadio.

Para el estudio de mortalidad intrahospitalaria se calcularon las odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95%) y la significación estadística en cada caso, obtenidos del análisis de regresión logística binaria para identificar los factores predictivos. En el análisis univariante se incluyeron todas las variables que pudieran condicionar la aparición del evento. Para identificar los factores independientes de mortalidad intrahospitalaria se realizaron análisis de regresión logística binaria multivariante en los que se incluyeron aquellas variables asociadas al mismo en el análisis univariante y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. No se respetó en todos los casos el máximo de 1 variable por cada 10 eventos, por lo que en ocasiones pudo haber sobreajuste del modelo multivariante. Debido a que existió un número significativo de valores perdidos en la PSAP se decidió realizar dos análisis multivariante por separado: el primero no incluyó la PSAP y un segundo en el que se incluyó con imputación múltiple por ecuaciones encadenadas considerando 10 como número de bases a completar (paquete "mice" del software estadístico R, versión 3.4.4).

Para describir la aparición de los eventos a lo largo del seguimiento en función del DRA se emplearon análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. El estadístico empleado para comparar los estadios de DRA fue el log-rank test. Para estudiar la asociación entre las distintas variables independientes y los eventos en el seguimiento (mortalidad total y evento combinado de muerte, ingreso por IC, necesidad de TRS o trasplante renal o cardiaco), se realizó un primer análisis univariante de regresión de Cox, calculando la razón instantánea de riesgo o Hazard

Material y métodos

Ratio (HR) (con su intervalo de confianza al 95% y la significación estadística en cada caso). En el análisis univariante se incluyeron todas las variables que pudieran condicionar la aparición de cada evento. Para identificar los factores independientes de eventos en el seguimiento se realizaron análisis de regresión de Cox multivariante en los que se incluyeron aquellas variables asociadas a los eventos en los análisis univariantes y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Previo al inicio de la recogida de los datos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables con importancia en la aparición de eventos. Finalmente, antes de la realización de los análisis de regresión se eliminaron todas aquellas variables con una varianza cercana a cero y aquellas que podrían causar problemas de colinealidad debido a su alta correlación. Debido a que existió un número significativo de valores perdidos en las variables PSAP y NT-proBNP, se decidió realizar dos análisis multivariante por separado: el primero no incluyó dichos parámetros y un segundo en el que se incluyeron dichos parámetros con imputación múltiple por ecuaciones encadenadas considerando 10 como número de bases a completar (paquete "mice" del software estadístico R, versión 3.4.4).

Se analizó el subgrupo de la población en la que se pudo determinar los niveles de Gal-3 al ingreso y se evaluó la presencia de DRA en función del nivel de Gal-3, así como la correlación entre los niveles de Gal-3 y los cambios en Cr y TFGe mediante el coeficiente de correlación (ρ) de Spearman. La capacidad de discriminación de la Gal-3 para la predicción de DRA estadios I o F se evaluó mediante curva ROC y la determinación de área bajo la curva. Se evaluó la capacidad de discriminación del modelo multivariante para la predicción de DRA estadio I o F con y sin Gal-3 mediante las curvas ROC y la determinación de las áreas bajo la curva, para la comparación de las mismas se empleó el método de deLong.

Material y métodos

Para los análisis estadísticos se emplearon los programas estadísticos IBM SPSS statistics version 22 (IBM Corp. in Armonk, NY), MedCalc (Versión 4.8.1) y con el paquete estadístico R versión 3.4.4.

RESULTADOS

1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Entre el 1 de Febrero de 2009 y el 31 de Enero de 2017 se identificaron 502 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Para aumentar la precisión diagnóstica se decidió incluir en el análisis final solamente a aquellos pacientes en los que la diferencia entre fecha de analítica basal y fecha de ingreso hospitalario fuera menor a 1 año con el objetivo de que la FR considerada como basal fuese lo más similar al momento estable previo al ingreso, por lo que se excluyeron 44 pacientes más, incluyendo finalmente en el análisis a 458 pacientes.

Las tablas 8 y 9 muestran las características basales de la población incluida en el análisis comparándolas con los 44 excluidos por tener fecha de analítica basal anterior a 1 año. Además de existir una diferencia significativa en el tiempo entre analítica basal e ingreso, los pacientes excluidos presentaban menos diagnóstico previo de IC, menos prevalencia de ERC, menos antecedentes de HTA y de FA o flutter auricular y menor presencia de prótesis valvulares. Presentaban también mejores cifras de FR tanto en la analítica basal como en la del ingreso.

Así, la población finalmente incluida tenía una edad media de 72.7 ± 11.1 años y el 55.7% eran hombres. La mayoría (81.2%) eran hipertensos y más de la mitad diabéticos (52.6%) y dislipémicos (58.4%). En el 36.5% de los pacientes existía cardiopatía isquémica previa y en el 52.4% antecedentes de FA o flutter auricular. En el 47.4% de los casos existía ERC previa, teniendo una TFGe media de 63.2 ± 27.3 mL/min/1.73m² en la analítica basal. Un 50.5% de los pacientes eran IC *de novo*. La mayoría de los pacientes estaban previamente en clase funcional NYHA II-III (75.8%). La FEVI media fue $46.9 \pm 17.1\%$ y un 48.5% de los casos eran pacientes con FEVI preservada.

Resultados

Variables	Población incluida (n = 458)	Población excluida (n = 44)	p
Variabes demográficas			
Edad (años)	72.7 ± 11.1	73.0 ± 13.4	0.865
Sexo (varón)	255 (55.7%)	23 (52.3%)	0.665
Peso (kg)	78.6 ± 16.6	77.8 ± 19.0	0.784
IMC (kg/m ²)	28.9 [26.2 – 32.5]	28.6 [24.7 – 32.4]	0.721
FRCV			
DM	241 (52.6%)	18 (40.9%)	0.185
HTA	372 (81.2%)	30 (68.2%)	0.039
Dislipemia	267 (58.4%)	22 (50%)	0.280
Tabaquismo	101 (22.1%)	11 (25.6%)	0.601
Comorbilidades			
IC previa	225 (49.5%)	14 (31.8%)	0.025
Clase NYHA:			
I	95 (21.4%)	12 (27.9%)	0.387
II	218 (49.2%)	23 (53.5%)	
III o IV	123 (29.3%)	8 (18.6%)	
Cardiopatía isquémica	167 (36.5%)	12 (27.3%)	0.224
ERC	217 (47.4%)	10 (22.7%)	0.002
ECV	64 (14%)	5 (11.4%)	0.631
Arteriopatía periférica	33 (7.3%)	3 (7%)	0.938
FA /fluter auricular	240 (52.4%)	16 (36.4%)	0.042
EPOC	66 (14.5%)	4 (9.3%)	0.351
Hipotiroidismo	47 (10.4%)	4 (9.1%)	0.789
Analítica basal			
Tiempo analítica-ingreso (días)	29 [11 – 91]	641 [459.8 – 795]	<0.001
Cr (mg/dL)	1.11 [0.89 – 1.47]	0.95 [0.80 – 1.06]	<0.001
TFGe (mL/min/1.73m ²)	63.2 ± 27.3	78.3 ± 21.7	<0.001

Resultados

Tratamiento previo			
IECA/ARAI	296 (65.1%)	24 (61.4%)	0.625
β-bloqueo	261 (57.2%)	21 (47.7%)	0.224
Antialdosterónicos	117 (25.7%)	11 (25.0%)	0.917
Antiagregación	189 (41.7%)	19 (38.6%)	0.692
Anticoagulación	198 (43.7%)	16 (36.4%)	0.348
Digoxina	42 (9.3%)	4 (9.1%)	0.969

Tabla 8. Características basales demográficas, clínicas, tratamiento y analítica

Variables	Población incluida (n	Población excluida	p
	= 458)	(n = 44)	
Constantes vitales			
TAS (mmHg)	131.9 ± 28.3	131.5 ± 23.1	0.922
FC (lpm)	89.4 ± 26.8	86.7 ± 29.2	0.531
Analítica ingreso			
Cr (mg/dL)	1.14 [0.90 – 1.54]	1.01 [0.85 – 1.35]	0.030
TFGe (mL/min/1.73m ²)	59.6 ± 24.9	68.6 ± 23.9	0.020
Hb (g/dL)	12.1 ± 2.0	12.6 ± 1.8	0.135
Na ⁺ (mEq/L)	138 ± 5	138 ± 5	0.747
K ⁺ (mEq/L)	4.5 ± 0.6	4.3 ± 0.9	0.309
NT-proBNP (pg/mL)	3870 [2211 – 8587]	4225 [1718 - 8179]	0.787
Variables ecocardiográficas			
VTDLi (mL/m ²)	67.9 ± 32.5	63.2 ± 28.9	0.384
VTSVli (mL/m ²)	39.8 ± 29.2	38.0 ± 26.1	0.698
FEVI	46.9 ± 17.1	46.7 ± 17.7	0.930
Función VI:			
Normal	221 (48.5%)	21 (47.7%)	0.959
Ligeramente deprimida	63 (13.8%)	5 (11.4%)	
Moderadamente deprimida	79 (17.3%)	8 (18.2%)	
Severamente deprimida	93 (20.4%)	10 (22.7%)	

Resultados

Volumen AI (mL/m ²)	47.8 ± 21.7	45.4 ± 16.6	0.607
TAPSE (mm)	18.2 ± 4.2	18.0 ± 4.0	0.763
Función VD			
Normal	346 (76.7%)	32 (72.7%)	0.552
Deprimida	105 (23.3%)	12 (27.3%)	
PSAP (mmHg)	43.7 ± 13.5	40.1 ± 14.3	0.156
Valvulopatía significativa			
Estenosis aórtica	48 (10.5%)	8 (18.2%)	0.123
Insuficiencia aórtica	25 (5.5%)	2 (4.5%)	0.795
Estenosis mitral	13 (2.8%)	1 (2.3%)	0.826
Insuficiencia mitral	99 (21.7%)	10 (22.7%)	0.870
Insuficiencia tricúspide	67 (14.7%)	8 (18.2%)	0.523
Prótesis valvular			
Aórtica	42 (9.2%)	0 (0%)	0.040
Mitral	23 (5.0%)	1 (2.3%)	0.712

Tabla 9. Características clínicas, analíticas y ecocardiográficas al ingreso

2. DAÑO RENAL AGUDO: PREVALENCIA, TIEMPO DE APARICIÓN Y GRADO

Teniendo en cuenta como referencia la FR-basal, un total de 154 (33.6%) pacientes presentaron DRA frente a sólo 81 (17.7%) si se considera como referencia la FR-ingreso ($p < 0.001$). El aumento en la prevalencia del DRA al considerar la FR-basal se debe a una mayor identificación de DRA precoz. Así, 59 pacientes (un 12.9% del total de los pacientes y 38.3% de aquellos con DRA) cumplen criterios de DRA en la primera analítica a su llegada a urgencias. Las figuras 5 y 6 muestran el tiempo de aparición del DRA según el valor de FR de referencia usada, FR-basal (figura 5) frente a FR-ingreso (figura 6), así como el grado del mismo. Teniendo en cuenta la FR-basal vs FR-ingreso, la media de tiempo desde el ingreso hasta el DRA fue de 2.46 ± 3.31 días vs. 4.42 ± 3.39 días respectivamente ($p < 0.001$).

Resultados

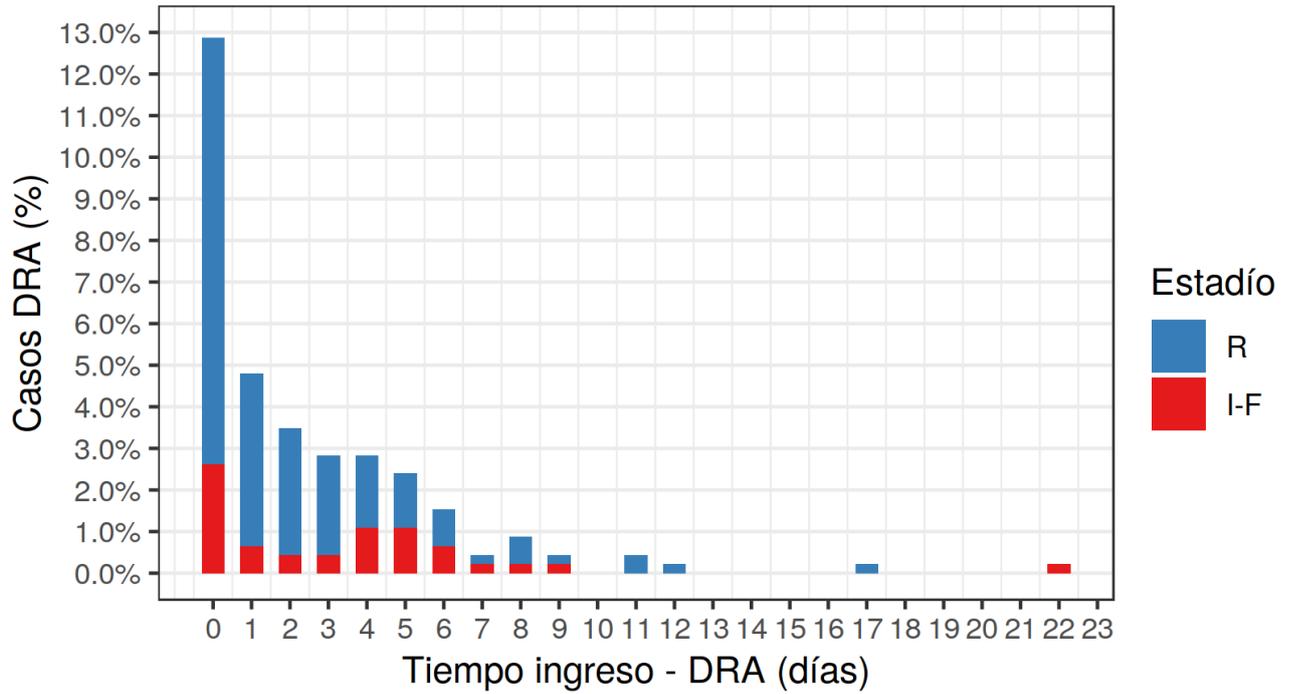


Figura 5. Tiempo de aparición de DRA en el ingreso considerando FR-basal

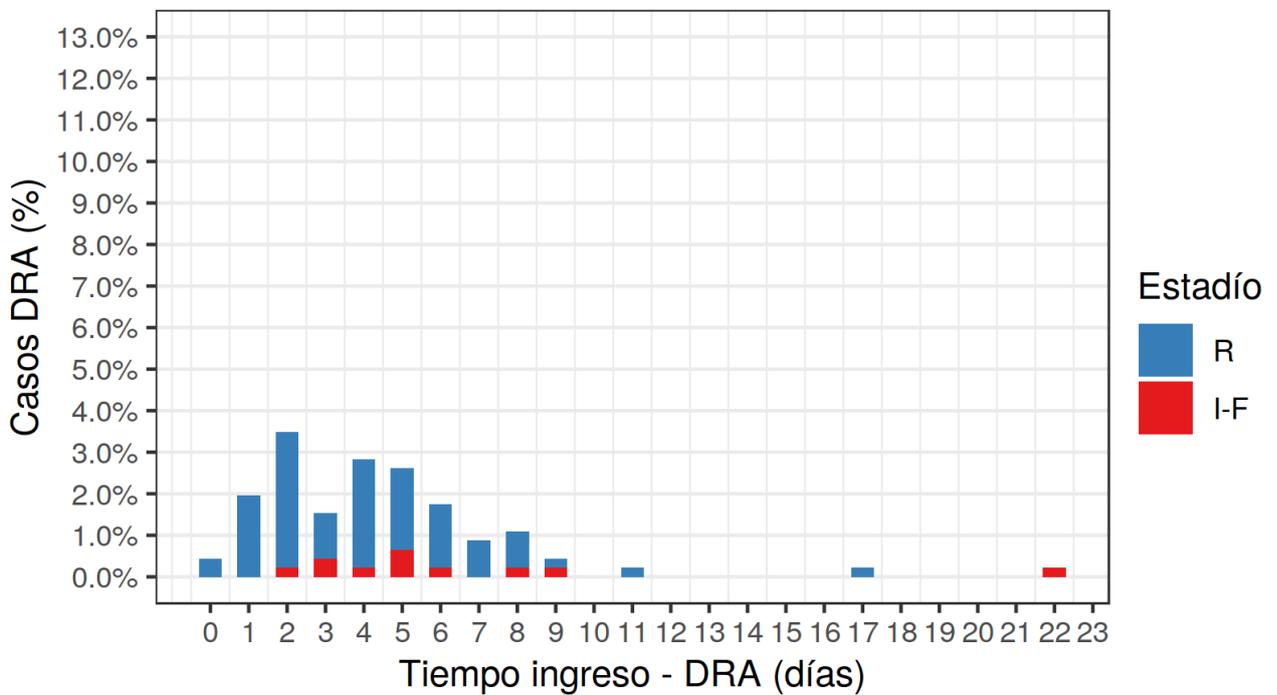


Figura 6. Tiempo de aparición de DRA en el ingreso considerando FR-ingreso

Resultados

Si consideramos las primeras 72 horas como el periodo de DRA precoz y el DRA tardío se considera como el que sucede después de las primeras 72 horas, observamos que la mayoría del DRA, un 71.4% (n = 110) es precoz teniendo en cuenta la definición basada en la FR-basal, frente al 42.5% (n = 34) si se tiene en cuenta la FR-ingreso ($p < 0.001$).

Variables	Referencia Basal				Referencia Ingreso			
	Todos	Llegada	Precoz (1ª 72h)	Tardío (> 72h)	Todos	Llegada (Referencia)	Precoz (1ª 72h)	Tardío (> 72h)
DRA	154 (33.6%)	59 (12.9%)	110 (24%)	44 (9.6%)	81 (17.7%)	0	34 (7.4%)	47 (10.3%)
Estadio R	118 (25.7%)	47 (10.3%)	91 (19.8%)	27 (5.9%)	70 (15.3%)	0	31 (6.8%)	39 (8.5%)
Estadio I	28 (6.1%)	9 (1.9%)	14 (3.1%)	14 (3.1%)	7 (1.5%)	0	2 (0.4%)	5 (1.1%)
Estadio F	8 (1.8%)	3 (0.7%)	5 (1.1%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	0	1 (0.2%)	3 (0.7%)

Tabla 10. Cambio en la frecuencia de desarrollo de DRA temporalmente según el valor de referencia utilizado

En cuanto al grado de DRA (tabla 10), atendiendo a la definición basada en la FR-basal; de los 154 pacientes con DRA, 118 (77%) se clasificaron en el estadio R, 28 (18%) en el estadio I y 8 (5%) en el estadio F. Atendiendo a la FR-ingreso, de los 81 pacientes, 70 (86%) se clasificaron en el estadio R, 7 (9%) en el estadio I y 4 (5%) en el estadio F. Considerando ambas definiciones, la FR-basal como referencia permitió la identificación de estadios más avanzados de DRA ($p < 0.001$).

3. DAÑO RENAL AGUDO Y EVENTOS CLÍNICOS

3.1. Eventos hospitalarios

El tiempo de ingreso fue de 7.2 ± 4.4 días. Durante el ingreso fallecieron el 2.8% (n = 13) de los pacientes. Todas las muertes intrahospitalarias fueron de causa cardiovascular.

Resultados

La aparición de DRA y su estadio con cualquiera de las dos clasificaciones se asoció con el aumento de la estancia media hospitalaria. Considerando la FR-basal, la estancia fue de 6.40 ± 3.83 días para no-DRA, 8.25 ± 4.84 días para DRA estadio R y 10.67 ± 5.44 días para DRA estadios I-F ($p < 0.001$). Considerando la FR-ingreso, la estancia fue 6.76 ± 4.17 días, 8.77 ± 4.53 días y 12.91 ± 6.32 días, respectivamente ($p < 0.001$).

En las tablas 11-13 se muestra las características de los pacientes en función de la presencia de mortalidad intrahospitalaria. Los pacientes que fallecieron durante el ingreso tenían más antecedentes de ERC avanzada con peores cifras de FR tanto en la analítica basal como al ingreso, tuvieron también mayor incidencia de DRA con cualquiera de las dos clasificaciones, sobre todo de los estadios avanzados I o F. Además, en la analítica de ingreso presentaban menores cifras de Hb y más prevalencia de hiponatremia y en la ecocardiografía más presencia de valvulopatía significativa, más prótesis valvulares y una mayor PSAP estimada.

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA			
Variables	Si (n = 13)	No (n = 445)	p
FR basal			
TFGe (mL/min/1.73m ²)	43.8 ± 23.1	63.8 ± 27.2	0.009
Cr (mg/dL)	1.74 [1.02 – 2.20]	1.10 [0.89 – 1.45]	0.010
FR ingreso			
TFGe (mL/min/1.73m ²)	37.9 ± 23.5	60.2 ± 24.7	0.001
Cr (mg/dL)	2.02 [1.14 – 3.15]	1.14 [0.89 – 1.52]	0.010
Definiciones de DRA			
DRA (FR-basal)			
No	2 (15.4%)	302 (67.9%)	<0.001
Estadio R	4 (30.8%)	114 (25.6%)	
Estadio I o F	7 (53.8%)	29 (6.5%)	

Resultados

DRA (FR-ingreso)			
No	7 (53.8%)	370 (83.1%)	
Estadio R	4 (30.8%)	66 (14.8%)	0.007
Estadio I o F	2 (15.4%)	9 (2%)	

Tabla 11. Definiciones de DRA y FR basal y al ingreso según la mortalidad intrahospitalaria

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA			
Variables	Si (n = 13)	No (n = 445)	p
Variables demográficas			
Edad (años)	75.9 ± 9.0	72.6 ± 11.2	0.296
Sexo (varón)	7 (53.8%)	248 (55.7%)	0.893
IMC (kg/m ²)	29.8 [26.5 – 31.4]	28.9 [26.1 – 32.7]	0.822
FRCV			
DM	9 (69.2%)	232 (52.1%)	0.269
HTA	11 (84.6%)	361 (81.1%)	0.751
Dislipemia	7 (53.8%)	260 (58.6%)	0.734
Comorbilidades			
IC previa	8 (66.7%)	217 (49.0%)	0.256
Clase NYHA			
I	0 (0%)	95 (22.1%)	
II	7 (53.8%)	211 (49.1%)	0.082
III o IV	6 (46.2%)	124 (28.8%)	
Cardiopatía isquémica	7 (53.8%)	160 (36.0%)	0.186
ERC	9 (69.2%)	208 (46.7%)	0.158
ERC grupos			
No o Estadio I	0 (0%)	71 (16%)	
Estadio II	4 (30.8%)	166 (37.3%)	0.040
Estadio III	4 (30.8%)	168 (37.8%)	
Estadio IV	5 (38.5%)	40 (9%)	
ECV	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.093
Arteriopatía periférica	0 (0%)	33 (7.3%)	0.348

Resultados

FA /flutter auricular	9 (69.2%)	231 (51.9%)	0.267
Tratamiento previo			
IECA/ARAI	10 (76.9%)	286 (64.7%)	0.557
β-bloqueo	8 (61.5%)	253 (57.1%)	0.750
Antialdosterónicos	4 (30.8%)	113 (25.6%)	0.748
Antiagregación	7 (53.8%)	182 (41.4%)	0.368
Anticoagulación	7 (53.8%)	191 (43.4%)	0.455
Digoxina	3 (23.1%)	39 (8.9%)	0.110

Tabla 12. Variables demográficas, FRCV y tratamiento previo según la mortalidad intrahospitalaria

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA			
Variables	Si (n = 13)	No (n = 445)	p
Constantes al ingreso			
FC	74.8 ± 14.3	86.3 ± 26.9	0.124
Normal (60 – 100 lpm)	10 (83.3%)	279 (63.6%)	0.216
Bradicardia (<60 lpm)	1 (8.3%)	32 (7.3%)	
Taquicardia (>100 lpm)	1 (8.3%)	129 (29.3%)	
TAS (mmHg)	119.8 ± 22.4	132.2 ± 28.4	0.132
Analítica de ingreso			
Hb (g/dL)	10.5 ± 1.3	12.2 ± 2.0	0.005
Anemia	12 (100%)	242 (57.1%)	0.002
Na ⁺ (mEq/L)	135.9 ± 4.3	138.4 ± 4.7	0.071
Hiponatremia	6 (50%)	89 (20.6%)	0.014
K ⁺ (mEq/L)	5.0 ± 0.7	4.4 ± 0.6	0.022
Normopotasemia	9 (81.8%)	376 (91.5%)	0.155
Hiperpotasemia	2 (18.2%)	19 (4.6%)	
Hipopotasemia	0 (0%)	16 (3.9%)	
NT-proBNP (pg/mL)	11392 [2899 – 29488]	3835 [2189 – 8473]	0.071

Resultados

Variables ecocardiográficas			
VTDVli (mL/m ²)	62.5 ± 34.6	68.1 ± 32.5	0.560
VTSVli (mL/m ²)	37.5 ± 29.3	39.9 ± 29.2	0.782
FEVI	47.7 ± 18.3	46.9 ± 17.1	0.874
Función VI:			
Normal	6 (46.2%)	215 (48.5%)	0.627
Ligeramente deprimida	1 (7.7%)	62 (14.0%)	
Moderadamente deprimida	4 (30.8%)	75 (16.9%)	
Severamente deprimida	2 (15.4%)	91 (20.5%)	
Volumen AI (mL/m ²)	62.2 ± 26.2	47.3 ± 21.4	0.153
TAPSE (mm)	16.3 ± 5.2	18.3 ± 4.2	0.175
Función VD			
Normal	7 (58.3%)	339 (77.2%)	0.161
Deprimida	5 (41.7%)	100 (22.8%)	
PSAP	63.0 ± 14.2	43.2 ± 13.1	0.001
Valvulopatía significativa	10 (76.9%)	177 (39.9%)	0.010
Prótesis valvular	5 (38.5%)	53 (11.9%)	0.016

Tabla 13. Variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas al ingreso según la mortalidad intrahospitalaria

La tabla 14 muestra el análisis univariante para mortalidad intrahospitalaria. Las tablas 15 y 16 muestran los análisis multivariantes comparando el DRA definido con FR-basal vs FR-ingreso. Dado que existían un número significativo de datos perdidos de PSAP (n = 123, 26.9% de la muestra) se realizan dos análisis multivariantes, uno sin incluir esta variable y otro con imputación de los valores. Sólo el DRA definido de acuerdo a la FR-basal se asoció a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria (Tabla 16).

Variables	Univariante	
	OR (IC 95%)	p
DRA referencia FR-basal		<0.001
No DRA	1	1
Estadio R	5.30 (0.96 – 29.32)	0.056
Estadio I y F	36.45 (7.24 – 183.63)	<0.001
DRA referencia FR-ingreso		0.010
No DRA	1	1
Estadio R	3.20 (0.91 – 11.25)	0.069
Estadio I y F	11.75 (2.14 – 64.61)	0.005
TFGe (mL/min/1.73m ²)	0.96 (0.94 – 0.99)	0.010
Hiponatremia (Na < 136 mEq/mL)	3.87 (1.22 – 12.72)	0.022
Hb (g/dL)	0.64 (0.46 – 0.88)	0.006
Valvulopatía significativa	5.03 (1.37 – 18.53)	0.015
Prótesis valvular	4.61 (1.46 – 14.61)	0.009
PSAP (mmHg)	1.09 (1.04 – 1.13)	<0.001

Tabla 14. Análisis univariante para mortalidad intrahospitalaria

Variables	Referencia Basal		Referencia Ingreso	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
DRA		0.002		0.070
No DRA	1	1	1	1
Estadio R	4.81 (0.81 – 28.75)	0.085	3.39 (0.75 – 15.41)	0.114
Estadio I y F	24.63 (4.12 – 147.09)	<0.001	7.43 (1.01 – 54.65)	0.049
TFGe (mL/min/1.73m ²)	0.97 (0.95 – 1.01)	0.059	0.97 (0.94 – 1.01)	0.056
Hiponatremia (Na < 136 mEq/mL)	2.56 (0.67 – 9.77)	0.169	2.90 (0.78 – 10.79)	0.112
Hemoglobina (g/dL)	0.85 (0.62 – 1.18)	0.331	0.81 (0.59 – 1.11)	0.184
Valvulopatía significativa	3.34 (0.80 – 13.93)	0.098	3.73 (0.92 – 15.17)	0.066
Prótesis valvular	4.02 (0.81 – 19.89)	0.088	3.14 (0.74 – 13.24)	0.120

Tabla 15. Análisis multivariante para mortalidad intrahospitalaria

Variables	Referencia Basal		Referencia Ingreso	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
DRA		0.006		0.054
No DRA	1	1	1	1
Estadio R	5.41 (0.85 – 34.31)	0.074	5.08 (0.95 – 23.29)	0.056
Estadio I y F	31.29 (4.91 – 199.44)	<0.001	8.42 (0.98 – 72.59)	0.053
TFGe (mL/min/1.73m ²)	0.98 (0.96 – 1.01)	0.178	0.98 (0.95 – 1.01)	0.153
Hiponatremia (Na < 136 mEq/mL)	2.38 (0.60 – 9.51)	0.221	2.66 (0.67 – 10.31)	0.158
Hemoglobina (g/dL)	0.88 (0.63 – 1.22)	0.428	0.82 (0.59 – 1.13)	0.227
Valvulopatía significativa	2.08 (0.44 – 9.77)	0.355	2.26 (0.50 – 10.18)	0.291
Prótesis valvular	4.24 (0.92 – 19.59)	0.065	2.94 (0.72 – 11.96)	0.134
PSAP estimada (mmHg)	1.65 (1.01 – 1.10)	0.017	1.07 (1.02 -1.12)	0.007

Tabla 16. Análisis multivariante para mortalidad intrahospitalaria con imputación de datos de PSAP

3.2. Eventos en el seguimiento

El tiempo de seguimiento desde el alta hospitalaria fue de 2.0 [0.9 – 3.1] años. Durante el seguimiento fallecieron el 32.5% (149), reingresaron por IC 31.7% (145), precisaron TRS el 2.6% (12) y se trasplantaron 0.4% (2), presentando el evento combinado el 49.3% (226). El tiempo desde el alta hasta el evento combinado fue de 0.58 [0.15 – 1.42] años y hasta la muerte de 1.01 [0.26 – 2.04] años. De las muertes en el seguimiento cerca de la mitad fueron de causa cardiovascular, un 29% de causa no cardiovascular y 23% de causa desconocida o indeterminada (Figura 7).

Resultados

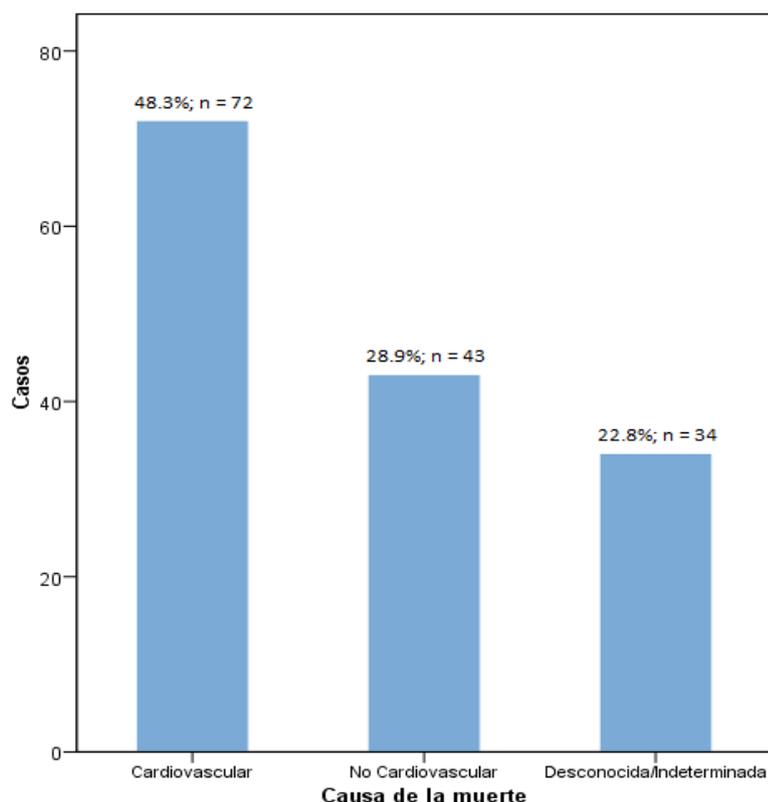


Figura 7. Causas de mortalidad en el seguimiento

Los pacientes que presentaron evento adverso en el seguimiento tenían más edad, peores datos de FR basal con más diagnóstico de ERC, más DM, más diagnóstico previo de IC, más antecedentes de cardiopatía isquémica, más presencia de valvulopatía significativa, más antecedentes de enfermedad cerebrovascular, más anemia e hiponatremia al ingreso (tablas 17-19).

EVENTO ADVERSO EN EL SEGUIMIENTO			
Variables	Si (n = 227)	No (n = 231)	p
FR basal			
TFGe (mL/min/1.73m ²)	55.4 ± 24.8	70.8 ± 27.5	<0.001
Cr (mg/dL)	1.23 [0.94 – 1.75]	1.00 [0.84 – 1.29]	<0.001
FR al ingreso			
TFGe (mL/min/1.73m ²)	52.0 ± 24.8	67.0 ± 22.9	<0.001
Cr (mg/dL)	1.32 [0.97 – 1.81]	1.06 [0.85 – 1.29]	<0.001

Tabla 17. FR basal y al ingreso según evento adverso en el seguimiento

EVENTO ADVERSO EN EL SEGUIMIENTO			
Variables	Si (n = 227)	No (n = 231)	p
Variables demográficas			
Edad (años)	73.8 ± 10.8	71.6 ± 11.3	0.033
Sexo (varón)	124 (54.6%)	131 (56.7%)	0.653
IMC (kg/m ²)	28.7 [25.9 – 32.1]	29.1 [26.2 – 32.8]	0.456
FRCV			
DM	137 (60.4%)	104 (45.0%)	0.001
HTA	190 (83.7%)	182 (78.8%)	0.178
Dislipemia	130 (57.5%)	137 (59.3%)	0.699
Tabaquismo	43 (19.0%)	58 (25.1%)	0.117
Comorbilidades			
IC previa	143 (63.6%)	82 (35.7%)	<0.001
Clase NYHA			
I	35 (16.1%)	60 (26.7%)	0.025
II	114 (52.3%)	104 (46.2%)	
III o IV	69 (31.7%)	61 (27.1%)	
Cardiopatía isquémica	94 (41.4%)	73 (31.6%)	0.029
ERC	132 (58.1%)	85 (36.8%)	<0.001
ERC grupos			
No o Estadio I	22 (9.7%)	49 (21.2%)	<0.001
Estadio II	73 (32.2%)	97 (42.0%)	
Estadio III	95 (41.9%)	77 (33.3%)	
Estadio IV	37 (16.3%)	37 (16.3%)	
ECV	44 (19.4%)	20 (8.7%)	0.001
Arteriopatía periférica	19 (8.6%)	14 (6.1%)	0.300
FA/flutter auricular	119 (52.4%)	121 (52.4%)	0.993
EPOC	37 (16.4%)	29 (12.6%)	0.253
Hipotiroidismo	24 (10.7%)	23 (10.1%)	0.840
Tratamiento previo			
IECA/ARAI	147 (65.3%)	149 (64.8%)	0.902

Resultados

β-bloqueo	132 (58.4%)	129 (56.1%)	0.617
Antialdosterónicos	69 (30.5%)	48 (21%)	0.026
Antiagregación	100 (44.4%)	89 (39.0%)	0.243
Anticoagulación	103 (45.8%)	95 (41.7%)	0.378
Digoxina	30 (13.3%)	12 (5.3%)	0.005
Tratamiento al alta			
IECA/ARAI	158 (75.6%)	178 (78.4%)	0.485
β-bloqueo	149 (70.6%)	186 (81.6%)	0.007
Antialdosterónicos	90 (42.9%)	104 (45.6%)	0.562
Antiagregación	99 (50.0%)	84 (37.8%)	0.016
Anticoagulación	107 (54.0%)	131 (58.7%)	0.331
Digoxina	28 (14.2%)	32 (14.3%)	0.968

Tabla 18. Variables demográficas, FRCV y tratamiento según evento en el seguimiento

EVENTO ADVERSO EN EL SEGUIMIENTO			
Variables	Si (n = 227)	No (n = 231)	p
Constantes al ingreso			
FC (lpm)	86.9 ± 25.8	91.8 ± 27.6	0.060
Normal (60 – 100 lpm)	48 (66.4%)	141 (61.8%)	0.345
Bradycardia (<60 lpm)	18 (8.1%)	15 (6.6%)	
Taquicardia (>100 lpm)	57 (25.6%)	72 (31.6%)	
TAS (mmHg)	130.1 ± 29.4	133.6 ± 27.2	0.196
Analítica de ingreso			
Hb (g/dL)	11.7 ± 2.0	12.6 ± 1.9	<0.001
Anemia	146 (68.5%)	108 (48.4%)	<0.001
Na ⁺ (mEq/L)	137.6 ± 5.2	139.0 ± 4.01	0.002
Hiponatremia	58 (26.7%)	16 (16.2%)	0.010
K ⁺ (mEq/L)	4.4 ± 0.6	4.5 ± 0.6	0.068
Normopotasemia	187 (91.2%)	198 (91.2%)	0.121
Hiperpotasemia	14 (6.8%)	7 (3.2%)	
Hipopotasemia	4 (2.0%)	12 (5.5%)	

Resultados

NT-proBNP (pg/mL)	4445 [2307 – 10372]	3631 [1950 – 7261]	0.095
Variables ecocardiográficas			
VTDVli (mL/m ²)	65.9 ± 31.0	69.9 ± 33.9	0.208
VTSVli (mL/m ²)	38.3 ± 27.6	41.4 ± 30.8	0.279
FEVI	46.7 ± 16.9	47.1 ± 17.3	0.803
Función VI			
Normal	101 (44.7%)	120 (52.2%)	0.109
Ligeramente deprimida	43 (19.0%)	20 (8.7%)	
Moderadamente deprimida	40 (17.7%)	39 (17.0%)	
Severamente deprimida	42 (18.6%)	51 (22.2%)	
Volumen AI (mL/m ²)	48.9 ± 23.2	46.6 ± 20.1	0.579
TAPSE (mm)	18.0 ± 4.2	18.4 ± 4.3	0.428
Función VD			
Normal	170 (76.9%)	176 (76.5%)	0.920
Deprimida	51 (23.1%)	54 (23.5%)	
PSAP estimada (mmHg)	46.8 ± 14.1	40.7 ± 12.1	0.001
Valvulopatía significativa	110 (48.5%)	77 (33.5%)	0.001
Prótesis valvular	35 (15.4%)	23 (10.0%)	0.105

Tabla 19. Variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas al ingreso según evento en el seguimiento

Como muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier la presencia de estadios I y F durante el ingreso teniendo en cuenta como referencia la FR-basal se asociaron con una mayor mortalidad y mayor tasa de evento combinado tanto a corto y medio plazo como en el seguimiento completo, lo que no sucedió al tener en cuenta los estadios I y F teniendo en cuenta como referencia la FR-ingreso (Figuras 8-13).

Resultados

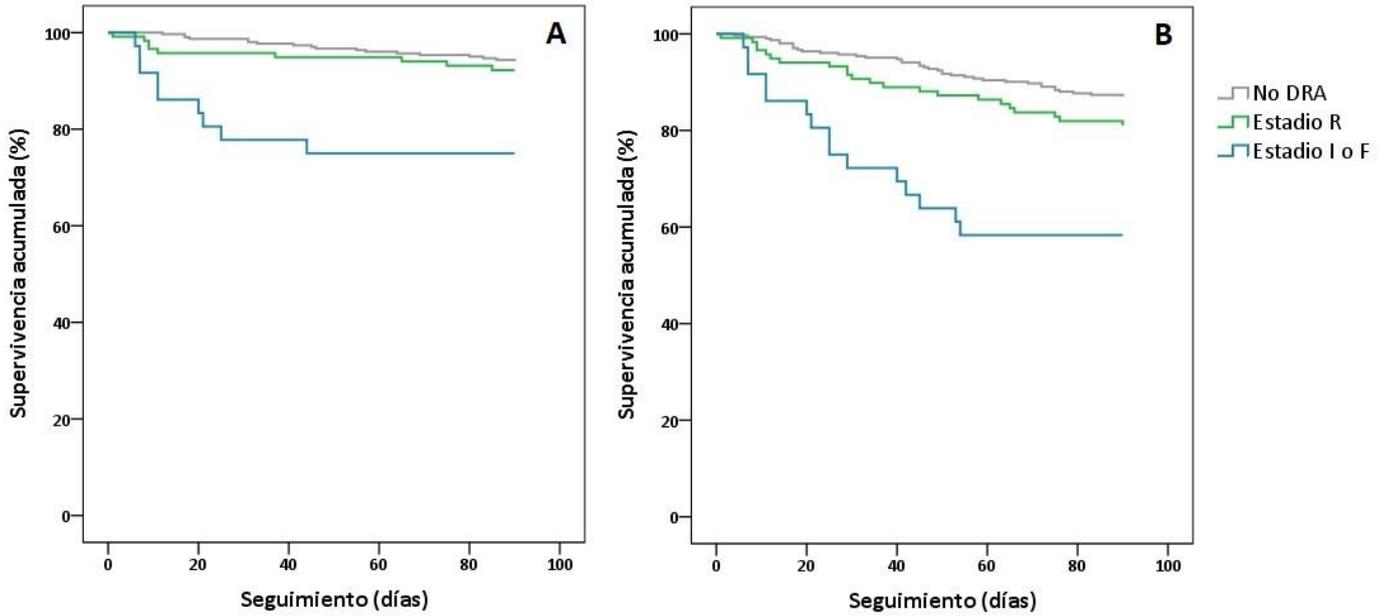


Figura 8. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) a los 3 meses según el DRA teniendo en cuenta FR-basal
A - Log Rank test; $p < 0,001$. **B** - Log Rank test; $p < 0,001$

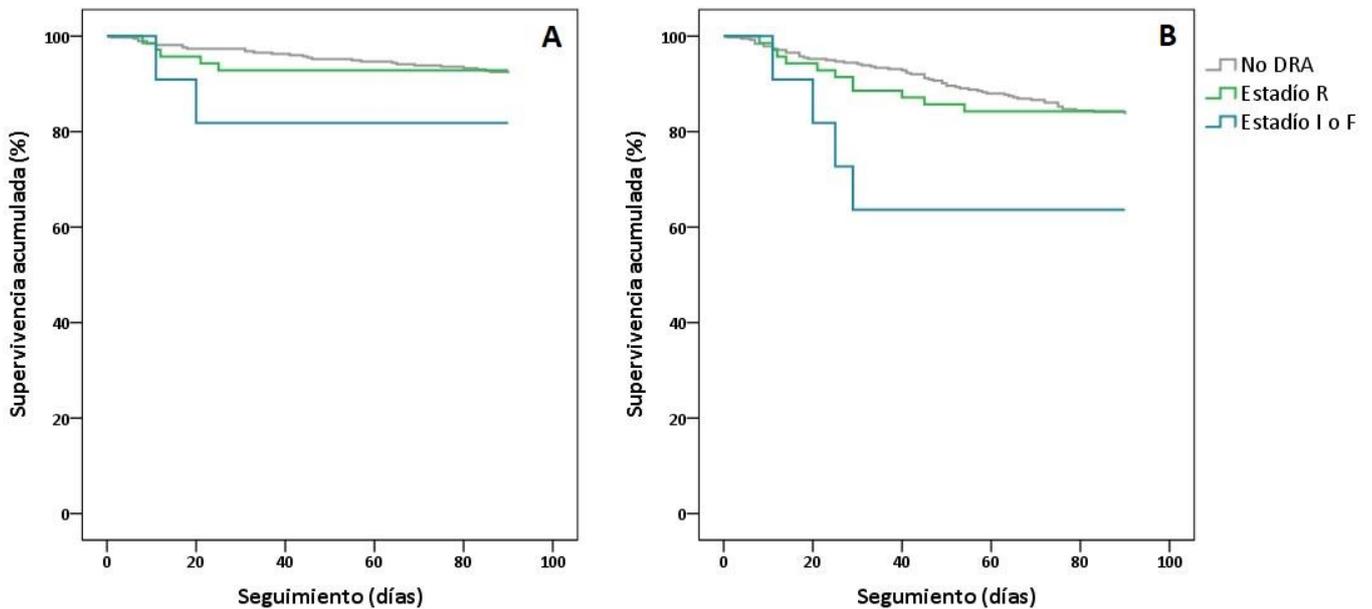


Figura 9. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) a los 3 meses según el DRA teniendo en cuenta FR-ingreso
A - Log Rank test; $p = 0,394$. **B** - Log Rank test; $p = 0,121$

Resultados

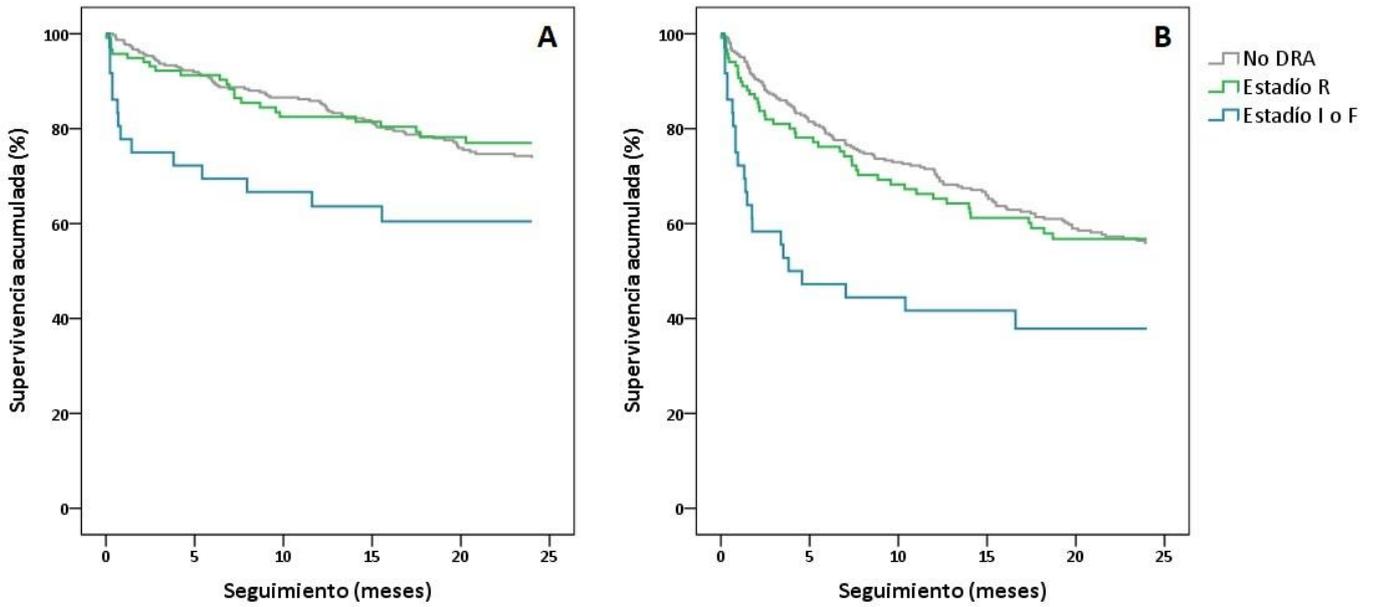


Figura 10. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) a los 2 años según el DRA teniendo en cuenta FR-basal
A - Log Rank test; $p=0,028$. **B** - Log Rank test; $p=0,001$

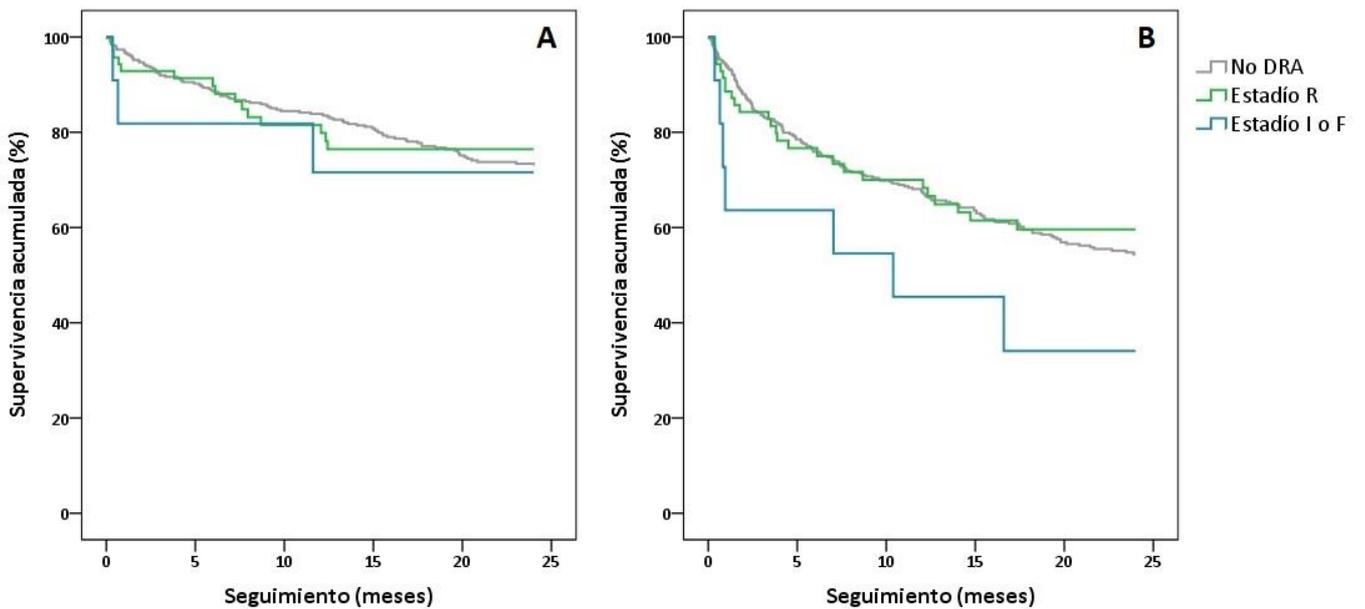


Figura 11. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) a los 2 años según el DRA teniendo en cuenta FR-ingreso
A - Log Rank test; $p=0,913$. **B** - Log Rank test; $p=0,157$

Resultados

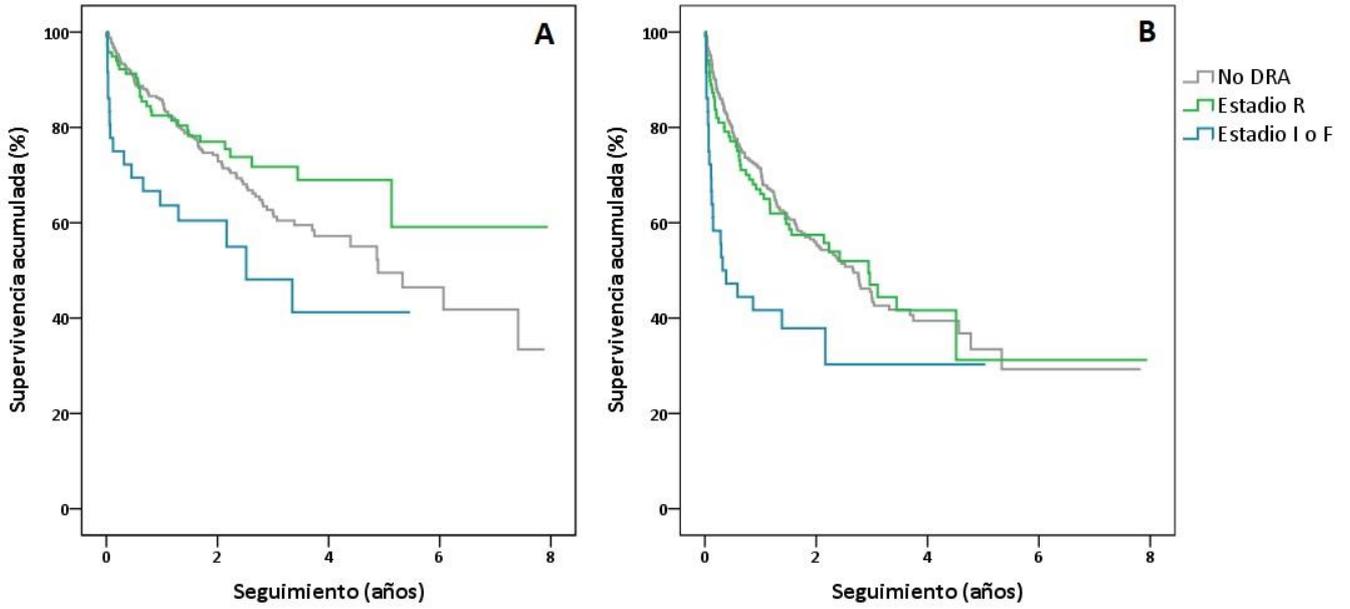


Figura 12. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) en el seguimiento según el DRA teniendo en cuenta FR-basal
A - Log Rank test; $p=0,017$. **B** - Log Rank test; $p=0,003$

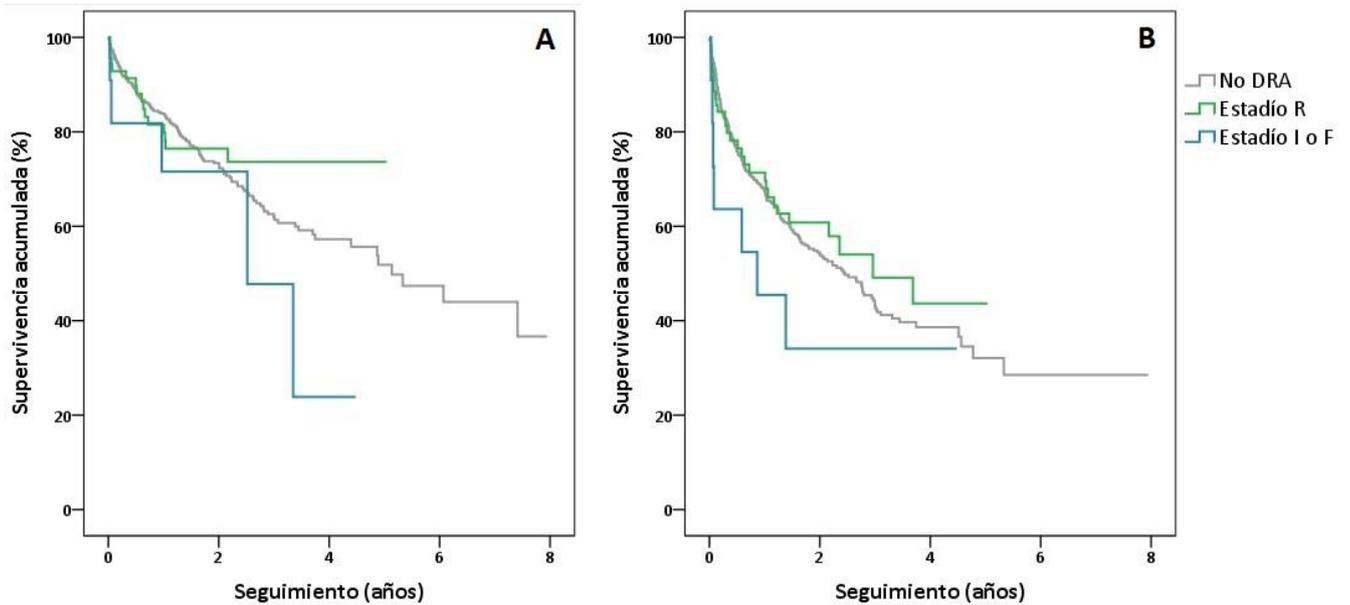


Figura 13. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) en el seguimiento según el DRA teniendo en cuenta FR-ingreso
A - Log Rank test; $p=0,317$. **B** - Log Rank test; $p=0,222$

Resultados

En base a la FR-basal, teniendo en cuenta la presencia de DRA al ingreso se observa en las curvas de supervivencia una mayor tasa de eventos combinados en el seguimiento, tanto a medio y largo plazo en los estadios I o F al ingreso y posterior estadios R al ingreso, así como una mayor mortalidad de los estadios I o F a corto y medio plazo (Figuras 14-16).

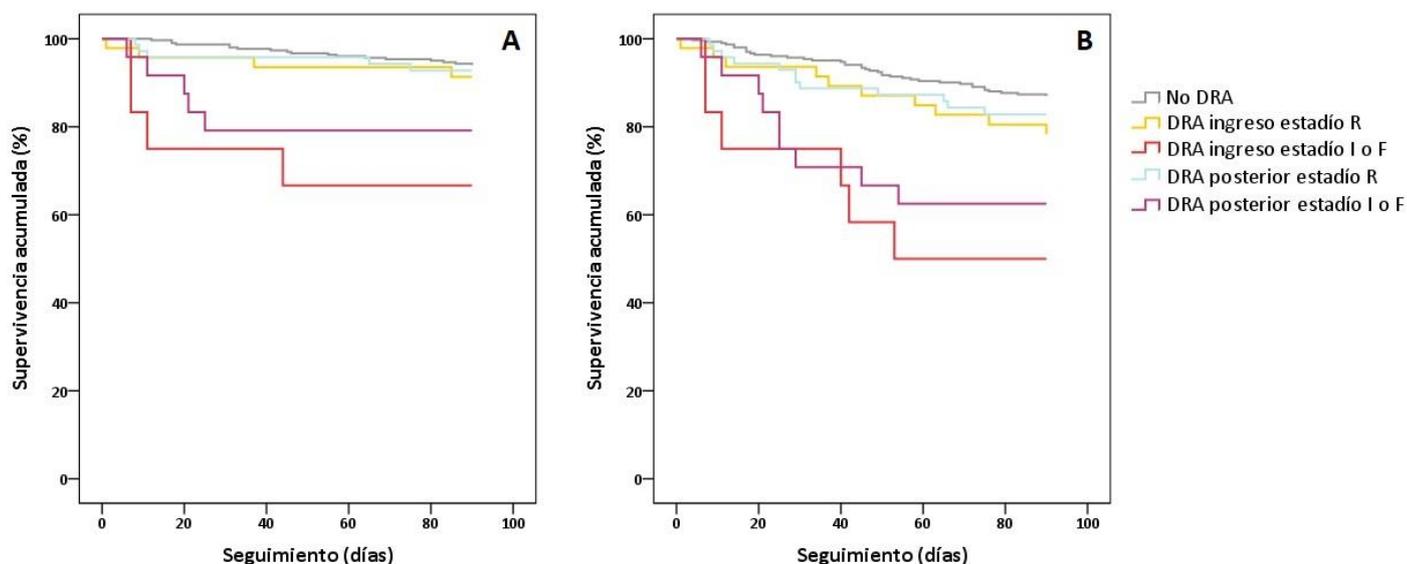


Figura 14. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) a los 3 meses según el momento de aparición del DRA
A - Log Rank test; $p < 0,001$. **B** - Log Rank test; $p < 0,001$

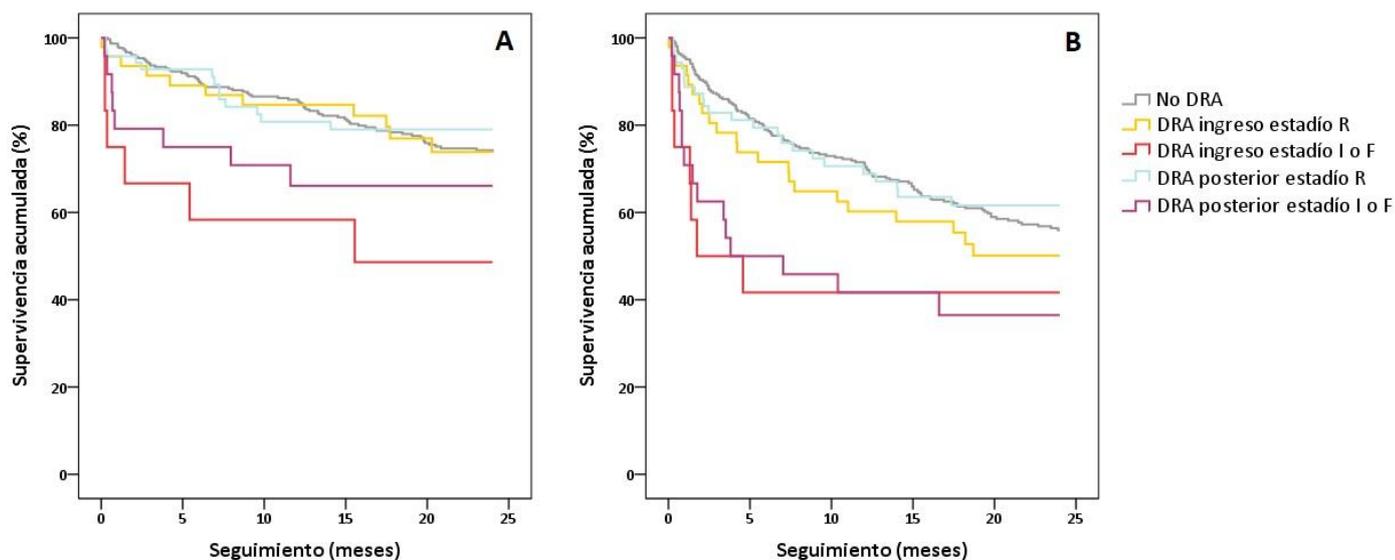


Figura 15. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) a los 2 años según el momento de aparición del DRA
A - Log Rank test; $p = 0,049$. **B** - Log Rank test; $p = 0,005$

Resultados

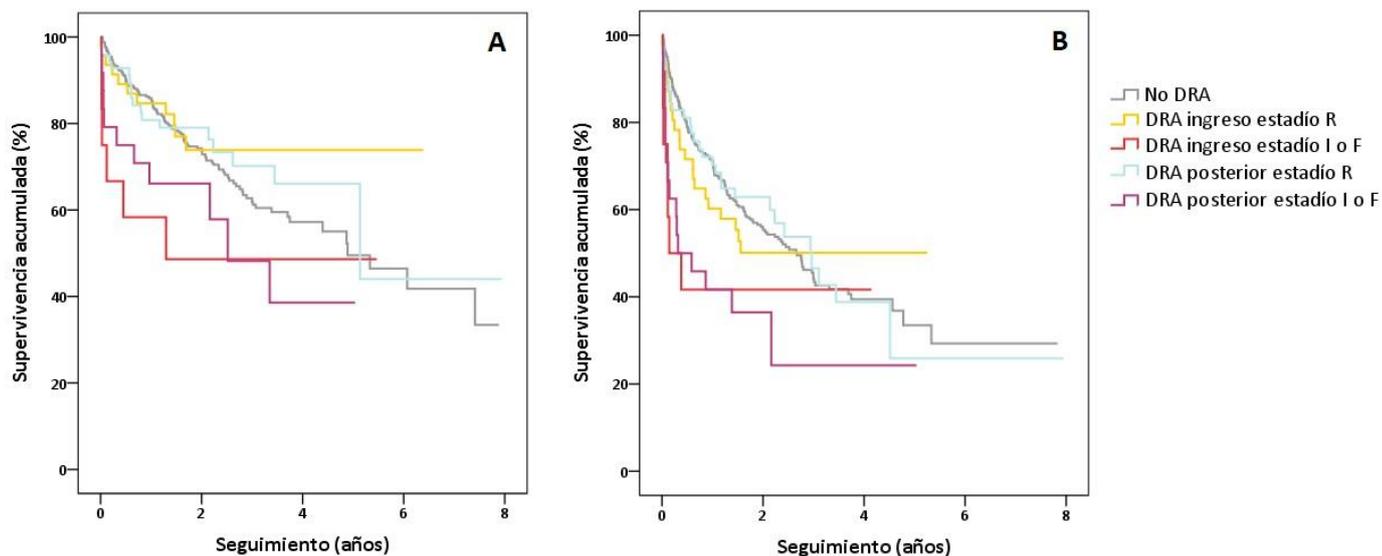


Figura 16. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad (A) y evento combinado (B) en el seguimiento según el momento de aparición del DRA
A - Log Rank test; $p=0,071$. **B** - Log Rank test; $p=0,019$

La tabla 20 muestra el análisis univariante para mortalidad global y evento combinado en el seguimiento. Tras realizar el ajuste por otras variables solo los estadios avanzados del DRA considerando la FR-basal se asociaron de forma independiente con la mortalidad y el evento combinado en el seguimiento, lo que no sucedió cuando el DRA se definió considerando la FR-ingreso (tablas 21 y 22). Además, el DRA a la llegada a Urgencias y los estadios I y F posterior con menor asociación se asociaron con un mayor riesgo de evento combinado en el seguimiento; y solo el estadio I-F a la llegada a Urgencias se asoció con mayor riesgo de muerte en el seguimiento (tablas 23 y 24). La Figura 17 muestra el análisis de supervivencia para la aparición de evento combinado, mostrando que el peor pronóstico fue para pacientes con DRA grave (I-F) a la llegada a Urgencias, mientras que aquellos con DRA leve (R) a la llegada a Urgencias tuvieron pronóstico similar a aquellos con DRA grave posterior, y aquellos con DRA leve posterior tuvieron pronóstico similar a los pacientes sin DRA.

Variables	Muerte			Evento combinado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
DRA FR-basal			0.020			0.004
No DRA	1	1	1	1	1	1
Estadio R	0.78	0.52 - 1.18	0.248	1.03	0.75 - 1.41	0.853
Estadio I y F	1.83	1.10 - 3.07	0.021	2.10	1.35 - 3.26	0.001
DRA FR-ingreso			0.324			0.233
No DRA	1	1	1	1	1	1
Estadio R	0.77	0.46 - 1.29	0.320	0.90	0.61 - 1.32	0.580
Estadio I y F	1.62	0.66 - 3.96	0.291	1.83	0.86 - 3.90	0.116
DRA tiempo			0.082			0.024
No DRA	1	1	1	1	1	1
Estadio R ingreso	0.73	0.39 - 1.36	0.311	1.10	0.70 - 1.72	0.678
Estadio R posterior	0.83	0.50 - 1.36	0.453	0.99	0.67 - 1.45	0.944
Estadio I y F ingreso	2.14	0.94 - 4.87	0.071	1.99	0.93 - 4.25	0.076
Estadio I y F posterior	1.70	0.91 - 3.18	0.094	2.15	1.28 - 3.61	0.004
Edad			<0.001			0.009
< 70 años	1	1	1	1	1	1
70 - 79 años	1.56	1.03 - 2.36	0.037	1.19	0.87 - 1.64	0.271
≥ 80 años	2.74	1.81 - 4.14	<0.001	1.66	1.19 - 2.30	0.003
IC previa	2.12	1.51 - 2.99	<0.001	2.28	1.78 - 3.00	<0.001
DM	1.42	1.02 - 1.98	0.037	1.46	1.12 - 1.90	0.005
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	0.98	0.97 - 0.99	<0.001	0.98	0.98 - 0.99	<0.001
Log NT-proBNP (pg/ml)	1.70	1.23 - 2.35	0.001	1.53	1.18 - 2.00	0.002
ECV	1.78	1.19 - 2.65	0.005	1.86	1.34 - 2.58	<0.001
Cardiopatía isquémica	1.49	1.07 - 2.05	0.017	1.43	1.09 - 1.86	0.009
Anemia	1.92	1.33 - 2.78	<0.001	1.91	1.43 - 2.55	<0.001
Hiponatremia	1.51	1.05 - 2.16	0.027	1.41	1.05 - 1.91	0.024
Valvulopatía significativa	2.00	1.45 - 2.77	<0.001	1.65	1.27 - 2.15	<0.013
PSAP estimada (mmHg)	1.03	1.01 - 1.04	<0.001	1.03	1.02 - 1.04	<0.001

Tabla 20. Análisis univariante para muerte y evento combinado en el seguimiento.

Resultados

Variables	Referencia Basal				Referencia Ingreso			
	Muerte		Combinado		Muerte		Combinado	
	HR (IC 95%)	p						
DRA		0.047		0.011		0.139		0.638
No DRA	1	1	1	1	1	1	1	1
Estadio R	0.75 (0.48 - 1.17)	0.206	1.19 (0.85 - 1.66)	0.311	0.58 (0.31 - 1.09)	0.059	0.84 (0.55 - 1.26)	0.397
Estadio I y F	1.72 (0.98 - 3.03)	0.060	2.07 (1.28 - 3.34)	0.003	0.97 (0.38 - 2.48)	0.947	1.16 (0.53 - 2.52)	0.710
Edad				0.043		<0.001		0.039
< 70 años	1	1	1	1	1	1	1	1
70 - 79 años	1.29 (0.82 - 2.04)	0.275	0.89 (0.63 - 1.25)	0.494	1.32 (0.83 - 2.08)	0.236	0.92 (0.65 - 1.29)	0.614
≥ 80 años	2.75 (1.73 - 4.36)	<0.001	1.37 (0.95 - 1.96)	0.090	2.89 (1.82 - 4.61)	<0.001	1.41 (0.98 - 2.02)	0.064
IC previa	1.59 (1.09 - 2.32)	0.016	1.80 (1.33 - 2.42)	<0.001	1.50 (1.03 - 2.19)	0.034	1.75 (1.30 - 2.35)	<0.001
DM	1.33 (0.90 - 1.97)	0.151	1.15 (0.84 - 1.57)	0.378	1.34 (0.91 - 1.97)	0.143	1.17 (0.86 - 1.59)	0.328
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	0.99 (0.98 - 0.99)	<0.001	0.98 (0.98 - 0.99)	<0.001	0.98 (0.98 - 0.99)	<0.001	0.98 (0.98 - 0.99)	<0.001
ECV	1.46 (0.94 - 2.28)	0.096	1.55 (1.08 - 2.22)	0.018	1.65 (1.06 - 2.58)	0.026	1.63 (1.14 - 2.33)	0.008
Cardiopatía isquémica	1.09 (0.74 - 1.59)	0.674	1.07 (0.79 - 1.45)	0.669	1.12 (0.77 - 1.64)	0.549	1.07 (0.79 - 1.46)	0.650
Anemia	1.51 (1.03 - 2.22)	0.037	1.51 (1.11 - 2.06)	0.008	1.42 (0.96 - 2.09)	0.076	1.48 (1.09 - 2.00)	0.013
Hiponatremia	1.62 (1.09 - 2.39)	0.016	1.38 (1.01 - 1.90)	0.048	1.70 (1.15 - 2.51)	0.008	1.44 (1.05 - 1.98)	0.025
Valvulopatía significativa	2.04 (1.42 - 2.92)	<0.001	1.53 (1.15 - 2.04)	0.004	2.04 (1.42 - 2.93)	<0.001	1.57 (1.18 - 2.10)	0.002

Tabla 21. Análisis multivariante para muerte y evento combinado en el seguimiento con DRA según FR-basal vs FR-ingreso

Resultados

Variables	Referencia Basal				Referencia Urgencias			
	Muerte		Combinado		Muerte		Combinado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
DRA		0.044		0.010		0.201		0.795
No DRA	1	1	1	1	1	1	1	1
Estadio R	0.80 (0.52 - 1.23)	0.313	1.22 (0.89 - 1.69)	0.222	0.70 (0.41 - 1.20)	0.192	0.97 (0.65 - 1.45)	0.872
Estadio I y F	1.78 (1.03 - 3.10)	0.041	2.23 (1.39 - 3.56)	<0.001	0.96 (0.38 - 2.44)	0.928	1.17 (0.54 - 2.54)	0.700
Edad		<0.001		0.102		<0.001		0.131
< 70 años	1	1	1	1	1	1	1	1
70 - 79 años	1.22 (0.79 - 1.88)	0.374	0.86 (0.62 - 1.20)	0.382	1.22 (0.80 - 1.88)	0.360	0.89 (0.64 - 1.23)	0.484
≥ 80 años	2.51 (1.61 - 3.89)	<0.001	1.33 (0.94 - 1.89)	0.107	2.54 (1.63 - 3.95)	<0.001	1.36 (0.96 - 1.94)	0.082
IC previa	1.57 (1.09 - 2.26)	0.015	1.76 (1.32 - 2.34)	<0.001	1.52 (1.06 - 2.18)	0.024	1.73 (1.30 - 2.30)	<0.001
DM	1.09 (0.75 - 1.59)	0.654	1.04 (0.77 - 1.41)	0.791	1.12 (0.77 - 1.64)	0.553	1.07 (0.79 - 1.45)	0.667
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	0.99 (0.98 - 0.99)	<0.001	0.99 (0.98 - 0.99)	<0.001	0.99 (0.98 - 0.99)	<0.001	0.99 (0.98 - 0.99)	<0.001
Log NT-proBNP (pg/ml)	0.98 (0.66 - 1.46)	0.920	1.02 (0.72 - 1.44)	0.922	1.04 (0.70 - 1.54)	0.837	1.04 (0.75 - 1.44)	0.818
ECV	1.39 (0.91 - 2.11)	0.132	1.42 (1.00 - 2.01)	0.049	1.49 (0.98 - 2.27)	0.064	1.48 (1.05 - 2.09)	0.026
Cardiopatía isquémica	1.18 (0.82 - 1.71)	0.369	1.20 (0.90 - 1.62)	0.222	1.21 (0.84 - 1.74)	0.312	1.22 (0.91 - 1.64)	0.188
Anemia	1.42 (0.97 - 2.08)	0.007	1.36 (1.01 - 1.85)	0.047	1.34 (0.92 - 1.96)	0.131	1.35 (0.99 - 1.82)	0.054
Hiponatremia	1.57 (1.07 - 2.31)	0.022	1.29 (0.94 - 1.77)	0.121	1.64 (1.12 - 2.41)	0.012	1.34 (0.98 - 1.84)	0.097
Valvulopatía significativa	1.66 (1.14 - 2.40)	0.008	1.35 (1.01 - 1.83)	0.053	1.68 (1.16 - 2.44)	0.007	1.40 (1.04 - 1.87)	0.025
PSAP estimada (mmHg)	1.02 (1.00 - 1.04)	0.049	1.02 (1.01 - 1.03)	0.003	1.02 (1.00 - 1.03)	0.012	1.02 (1.01 - 1.03)	0.004

Tabla 22. Análisis multivariante para muerte y evento combinado en el seguimiento con DRA según FR-basal vs FR-ingreso con imputación de NT-proBNP y PSAP

Resultados

Variables	Muerte			Combinado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
DRA			0.001			0.001
No DRA	1	1	1	1	1	1
Estadio R ingreso	1.01	0.52 - 1.99	0.969	1.93	1.18 - 3.15	0.008
Estadio R posterior	0.66	0.38 - 1.14	0.135	0.95	0.63 - 1.43	0.806
Estadio I y F ingreso	5.68	2.30 - 14.02	<0.001	3.62	1.53 - 8.58	0.003
Estadio I y F posterior	1.19	0.60 - 2.37	0.617	1.78	1.03 - 3.09	0.040
Edad			<0.001			0.033
< 70 años	1	1	1	1	1	1
70 - 79 años	1.30	0.82 - 2.07	0.272	0.90	0.64 - 1.27	0.547
≥ 80 años	2.83	1.78 - 4.52	<0.001	1.40	0.98 - 2.02	0.066
IC previa	1.64	1.12 - 2.40	0.012	1.79	1.33 - 2.42	<0.001
DM	1.31	0.88 - 1.93	0.182	1.14	0.83 - 1.55	0.417
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	0.98	0.98 - 0.99	<0.001	0.98	0.98 - 0.99	<0.001
ECV	1.47	0.93 - 2.30	0.097	1.56	1.08 - 2.42	0.018
Cardiopatía isquémica	1.11	0.76 - 1.63	0.581	1.06	0.78 - 1.44	0.701
Anemia	1.45	0.98 - 2.13	0.063	1.50	1.10 - 2.05	0.010
Hiponatremia	1.71	1.16 - 2.53	0.007	1.41	1.03 - 1.94	0.034
Valvulopatía significativa	1.98	1.38 - 2.84	<0.001	1.57	1.18 - 2.10	0.002

Tabla 23. Análisis multivariante para muerte y evento combinado en el seguimiento según el momento de aparición de DRA (FR-basal)

Variables	Muerte			Combinado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
DRA			0.002			0.001
No DRA	1	1	1	1	1	1
Estadio R ingreso	1.09	0.57 - 2.07	0.794	1.93	1.21 - 3.09	0.006
Estadio R posterior	0.70	0.41 - 1.18	0.178	0.98	0.66 - 1.47	0.929
Estadio I y F ingreso	4.28	1.74 - 10.53	0.001	4.30	1.92 - 9.65	<0.001
Estadio I y F posterior	1.34	0.69 - 2.61	0.384	1.87	1.08 - 3.23	0.026
Edad			<0.001			0.123
< 70 años	1	1	1	1	1	1
70 - 79 años	1.27	0.82 - 1.97	0.290	0.88	0.63 - 1.23	0.463
≥ 80 años	2.64	1.69 - 4.14	<0.001	1.39	0.98 - 1.98	0.066
IC previa	1.57	1.09 - 2.27	0.015	1.77	1.33 - 2.36	<0.001
DM	1.06	0.72 - 1.55	0.772	1.02	0.76 - 1.39	0.879
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	0.98	0.98 - 0.99	<0.001	0.98	0.98 - 0.99	<0.001
Log NT-proBNP (pg/ml)	1.06	0.74 - 1.51	0.759	0.98	0.69 - 1.38	0.895
ECV	1.42	0.92 - 2.17	0.111	1.43	1.01 - 2.03	0.045
Cardiopatía isquémica	1.22	0.84 - 1.76	0.290	1.20	0.89 - 1.62	0.223
Anemia	1.42	0.97 - 2.09	0.070	1.36	1.00 - 1.85	0.049

Hiponatremia	1.62	1.10 - 2.39	0.015	1.31	0.95 - 1.79	0.099
Valvulopatía significativa	1.64	1.13 - 2.39	0.009	1.38	1.03 - 1.85	0.032
PSAP estimada (mmHg)	1.02	1.01 - 1.04	0.004	1.02	1.01 - 1.03	0.002

Tabla 24. Análisis multivariante para muerte y evento combinado en el seguimiento según el momento de aparición de DRA (FR-basal) con imputación de NT-proBNP y PSAP

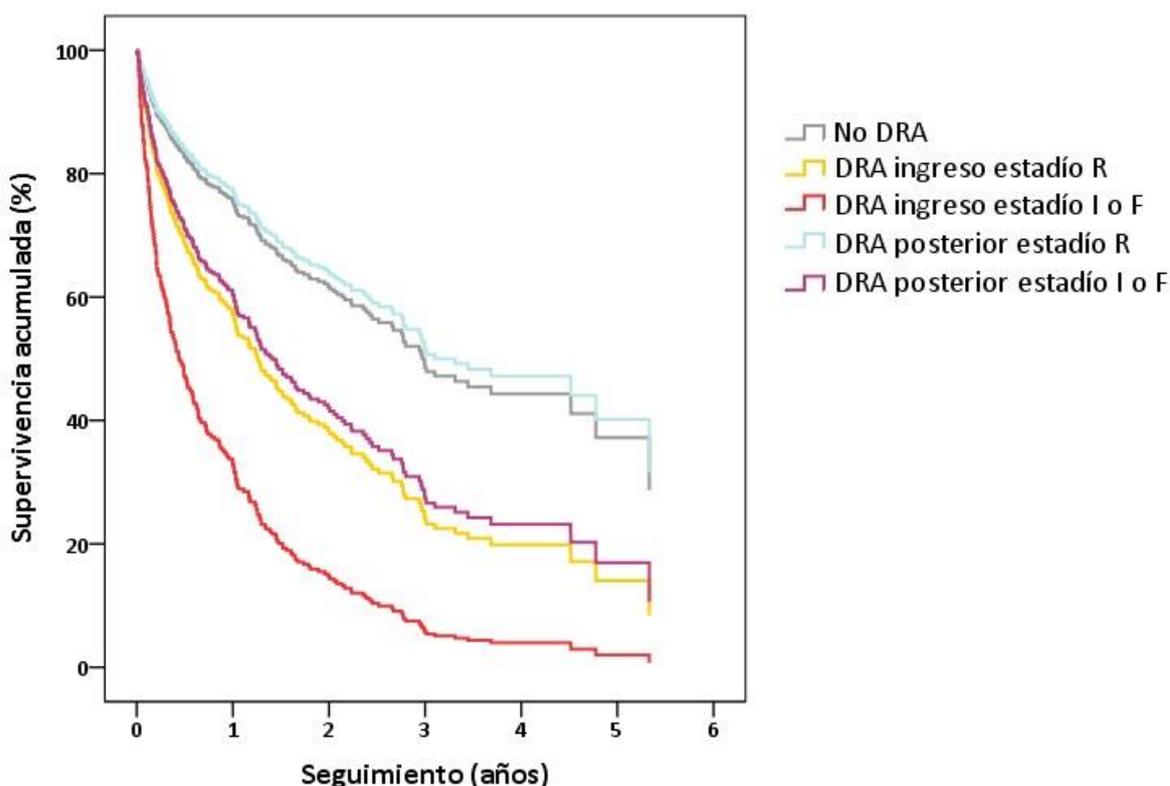


Figura 17. Curva de supervivencia de Cox para evento combinado en el seguimiento según el momento de aparición del DRA

4. DAÑO RENAL AGUDO: FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN

El análisis de las variables que se asociaron con riesgo de desarrollo de DRA considerando la FR-basal se muestra en la Tabla 25. Destaca la asociación de los estadios I o F con una mayor prevalencia de ERC (y de estadios más avanzados de la misma), mayor hiponatremia al ingreso y cifras de más elevadas de NT-proBNP.

Tanto en pacientes que no presentaron DRA como en los aquellos con DRA estadio R se produjo un aumento significativo en el tratamiento con IECA o ARAII (No

Resultados

DRA: 63.8% previo al ingreso vs 76.9% al alta, $p < 0.001$; DRA estadio R: 66.9% previo al ingreso vs 78.8% al alta, $p = 0.004$), en el tratamiento con β -bloqueo (No DRA: 53.3% previo al ingreso vs 79.1% al alta, $p < 0.001$; DRA estadio R: 57.6% previo al ingreso vs 72.6% al alta, $p = 0.014$) y en el tratamiento con antialdosterónicos (No DRA: 26.5% previo al ingreso vs 45.6% al alta, $p < 0.001$; DRA estadio R: 22.2% previo al ingreso vs 40.7% al alta, $p = 0.001$); sin embargo, en aquellos con DRA estadio I o F no se produjo aumento en el tratamiento con IECA o ARAll (69.4% previo al ingreso vs 71.4% al alta, $p = 0.375$), β -bloqueo (63.9% previo al ingreso vs 62.1% al alta, $p = 0.998$) ni antialdosterónicos (30.6% previo al ingreso vs 44.8% al alta, $p = 0.109$).

El análisis de las variables que se asociaron con el momento de aparición de DRA se muestra en la Tabla 26. La presencia de ERC (y de sus estadios más avanzados) se asoció con los estadios I o F tanto al ingreso como posterior y con el estadio R posterior, la hiponatremia con los estadios I o F al ingreso y posterior y los niveles de NT-proBNP con los estadios I o F al ingreso y posterior y con el estadio R al ingreso.

Respecto al cambio de tratamiento en función del momento del DRA, solo se produjo un aumento significativo en el grupo que desarrolló DRA estadio R después del ingreso en la prescripción de IECA o ARAll (64.8% previo al ingreso vs 79.4% al alta, $p = 0.012$), en β -bloqueo (52.1% previo al ingreso vs 70.6% al alta, $p = 0.043$) y en antialdosterónicos (17.1% previo al ingreso vs 38.2% al alta, $p = 0.001$) y en aquellos que desarrollaron DRA estadio I o F después del ingreso en la prescripción de antialdosterónicos (25.0% previo al ingreso vs 52.6% al alta, $p = 0.016$), sin cambios significativos en el resto de tratamiento. No se produjo un aumento significativo en la prescripción de ningún fármaco en aquellos que presentaron DRA de cualquier estadio al ingreso.

Resultados

Durante el ingreso en 121 pacientes (26.4%) se realizaron estudios de imagen con contraste yodado, sin encontrar asociación significativa con el desarrollo de DRA considerando FR-ambulatoria (26.3% en No DRA, 27.1% DRA estadio R, 25.0% DRA estadio I o F, $p=0.985$) ni con el momento de aparición de DRA (23.4% en DRA estadio R al ingreso, 16.7% DRA estadio I o F al ingreso, 29.6% DRA estadio R posterior al ingreso y 29.2% DRA estadio I o F posterior al ingreso, $p=0.890$).

Variables	Total (n = 458)	No DRA (n = 304)	DRA - R (n = 118)	DRA - I o F (n = 36)	p
FR basal					
TFGe (mL/min/1.73m ²)	63.2 ± 27.3	61.2 ± 25.0	68.9 ± 27.5	61.5 ± 40.3	0.031
Cr (mg/dL)	1.11 [0.89 - 1.47]	1.12 [0.90 - 1.52]	1.08 [0.85 - 1.35]	1.34 [0.92 - 1.81]	0.030
Demográficas					
Sexo (varones)	255 (55.7%)	163 (53.6%)	68 (57.6%)	24 (66.7%)	0.291
Edad (años)	72.7 ± 11.1	72.6 ± 11.1	72.8 ± 11.4	73.6 ± 10.2	0.891
IMC (kg/m ²)	28.9 [26.2 – 32.5]	29.0 [26.3 - 32.5]	28.5 [25.0 - 33.1]	29.7 [26.4 - 31.6]	0.874
FRCV					
DM	241 (52.6%)	161 (53%)	56 (47.5%)	24 (66.7%)	0.127
HTA	372 (81.2%)	247 (81.3%)	95 (80.5%)	30 (83.3%)	0.930
Dislipemia	267 (58.4%)	186 (61.4%)	57 (48.3%)	24 (66.7%)	0.030
Tabaquismo	101 (22.1%)	66 (21.8%)	27 (22.9%)	8 (22.2%)	0.970
Comorbilidades					
IC de novo	230 (50.5%)	151 (49.8%)	62 (53.4%)	17 (47.2%)	0.737
Clase NYHA					
I	95 (21.4%)	66 (22.3%)	25 (22.1%)	4 (11.8%)	0.369
II	218 (49.2%)	147 (49.7%)	56 (49.6%)	15 (44.1%)	
III o IV	130 (29.3%)	83 (28%)	32 (28.3%)	15 (44.1%)	
C. Isquémica	167 (36.5%)	114 (37.5%)	36 (30.5%)	17 (47.2%)	0.154
ERC	217 (47.4%)	150 (49.3%)	45 (38.1%)	22 (61.1%)	0.026
ERC					
Sin ERC o Estadio 1	71 (15.6%)	41 (13.5%)	24 (20.4%)	6 (17.7%)	
Estadio 2	170 (37.3%)	113 (37.2%)	49 (41.5%)	8 (23.5%)	0.015
Estadio 3	172 (37.7%)	121 (39.8%)	37 (31.4%)	14 (41.2%)	
Estadio 4	43 (9.4%)	29 (9.5%)	8 (6.8%)	6 (17.6%)	
ECV	64 (14%)	39 (12.8%)	17 (14.4%)	8 (22.2%)	0.303

Resultados

Arteriopatía periférica	33 (7.3%)	26 (8.7%)	5 (4.3%)	2 (5.7%)	0.320
FA/Flutter auricular	240 (52.4%)	153 (50.3%)	65 (55.1%)	22 (61.1%)	0.375
EPOC	66 (14.5%)	38 (12.5%)	20 (17.1%)	8 (22.2%)	0.195
Hipotiroidismo	47 (10.4%)	26 (8.7%)	15 (12.7%)	6 (16.7%)	0.209
Tratamiento previo					
IECA o ARAII	296 (65.1%)	192 (63.8%)	79 (66.9%)	25 (69.4%)	0.703
β-bloqueo	261 (57.2%)	170 (56.3%)	68 (57.6%)	23 (63.9%)	0.681
Antialdosterónicos	117 (25.7%)	80 (26.5%)	26 (22.2%)	11 (30.6%)	0.526
Antiagregación	189 (41.7%)	118 (39.5%)	50 (42.4%)	21 (58.3%)	0.094
Anticoagulación	198 (43.7%)	130 (43.3%)	53 (45.3%)	15 (41.7%)	0.919
Digoxina	42 (9.3%)	26 (8.7%)	11 (9.4%)	5 (13.9%)	0.593
Tratamiento al alta					
IECA o ARAII	336 (77.1%)	227 (76.9%)	89 (78.8%)	20 (71.4%)	0.708
β-bloqueo	335 (76.3%)	235 (79.1%)	82 (72.6%)	18 (62.1%)	0.066
Antialdosterónicos	194 (44.3%)	135 (45.6%)	46 (40.7%)	13 (44.8%)	0.671
Antiagregación	183 (43.6%)	117 (41.2%)	49 (45.8%)	17 (58.6%)	0.167
Anticoagulación	238 (56.5%)	161 (56.5%)	61 (56.5%)	16 (51.1%)	0.989
Digoxina	60 (14.3%)	43 (15.1%)	13 (12.1%)	4 (14.3%)	0.593
Constantes ingreso					
FC (lpm)	89.4 ± 26.8	89.9 ± 27.1	86.5 ± 24.2	94.3 ± 31.9	0.267
FC					
Normal	289 (64.1%)	194 (64.9%)	75 (64.1%)	20 (57.1%)	
Bradycardia	33 (7.3%)	19 (6.4%)	12 (10.3%)	2 (5.7%)	0.495
Taquicardia	129 (28.6%)	89 (28.8%)	30 (25.6%)	13 (37.1%)	
TAS (mmHg)	131.9 ± 28.3	131.7 ± 27.7	134.1 ± 29.1	126.5 ± 30.9	0.371
Variables analíticas					
Hemoglobina (g/dL)	12.1 ± 2.0	12.2 ± 2.0	12.0 ± 2.0	11.8 ± 2.2	0.368
Anemia	254 (58.3%)	161 (56.3%)	70 (60.9%)	23 (65.7%)	0.455
Sodio (mEq/L)	138.3 ± 4.7	138.4 ± 4.8	138.6 ± 4.6	136.8 ± 4.1	0.136
Hiponatremia	95 (21.3%)	59 (20.0%)	22 (19.0%)	14 (41.2%)	0.020
Potasio (mEq/L)	4.5 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.5 ± 0.5	4.8 ± 0.7	<0.001
Potasio					
Normopotasemia	385 (91.2%)	253 (90.7%)	104 (94.5%)	28 (84.8%)	
Hiperpotasemia	21 (5.0%)	12 (4.3%)	4 (3.6%)	5 (15.2%)	0.053
Hipopotasemia	16 (3.8%)	14 (5.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	
NT-proBNP (pg/mL)	3870 [2211 - 8587]	3664 [2246 - 8153]	3698 [1837 - 9467]	7246 [3497 - 16743]	0.015
Ecocardiografía					
VTDVli (mL/m ²)	67.9 ± 32.5	68.4 ± 33.4	64.1 ± 31.1	76.4 ± 28.5	0.147
VTSVli (mL/m ²)	39.8 ± 29.2	40.8 ± 30.4	35.4 ± 26.4	46.6 ± 26.6	0.100
FEVI (%)	46.9 ± 17.1	46.3 ± 17.3	49.5 ± 16.5	43.5 ± 17.1	0.109

Resultados

FEVI					
Normal	221 (48.4%)	142 (47.0%)	66 (55.9%)	13 (36.1%)	0.362
Ligeramente depr.	63 (13.8%)	45 (14.9%)	13 (11.0%)	5 (13.9%)	
Moderadamente depr.	79 (17.3%)	52 (17.2%)	20 (16.9%)	7 (19.4%)	
Severamente depr.	93 (20.4%)	63 (20.9%)	19 (16.1%)	11 (30.6%)	
Volumen AI (mL/m ²)	47.8 ± 21.7	48.4 ± 22.0	45.6 ± 21.4	50.6 ± 20.3	0.558
TAPSE (mm)	18.2 ± 4.2	18.1 ± 4.0	18.7 ± 4.5	18.1 ± 5.1	0.462
Función VD					
Normal	346 (76.7%)	228 (75.7%)	92 (80.0%)	26 (74.3%)	0.611
Deprimida	105 (23.3%)	73 (24.3%)	23 (20.0%)	9 (25.7%)	
PSAP estimada (mmHg)	43.7 ± 13.4	42.9 ± 12.7	44.7 ± 15.1	48.0 ± 13.4	0.138
Valvulopatía significativa	187 (40.9%)	119 (39.3%)	47 (39.8%)	21 (58.3%)	0.086
Prótesis	58 (12.7%)	35 (11.6%)	18 (15.3%)	5 (13.9%)	0.576

Tabla 25. Variables demográficas, clínicas, analíticas y ecocardiográficas según el desarrollo de DRA (FR-basal)

Resultados

Variables	Total (n = 458)	No DRA (n = 304)	DRA estadio R ingreso (n = 47)	DRA estadio I o F ingreso (n = 12)	DRA estadio R posterior (n = 71)	DRA estadio I o F posterior (n = 24)	p
FR basal							
TFGe (mL/min/1.73m ²)	63.2 ± 27.3	61.2 ± 25.0	78.4 ± 32.7	77.1 ± 60.2	62.6 ± 21.6	53.7 ± 23.3	<0.001
Cr (mg/dL)	1.11 [0.89 - 1.47]	1.12 [0.90 - 1.52]	0.98 [0.79 - 1.29]	1.27 [0.51 - 2.80]	1.12 [0.88 - 1.45]	1.35 [0.97 - 1.72]	0.032
Demográficas							
Sexo (varones)	255 (55.7%)	163 (53.6%)	30 (63.8%)	8 (66.7%)	38 (53.5%)	16 (66.7%)	0.451
Edad (años)	72.7 ± 11.1	72.6 ± 11.1	69.5 ± 13.3	74.9 ± 8.0	74.9 ± 9.5	72.9 ± 11.2	0.120
IMC (kg/m ²)	28.9 [26.2 - 32.5]	29.0 [26.3 - 32.5]	28.5 [24.6 - 33.4]	29.2 [23.1 - 31.2]	28.5 [25.4 - 32.5]	30.9 [26.5 - 32.8]	0.727
FRCV							
DM	241 (52.6%)	161 (53%)	24 (51.1%)	8 (66.7%)	32 (45.1%)	16 (66.7%)	0.331
HTA	372 (81.2%)	247 (81.3%)	37 (78.7%)	10 (83.3%)	58 (81.7%)	20 (83.3%)	0.989
Dislipemia	267 (58.4%)	186 (61.4%)	23 (48.9%)	8 (66.7%)	34 (47.9%)	16 (66.7%)	0.131
Tabaquismo	101 (22.1%)	66 (21.8%)	11 (23.4%)	2 (16.7%)	16 (22.5%)	6 (25.0%)	0.985
Comorbilidades							
IC de novo	230 (50.5%)	151 (49.8%)	24 (51.1%)	6 (50.0%)	38 (55.1%)	11 (45.8%)	0.932
Clase NYHA							
I	95 (21.4%)	66 (22.3%)	12 (26.7%)	0 (0.0%)	13 (19.1%)	4 (18.2%)	0.297
II	218 (49.2%)	147 (49.7%)	19 (42.2%)	6 (50.0%)	37 (54.4%)	9 (40.9%)	
III o IV	130 (29.3%)	83 (28%)	14 (31.1%)	6 (50.0%)	18 (26.5%)	9 (40.9%)	
C. Isquémica	167 (36.5%)	114 (37.5%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)	21 (29.6%)	13 (54.2%)	0.268
ERC	217 (47.4%)	150 (49.3%)	14 (29.8%)	6 (50.0%)	31 (43.7%)	16 (66.7%)	0.035
ERC							
Sin ERC o Estadio 1	71 (15.6%)	41 (13.5%)	15 (31.9%)	4 (33.3%)	9 (12.7%)	2 (8.3%)	<0.001
Estadio 2	170 (37.3%)	113 (37.2%)	18 (38.3%)	2 (16.7%)	31 (43.7%)	6 (25.0%)	

Resultados

Estadio 3	172 (37.7%)	121 (39.8%)	11 (23.4%)	3 (25.0%)	26 (36.6%)	11 (45.8%)	
Estadio 4	43 (9.4%)	29 (9.5%)	3 (6.4%)	3 (25.0%)	5 (7.0%)	5 (20.8%)	
ECV	64 (14.0%)	39 (12.8%)	6 (12.8%)	3 (25.0%)	11 (15.5%)	5 (20.8%)	0.498
Arteriopatía periférica	33 (7.3%)	26 (8.7%)	1 (2.2%)	2 (18.2%)	4 (5.6%)	0 (0%)	0.153
FA/Flutter auricular	240 (52.4%)	153 (50.3%)	26 (55.3%)	7 (58.3%)	39 (54.9%)	15 (62.5%)	0.733
EPOC	66 (14.5%)	38 (12.5%)	8 (17.0%)	3 (25.0%)	12 (17.1%)	5 (20.8%)	0.360
Hipotiroidismo	47 (10.4%)	26 (8.7%)	8 (17.0%)	1 (8.3%)	7 (9.9%)	5 (20.8%)	0.168
Tratamiento previo							
IECA o ARAll	296 (65.1%)	192 (63.8%)	33 (70.2%)	10 (83.3%)	46 (64.8%)	15 (62.5%)	0.662
β-bloqueo	261 (57.2%)	170 (56.3%)	31 (66.0%)	9 (75.0%)	37 (52.1%)	14 (58.3%)	0.440
Antialdosterónicos	117 (25.7%)	80 (26.5%)	14 (29.8%)	5 (41.7%)	12 (17.1%)	6 (25.0%)	0.282
Antiagregación	189 (41.7%)	118 (39.5%)	17 (36.2%)	7 (58.3%)	33 (46.5%)	14 (58.3%)	0.202
Anticoagulación	198 (43.7%)	130 (43.3%)	18 (38.3%)	4 (33.3%)	35 (50.0%)	11 (45.8%)	0.698
Digoxina	42 (9.3%)	26 (8.7%)	6 (12.8%)	1 (8.3%)	5 (7.1%)	4 (16.7%)	0.505
Tratamiento al alta							
IECA o ARAll	336 (77.1%)	227 (76.9%)	35 (77.8%)	9 (90.0%)	54 (79.4%)	11 (61.1%)	0.495
β-bloqueo	335 (76.3%)	235 (79.1%)	34 (75.6%)	4 (40.0%)	48 (70.6%)	14 (73.7%)	0.051
Antialdosterónicos	194 (44.3%)	135 (45.6%)	20 (44.4%)	3 (30.0%)	26 (38.2%)	10 (52.6%)	0.648
Antiagregación	183 (43.6%)	117 (41.2%)	16 (39.0%)	6 (60.0%)	33 (50.0%)	11 (57.9%)	0.309
Anticoagulación	238 (56.5%)	161 (56.5%)	23 (54.8%)	5 (50.0%)	38 (57.6%)	11 (61.1%)	0.981
Digoxina	60 (14.3%)	43 (15.1%)	8 (19.0%)	2 (20.0%)	5 (7.7%)	2 (11.1%)	0.387
Constantes ingreso							
FC (lpm)	89.4 ± 26.8	84.9 ± 27.1	85 ± 21.8	94.5 ± 37.8	87.6 ± 25.8	94.3 ± 29.3	0.575
FC							

Resultados

Normal	289 (64.1%)	194 (64.9%)	33 (70.2%)	5 (41.7%)	42 (60.0%)	15 (65.2%)	
Bradycardia	33 (7.3%)	19 (6.4%)	4 (8.5%)	2 (16.7%)	8 (11.4%)	0 (0.0%)	0.320
Taquicardia	129 (28.6%)	89 (28.8%)	10 (21.3%)	5 (41.7%)	20 (28.6%)	8 (34.8%)	
TAS (mmHg)	131.9 ± 28.3	131.7 ± 27.7	129.6 ± 30.5	119.3 ± 17.9	137.2 ± 27.9	130.4 ± 35.6	0.274
Variables analíticas							
Hemoglobina (g/dL)	12.2 ± 2	12.2 ± 2	12.4 ± 1.9	11.5 ± 2.4	11.8 ± 2.1	11.9 ± 2.4	0.289
Anemia	254 (58.3%)	161 (56.3%)	23 (52.3%)	9 (75.0%)	47 (66.2%)	14 (60.9%)	0.367
Sodio (mEq/L)	138.3 ± 4.7	138.4 ± 4.8	137.9 ± 4.6	136.6 ± 3.2	139 ± 4.4	136.9 ± 4.7	0.254
Hiponatremia	95 (21.3%)	59 (20.0%)	11 (23.9%)	4 (36.4%)	11 (15.7%)	10 (43.5%)	0.045
Potasio (mEq/L)	4.6 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.5	5.3 ± 0.9	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.5	<0.001
Potasio							
Normopotasemia	385 (91.2%)	253 (90.7%)	42 (95.5%)	7 (70.0%)	62 (93.9%)	21 (91.3%)	
Hiperpotasemia	21 (5.0%)	12 (4.3%)	1 (2.3%)	3 (30.0%)	3 (4.5%)	2 (8.7%)	0.115
Hipopotasemia	16 (3.8%)	14 (5.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	
NT-proBNP (pg/mL)	3870 [2211 - 8587]	3664 [2246 - 8153]	4838 [1795 - 11951]	8963 [2927 - 28606]	3519 [1838 - 8622]	5926 [3497 - 13678]	0.049
Ecocardiografía							
VTDVli (mL/m ²)	67.9 ± 32.5	68.4 ± 33.4	68.0 ± 33.5	78.4 ± 28.6	61.4 ± 29.3	75.4 ± 29.1	0.286
VTSVI (mL/m ²)	39.8 ± 29.2	40.8 ± 30.4	38.8 ± 26.1	45.7 ± 27.9	33.1 ± 26.6	47.0 ± 26.6	0.229
FEVI (%)	46.9 ± 17.1	46.3 ± 17.3	47.2 ± 16.1	47.0 ± 20.2	51.0 ± 16.7	41.9 ± 15.5	0.160
FEVI							
Normal	221 (48.4%)	143 (47.2%)	23 (48.9%)	4 (33.3%)	43 (60.6%)	8 (33.3%)	
Ligeramente depr.	63 (13.8%)	45 (14.9%)	6 (12.8%)	1 (8.3%)	8 (11.3%)	3 (12.5%)	0.398
Moderadamente depr.	81 (17.7%)	53 (17.5%)	11 (23.4%)	4 (33.3%)	8 (11.3%)	5 (20.8%)	
Severamente depr.	92 (20.1%)	62 (20.5%)	7 (14.9%)	3 (25.0%)	12 (16.9%)	8 (33.3%)	
Volumen AI (mL/m ²)	47.8 ± 21.7	48.4 ± 22.0	41.8 ± 17.9	47.1 ± 16.5	48.4 ± 23.4	52.2 ± 22.2	0.560

Resultados

TAPSE (mm)	18.2 ± 4.2	18.1 ± 4.0	19.1 ± 5.0	18.2 ± 4.8	18.5 ± 4.1	18.0 ± 5.4	0.735
Función VD							
Normal	346 (76.7%)	225 (75.7%)	36 (80.0)	8 (72.7%)	56 (80.0%)	18 (75.0%)	0.907
Deprimida	105 (23.3%)	73 (24.3%)	9 (20.0%)	3 (27.3%)	14 (20.0%)	6 (25.0%)	
PSAP estimada (mmHg)	43.7 ± 13.4	42.9 ± 12.7	42.3 ± 13.2	50.8 ± 15.1	46.1 ± 16.1	45.9 ± 12.2	0.166
Valvulopatía significativa	187 (40.9%)	119 (39.3%)	15 (31.9%)	8 (66.7%)	32 (45.1%)	13 (54.2%)	0.116
Prótesis	58 (12.7%)	35 (11.6%)	3 (6.4%)	1 (8.3%)	15 (21.1%)	4 (16.7%)	0.133

Tabla 26. Variables demográficas, clínicas, analíticas y ecocardiográficas según el momento de desarrollo del DRA (FR-basal)

5. GALECTINA-3 Y DAÑO RENAL AGUDO

De los 458 pacientes incluidos inicialmente, se determinaron los niveles de Gal-3 al ingreso en 159 pacientes. En las tablas 27 y 28 se muestran las diferencias en las características basales y del ingreso de los pacientes con y sin determinación de Gal-3. Los pacientes en los que se determinó la Gal-3 eran más varones y con más prevalencia de comorbilidades como cardiopatía isquémica, ECV, arteriopatía periférica y más diagnóstico previo de IC, tenían una FEVI media menor y más tratamiento previo con β -bloqueo, antialdosterónicos y antiagregación.

Los niveles de Gal-3 de los 159 pacientes fueron 25.3 [16.8-36.9] ng/mL. La edad media fue 72.7 \pm 10.1 años y el 37% fueron mujeres. El 52% de la población presentaba cardiopatía isquémica y la FEVI media era 44.3 \pm 15.6%. La TFGe al ingreso fue de 60.3 \pm 26.7 ml/min/1.73m².

Variables	Población incluida (n = 159)	Población excluida (n = 299)	p
Variabes demográficas			
Edad (años)	72.7 \pm 10.1	72.7 \pm 11.7	0.962
Sexo (varón)	100 (62.9%)	155 (51.8%)	0.023
Peso (kg)	79.3 \pm 13.5	78.2 \pm 18.1	0.469
IMC (kg/m ²)	29.1 [26.3 – 32.3]	28.8 [25.7 – 32.8]	0.756
FRCV			
DM	93 (58.5%)	148 (49.5%)	0.077
HTA	131 (82.4%)	241 (80.6%)	0.641
Dislipemia	97 (61.0%)	170 (57.0%)	0.413
Tabaquismo	39 (24.7%)	62 (20.7%)	0.333
Comorbilidades			
IC previa	91 (57.2%)	134 (45.3%)	0.015

Resultados

Clase NYHA			
I	33 (21.2%)	62 (21.6%)	0.653
II	81 (51.9%)	137 (47.7%)	
III o IV	42 (26.9%)	88 (30.7%)	
Cardiopatía isquémica	83 (52.2%)	84 (28.1%)	<0.001
ERC	79 (49.7%)	138 (46.2%)	0.471
ERC grupos			
No o Estadio I	20 (12.6%)	51 (17.0%)	0.358
Estadio II	67 (37.7%)	110 (36.8%)	
Estadio III	58 (36.5%)	114 (38.1%)	
Estadio IV	21 (13.2%)	24 (8.0%)	
ECV	30 (18.9%)	34 (11.4%)	0.028
Arteriopatía periférica	20 (13.0%)	13 (4.4%)	0.002
FA/flutter auricular	81 (50.9%)	159 (53.2%)	0.649
EPOC	30 (18.9%)	36 (12.1%)	0.069
Hipotiroidismo	12 (7.7%)	35 (11.8%)	0.175
Analítica basal			
Cr (mg/dL)	1.15 [0.91 – 1.63]	1.10 [0.88 – 1.41]	0.037
TFGe (mL/min/1.73m ²)	60.3 ± 26.7	64.8 ± 27.5	0.093
Tratamiento previo			
IECA/ARAI	109 (69.0%)	197 (63.0%)	0.199
β-bloqueo	103 (65.2%)	158 (53.0%)	0.012
Antialdosterónicos	50 (31.6%)	67 (22.6%)	0.035
Antiagregación	79 (51.0%)	110 (36.9%)	0.004
Anticoagulación	63 (40.4%)	135 (45.5%)	0.301
Digoxina	12 (7.6%)	30 (10.1%)	0.384

Tabla 27. Variables demográficas, clínicas y tratamiento basales según la determinación o no de Gal-3

Resultados

Variables	Población incluida (n = 159)	Población excluida (n = 299)	p
Constantes vitales			
TAS (mmHg)	132.6 ± 27.4	131.6 ± 28.9	0.703
FC (lpm)	85.7 ± 25.6	91.4 ± 27.3	0.062
FC			
Normal	107 (67.7%)	182 (62.1%)	0.481
Taquicardia	11 (7.0%)	22 (7.5%)	
Bradycardia	40 (25.3%)	89 (30.4%)	
Analítica ingreso			
Cr (mg/dL)	1.21 [0.92 – 1.74]	1.11 [0.88 – 1.47]	0.021
TFGe (mL/min/1.73m ²)	57.1 ± 25.5	60.9 ± 24.6	0.125
Hb (g/dL)	12.1 ± 2.0	12.1 ± 2.1	0.931
Anemia	98 (62.8%)	156 (55.7%)	0.149
Na ⁺ (mEq/L)	138 ± 5	139 ± 4	0.007
Hiponatremia	41 (26.5%)	54 (18.6%)	0.055
K ⁺ (mEq/L)	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.6	0.215
Potasio			
Normopotasemia	135 (90.6%)	250 (90.6%)	0.944
Hiperpotasemia	8 (5.4%)	13 (4.8%)	
Hipopotasemia	6 (4.0%)	10 (3.7%)	
NT-proBNP (pg/mL)	4102 [2095 – 8362]	3834 [2261 - 8639]	0.933
Variables ecocardiográficas			
VTDLi (mL/m ²)	70.9 ± 31.7	66.3 ± 32.9	0.164
VTSVli (mL/m ²)	42.9 ± 28.7	38.2 ± 29.4	0.114
FEVI	44.3 ± 15.6	48.4 ± 17.7	0.011
Función de VI			
Normal	63 (39.9%)	158 (53.0%)	0.011
Ligeramente deprimida	31 (19.6%)	32 (10.7%)	
Moderadamente deprimida	33 (20.9%)	46 (15.4%)	
Severamente deprimida	31 (19.6%)	62 (20.8%)	
Volumen AI (mL/m ²)	48.4 ± 22.3	47.4 ± 21.4	0.718

Resultados

TAPSE (mm)	18.3 ± 4.5	18.2 ± 4.1	0.918
Función VD			
Normal	118 (75.2%)	228 (77.6%)	0.567
Deprimida	39 (24.8%)	66 (22.4%)	
PSAP	43.7 ± 12.1	43.8 ± 14.2	0.063
Valvulopatía significativa	71 (44.7%)	116 (38.9%)	0.236
Prótesis valvular	23 (14.5%)	35 (11.7%)	0.405

Tabla 28. Variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas al ingreso según la determinación o no de Gal-3

Las características clínicas y analíticas por terciles de Gal-3 se muestran en la Tabla 29. Los pacientes con mayores niveles de Gal-3 al ingreso (aquellos del tercil superior) tenían mayor porcentaje de ERC con peores datos de FR tanto basalmente como al ingreso, cifras más elevadas de NT-proBNP al ingreso, más antecedentes de ECV, más tratamiento con antiagregación simple y una tendencia a más prevalencia de cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica.

Variables	Total (n = 159)	1º tercil (n = 53) 9.5-19.8 ng/mL	2º tercil (n = 53) 19.8-33.5 ng/mL	3º tercil (n = 53) >33.5 ng/mL	p
FR basal					
TFGe (mL/min/1.73m ²)	60.3 ± 26.7	74.9 ± 27.1	59.9 ± 22.1	46.0 ± 22.8	<0.001
Cr (mg/dL)	1.15 [0.91 - 1.63]	0.95 [0.88 - 1.22]	1.14 [0.89 - 1.53]	1.55 [1.11 - 2.20]	<0.001
FR ingreso					
TFGe (mL/min/1.73m ²)	57.1 ± 25.5	71.6 ± 22.0	58.0 ± 22.6	41.8 ± 23.0	<0.001
Cr (mg/dL)	1.21 [0.92 - 1.74]	0.99 [0.88 - 1.23]	1.22 [0.88 - 1.67]	1.74 [1.17 - 2.65]	<0.001
Demográficas					
Sexo (varones)	100 (62.9%)	38 (71.7%)	29 (54.7%)	33 (62.3%)	0.193
Edad (años)	72.7 ± 10.1	71.2 ± 11.6	72.9 ± 9.9	73.9 ± 8.5	0.361
IMC (kg/m ²)	29.1 [26.3 - 32.3]	28.7 [26.5 - 30.9]	29.4 [26.1 - 33.8]	29.6 [26.0 - 32.0]	0.645
FRCV					
DM	93 (53.8%)	27 (50.9%)	30 (56.6%)	36 (67.9%)	0.196

Resultados

HTA	131 (82.4%)	44 (83.0%)	43 (81.1%)	44 (83.0%)	0.958
Dislipemia	97 (61.0%)	27 (50.9%)	33 (62.3%)	37 (69.8%)	0.134
Tabaquismo	39 (22.1%)	16 (30.2%)	11 (20.8%)	12 (23.1%)	0.503
Comorbilidades					
IC de novo	68 (42.8%)	25 (47.2%)	21 (39.6%)	22 (41.5%)	0.716
Clase NYHA					
I	33 (21.2%)	16 (30.2%)	8 (15.7%)	9 (17.3%)	
II	81 (51.9%)	29 (54.7%)	25 (49.0%)	27 (51.9%)	0.105
III o IV	42 (26.9%)	8 (15.1%)	18 (35.3%)	16 (30.8%)	
C.Isquémica	83 (52.2%)	23 (43.4%)	26 (49.1%)	34 (64.2%)	0.087
ERC	79 (49.7%)	14 (26.4%)	26 (49.1%)	39 (73.6%)	<0.001
ERC					
Sin ERC o Estadio 1	20 (12.6%)	13 (24.5%)	4 (7.5%)	3 (5.7%)	
Estadio 2	60 (37.7%)	26 (49.1%)	23 (43.4%)	11 (20.8%)	<0.001
Estadio 3	58 (36.5%)	13 (24.5%)	22 (41.5%)	23 (43.4%)	
Estadio 4	21 (13.2%)	1 (1.9%)	4 (7.5%)	16 (30.2%)	
ECV	30 (18.9%)	4 (7.5%)	12 (22.6%)	14 (26.4%)	0.024
Vasc. periférica	20 (13.0%)	4 (7.8%)	5 (9.6%)	11 (21.6%)	0.093
FA o Flutter	81 (50.9%)	28 (52.8%)	29 (54.7%)	24 (45.3%)	0.589
EPOC	30 (18.9%)	11 (20.8%)	11 (20.8%)	8 (15.1%)	0.691
Hipotiroidismo	12 (7.7%)	2 (3.9%)	6 (11.3%)	4 (7.7%)	0.396
Tratamiento previo					
IECA o ARAII	109 (69.0%)	35 (66.0%)	38 (73.1%)	36 (67.9%)	0.723
β-bloqueo	103 (65.2%)	35 (66.0%)	33 (63.5%)	35 (66.0%)	0.950
Antialdosterónicos	50 (31.6%)	17 (32.1%)	17 (32.7%)	16 (30.2%)	0.959
Antiagregación	79 (51.0%)	22 (43.1%)	22 (43.1%)	35 (66.0%)	0.026
Anticoagulación	63 (40.4%)	19 (36.5%)	25 (49.0%)	19 (35.8%)	0.309
Digoxina	12 (7.6%)	4 (7.5%)	5 (9.8%)	3 (5.7%)	0.729
Constantes ingreso					
FC (lpm)	85.7 ± 25.6	86.9 ± 28.5	83.8 ± 21.8	86.4 ± 26.4	0.800
FC					
Normal	107 (67.7%)	35 (66.0%)	36 (69.2%)	36 (67.9%)	
Bradicardia	11 (7.0%)	3 (5.7%)	4 (7.7%)	4 (7.5%)	0.970
Taquicardia	40 (25.3%)	15 (28.3%)	12 (23.1%)	13 (24.5%)	
TAS (mmHg)	132.6 ± 27.4	136.2 ± 27.6	128.2 ± 27.0	133.3 ± 27.7	0.323
Variables analíticas					
Hb (g/dL)	12.1 ± 2.0	12.6 ± 1.9	12.1 ± 2.1	11.6 ± 1.9	0.039
Anemia	98 (62.8%)	29 (55.8%)	32 (61.5%)	37 (71.2%)	0.261
Na ⁺ (mEq/L)	137.5 ± 5.1	137.5 ± 4.8	137.7 ± 5.9	137.3 ± 4.7	0.938
Hiponatremia	41 (26.5%)	14 (26.9%)	12 (23.5%)	15 (28.8%)	0.826
K ⁺ (mEq/L)	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.7	4.7 ± 0.7	0.004
Potasio					
Normopotasemia	135 (90.6%)	50 (98.0%)	42 (84.0%)	43 (89.6%)	

Resultados

Hiperpotasemia	8 (5.4%)	1 (2.0%)	3 (6.0%)	4 (8.3%)	0.054
Hipopotasemia	6 (4.0%)	0 (0.0%)	5 (10.0%)	1 (2.1%)	
NT-proBNP (pg/mL)	4102 [2095 - 8362]	2999 [1543 - 5139]	4234 [2287 - 8318]	7521 [2495 - 16413]	0.001
Ecocardiografía					
VTDVli (mL/m ²)	70.9 ± 31.7	74.9 ± 32.4	67.8 ± 33.2	70.0 ± 29.8	0.536
VTSVli (mL/m ²)	42.9 ± 28.7	46.0 ± 29.0	40.5 ± 31.9	42.2 ± 14.7	0.634
FEVI (%)	44.3 ± 15.6	43.0 ± 14.9	46.3 ± 18.5	43.5 ± 13.0	0.495
FEVI					
Normal	63 (39.9%)	18 (34.0%)	26 (50.0%)	19 (35.8%)	0.156
Ligeramente depr.	31 (19.6%)	13 (24.5%)	6 (11.5%)	12 (22.6%)	
Moderadamente depr.	33 (20.9%)	11 (20.8%)	7 (13.5%)	15 (28.3%)	
Severamente depr.	31 (19.6%)	11 (20.8%)	13 (25.0%)	7 (13.2%)	
Volumen AI (mL/m ²)	48.4 ± 22.3	53.2 ± 26.1	49.4 ± 22.4	41.3 ± 14.7	0.121
TAPSE (mm)	18.3 ± 4.5	18.5 ± 4.4	17.7 ± 4.8	18.6 ± 4.5	0.609
Función VD					
Normal	118 (75.2%)	41 (77.4%)	36 (69.2%)	41 (78.8%)	0.474
Deprimida	39 (24.8%)	12 (22.6%)	16 (30.8%)	11 (21.2%)	
PSAP estimada (mmHg)	43.7 ± 12.1	43.4 ± 13.5	43.3 ± 10.1	44.3 ± 12.4	0.919
Valvulopatía significativa	71 (44.7%)	26 (49.1%)	25 (47.2%)	20 (37.7%)	0.454
Prótesis	23 (14.5%)	4 (7.5%)	13 (24.5%)	6 (11.3%)	0.076

Tabla 29. Variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas basales y al ingreso según el tercil de Gal-3

En este grupo de pacientes durante la hospitalización por IC descompensada, un total de 39 (24.5%) pacientes desarrollaron DRA estadio R, 9 estadio I (5.7%) y 5 estadio F (3.1%), mientras que 106 (66.7%) no cumplieron criterios de DRA.

Los niveles al ingreso de Gal-3 fueron significativamente mayores en aquellos que desarrollaron DRA estadio I y F (No DRA: 24.6 [16.1-36.9] ng/mL, estadio R 23.7 [18.1-30.7] ng/mL, estadio I y F 39.1 [31.8-61.0] ng/mL; $p = 0.006$, Figura 18). Además, los niveles de Gal-3 al ingreso presentaron correlación significativa aunque débil con los cambios porcentuales de Cr y TFGe durante el ingreso respecto a sus valores basales (Figura 19).

Resultados

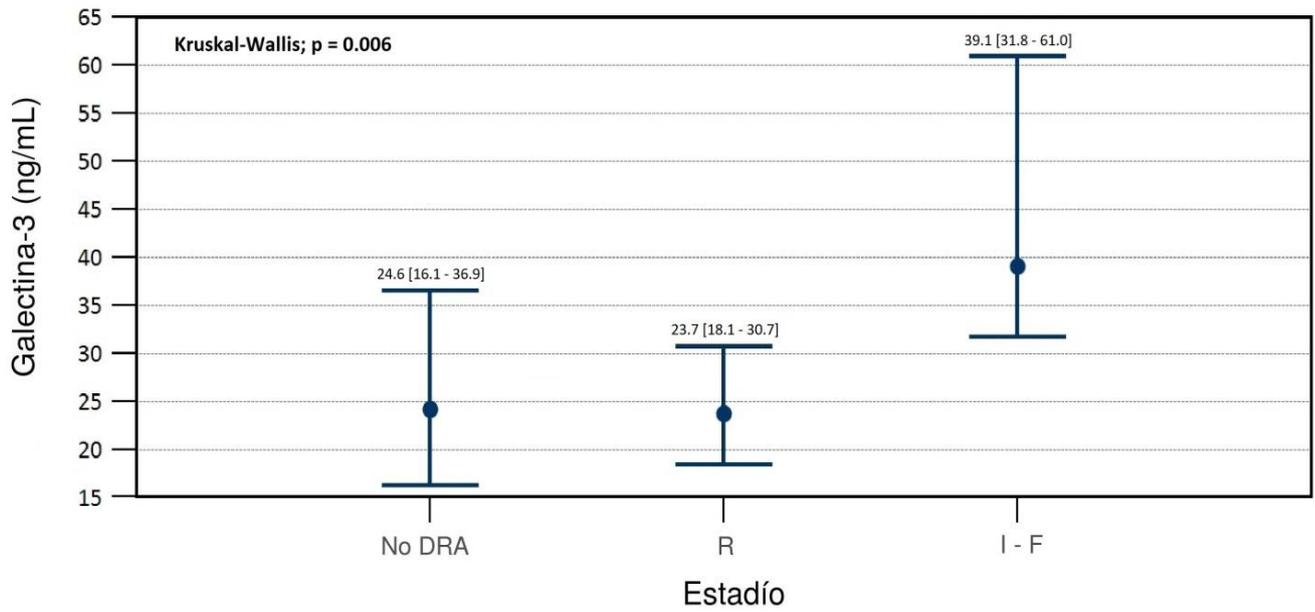


Figura 18. Valores de Gal-3 según el desarrollo de DRA

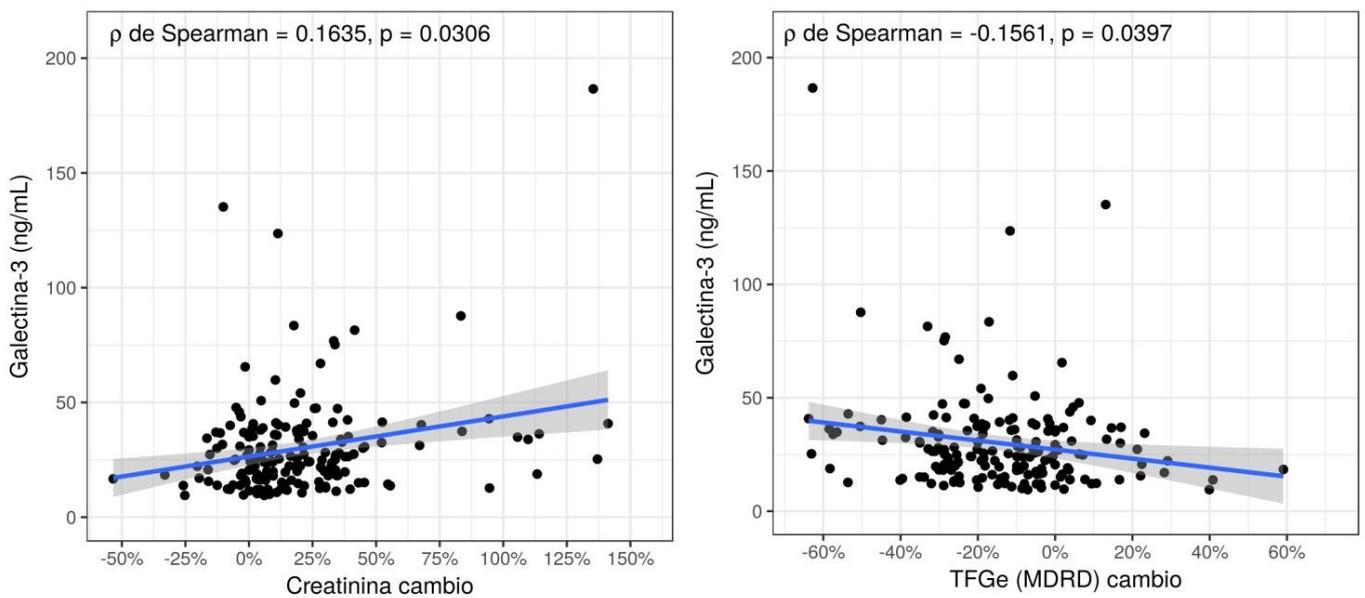


Figura 19. Correlación entre niveles de Gal-3 y cambio porcentual de Cr (izquierda) y TFGe (derecha)

Resultados

Los niveles de Gal-3 mostraron una capacidad de discriminación modesta para la predicción del DRA estadio I o F. La figura 20, muestra la curva ROC para su predicción en base a los niveles de Gal-3, siendo el área bajo la curva resultante de 0,76 (IC95% 0,62-0,89, $p=0.002$).

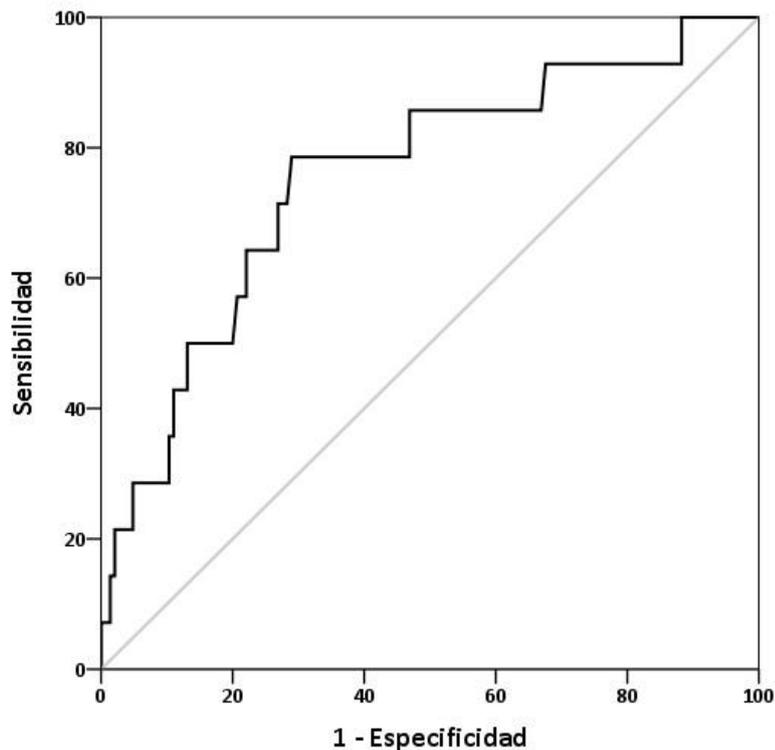


Figura 20. Curva ROC para la predicción de DRA estadios I o F según los niveles de Gal-3

La tabla 30 muestra los análisis uni y multivariante para la predicción del DRA estadio I o F, incluyendo aquellos que mostraron asociación y aquellas variables de importancia biológica reconocida en la literatura, de forma que solo la Gal-3 al ingreso y el NT-proBNP al ingreso permanecieron como predictores independientes de DRA estadio I o F.

Resultados

Variables	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Gal-3 (ng/mL)	1.03 (1.01-1.05)	0.004	1.02 (1.01-1.04)	0.044
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	0.97 (0.95-0.99)	0.030	0.99 (0.97-1.03)	0.785
Log NT-proBNP (pg/mL)	12.67 (2.80-57.27)	0.001	7.98 (1.45-43.76)	0.017
Función de VI		0.513		0.771
Normal	Ref	Ref	Ref	Ref
Ligeramente deprimida	1.03 (0.18-5.98)	0.970	0.43 (0.05-3.74)	0.442
Moderadamente deprimida	2.68 (0.67-10.75)	0.164	1.71 (0.35-8.27)	0.506
Severamente deprimida	1.61 (0.34-7.67)	0.552	0.84 (0.13-5.39)	0.853
Edad		0.251		0.430
< 70 años	Ref	Ref	Ref	Ref
70 - 79 años	3.86 (0.78-18.99)	0.097	2.45 (0.44-13.82)	0.310
≥ 80 años	3.09 (0.54-15.54)	0.207	2.04 (0.27-15.64)	0.493
DM	1.87 (0.56- 6.23)	0.310	1.29 (0.30-5.51)	0.730

Tabla 30. Análisis univariante y multivariante de DRA estadios I o F

Al comparar los modelos multivariantes sin y con los niveles de Gal-3 se observa que AUC de las curvas ROC son de 0.804 (IC 95%, 0.734 – 0.863) y de 0.838 (IC 95%, 0.772 – 0.892) respectivamente, aunque no existieron diferencias estadísticamente significativos entre ambos (p=0.234 DeLong test).

DISCUSIÓN

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Pese a la heterogeneidad que presenta la población con IC debido principalmente a la diversidad de etiologías que tienen como vía final este síndrome, los registros realizados en contexto de ingreso por descompensaciones de IC en países desarrollados y en concreto en el área mediterránea muestran datos similares entre ellos respecto a variables demográficas, antecedentes y comorbilidades, variables al ingreso y eventos clínicos intrahospitalarios y en el seguimiento.

Aunque en los pacientes que presentan descompensaciones de IC exista una tendencia que hace que los pacientes sean de mayor edad, con más prevalencia de mujeres y mayor porcentaje de pacientes con FEVI preservada^{4,8,14}, los registros realizados en este contexto muestran que la edad media se sitúa entre los 69 y 80 años y la presencia de mujeres se encuentra entre el 39% y el 62.4%. La presencia de comorbilidades es bastante elevada, presentando HTA entre el 57.8% y el 83.7%, DM entre el 31% y el 53.1%, antecedentes de cardiopatía isquémica entre el 28% y el 65%, ERC entre el 8 y el 59.2%, FA entre el 24.4% y el 53.1%, EPOC entre el 9% y el 33.5% y diagnóstico previo de IC del 37% al 88%. Cerca de la mitad de los pacientes se encuentran en NYHA II y una cuarta parte en NYHA III-IV. Respecto al tratamiento previo al ingreso entre un 51.3% y un 72.5% reciben IECA o ARAI, entre un 33% y un 61% reciben β -bloqueo, del 17% al 33% antialdosterónicos y entre un 16% y un 35% digoxina. Sobre las constantes y los principales datos analíticos al ingreso, los registros sitúan a la FC media entre 88 y 110 lpm, la TAS media entre 130 y 147 mmHg, la Cr media entre 0.76 y 1.8 mg/dL, el NT-proBNP medio entre 3000 y 4000 pg/mL y presencia de anemia entre un 14.4% y un 46% e hiponatremia entre el 5% y el 45%. La FEVI media está entre 40 y 50%, siendo IC con FEVI preservada entre el 40 y 50% y la presencia de valvulopatía significativa se sitúa entre un 15 y un 44%. La estancia media hospitalaria varía entre 3.8 y 17.8 días y la mortalidad intrahospitalaria entre el 4% y 11%, la mortalidad al año varía entre un 17.4 y 25% (siendo más de la

Discusión

mitad de causa cardiovascular y hasta una cuarta parte de causa desconocida o indeterminada) y los reingresos entre el 25 y 37%^{17,22,195,196}. Buena parte de la esta variabilidad entre los distintos registros se debe al uso de diferentes definiciones, siendo especialmente relevante para la ERC, la valvulopatía significativa, la anemia y la hiponatremia.

Por lo tanto, la población finalmente incluida en este estudio no presenta variaciones significativas respecto a la representada en grandes registros en el mismo contexto en cuanto a datos demográficos, FRCV y comorbilidades, datos clínicos y analíticos en el momento del ingreso, variables ecocardiográficas y tratamiento previo. Llama la atención la presencia de una mortalidad intrahospitalaria del 2.8%, siendo un dato bastante inferior a otros registro similares. Esto podría justificarse por el hecho de que no se incluyeron pacientes que ingresaron en UCI ni pacientes sometidos previamente a TRS, además los pacientes necesitaban ingresos superiores a 48 horas con al menos dos determinaciones analíticas, lo que pudo hacer que pacientes con mala evolución precoz no fueran incluidos. No obstante, los datos de muerte y reingresos por IC en el seguimiento sí que son similares a registros y estudios realizados en descompensaciones de IC.

Sí que existen diferencias significativas entre la población finalmente incluida y la que se excluyó por no tener datos analíticos de FR en el año previo al ingreso, presentando estos últimos menos prevalencia de HTA, FA o flutter, ERC e IC previa y mejores cifras de Cr y TFGe tanto basal como al ingreso. En este perfil más favorable de paciente es comprensible la monitorización menos frecuente de la FR. En este sentido, las guías de práctica clínica difieren en las recomendaciones de la monitorización renal, las de la sociedad KDIGO¹¹⁹ recomiendan la monitorización anual de ERC estadios I-IIIa, semestral del estadio IIIb y trimestral del estadio IV y siempre que exista un deterioro clínico, mientras que las guías de cardiología de IC¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ aunque reconocen la asociación de la IC con la ERC no establecen claramente un

patrón temporal para la monitorización de la FR, recomendando las guías europeas vigilar la FR cuando existe deterioro clínico, mientras que las guías de la ACC/AHA sí recomiendan analíticas más frecuentes durante la titulación de fármacos en pacientes con ERC.

2. DESCRIPCIÓN DEL DAÑO RENAL AGUDO

2.1. Definiciones de daño renal agudo

La ausencia de una definición universalmente aceptada de DRA es el principal responsable de que tanto la frecuencia de aparición de esta complicación, como la asociación con los eventos adversos varíen significativamente entre los estudios^{135,142,197}. Aunque clásicamente, sobre todo en el contexto de descompensaciones de IC, se han usado los cambios porcentuales o absolutos de la Cr (siendo el más utilizado el aumento absoluto de Cr entre 0.3 y 0.5 mg/dL) comparada con un valor basal para definir el DRA^{137,198}, se decidió usar en este estudio una de las definiciones estandarizadas propuesta por grupos interdisciplinarios que incluyeran a especialistas en nefrología. La clasificación RIFLE propuesta por el grupo de la ADQI²⁶ fue la primera de estas definiciones y ha sido ampliamente validada en distintos contextos de pacientes críticos incluyendo algún estudio de pacientes con descompensación de IC^{54,61,134,144}. Pese a que posteriormente se propusieron otras clasificaciones como la AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) y la KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) con el objetivo de aumentar la sensibilidad y la capacidad pronóstica, estas se encuentran menos representadas en la literatura y no han demostrado mejor capacidad predictiva en distintos contextos como en IC o pacientes críticos que la clasificación RIFLE^{29,69,138}, por lo que se decidió usar esta última en nuestro estudio.

En cualquier definición de DRA, el factor de mayor peso para la precisión diagnóstica es el valor de FR considerado como referencia. Así, en la mayoría de

Discusión

estudios se ha considerado el valor del ingreso a su llegada a urgencias, mientras que en otros ha sido el más bajo durante el ingreso o un creatinina calculada para una TFGe supuesta de 75 mL/min/1.73m² según la fórmula de MDRD-4. El uso de la creatinina calculada podría resultar en sobreestimación del DRA por la alta prevalencia de ERC no reconocida que hay en estos pacientes y por considerar una TFGe de 75 mL/min/1.73m² para todos los pacientes independientemente de la edad y género cuando es conocido que la TFGe en la población general se reduce anualmente entre 0.5 y 1 mL/min/1.73m² siendo mayor en varones y aún mayor (entre 2.5 y 3 mL/min/1.73m²) tras diagnóstico de IC^{130,199}, por lo que un porcentaje significativo de los pacientes con IC tendrían una TFGe basal menor y podrían cumplir los criterios analíticos de DRA al ingreso sin presentar realmente deterioro de la FR, así los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían una TFGe media de 63.2 mL/min/1.73m², teniendo el 47.4% ERC al menos de grado III. Sin embargo, el tener en cuenta los valores al ingreso o los más bajos durante el mismo ha demostrado que produce una mala clasificación del DRA en un porcentaje elevado de casos, conduciendo en una mayoría a infraestimación, dado que el deterioro de la FR puede estar presente en el momento del ingreso y permanecer durante el mismo con lo cual no se identificarían los casos de DRA previos al ingreso, mientras que en un porcentaje pequeño de pacientes, especialmente en pacientes ancianos, caquéticos y con enfermedades oncológicas avanzadas en los que la cifras de Cr al ingreso pueden ser menores que en situación estable puede incluso llevar a un sobrediagnóstico de DRA²⁰⁰. Los datos de este estudio apoyan el hecho de la infraestimación que se produciría con los datos de FR al ingreso, ya que al utilizar como referencia los valores de FR-basal, respecto a los valores de FR-ingreso, hubo un aumento significativo de la identificación de DRA; la prevalencia de DRA pasa del 17.7% al 33.6%, y la de los estadios más avanzados I-F pasa del 2.4% al 7.9%.

Utilizar como referencia las cifras de FR más recientes entre los 7 y los 365 días previos al ingreso, excluyendo los pacientes cuyas cifras de referencia fueran más allá del año previo, no fue algo arbitrario ya que existen datos de pocos estudios en población general que demuestran que el uso de los valores medios o de los más recientes, sobre todo en pacientes de los que se dispongan de pocos datos de FR, entre los 7 y los 365 días previos al ingreso en situación ambulatoria son los más representativos de la FR basal y por tanto los que mejor identificarían el DRA en esta población según los criterios AKIN mientras que añadir datos de FR más allá del año empeoraría la precisión diagnóstica^{200,201}.

2.2. Tiempo de aparición de daño renal agudo

Los criterios RIFLE originales, que inicialmente fueron validados en el contexto de pacientes críticos (sepsis, traumatismos y cirugías cardíacas), requieren 7 días de monitorización renal durante el ingreso para definir DRA²⁹. En estos casos la instauración de la enfermedad suele ser brusca y es más sencillo determinar el momento en el que presumiblemente se inicia el deterioro de la FR. No obstante, en pacientes con descompensaciones de IC no está aclarado el tiempo óptimo para definir DRA, ya que en estos casos los mecanismos que la producen son más progresivos y tienden a ocurrir antes, pudiendo incluso preceder al momento del ingreso, de hecho Damman et al ya propusieron considerar también DRA en IC descompensada aquella que ocurría en los 7 días previos al ingreso²⁰², aunque existen pocos datos en el periodo previo al ingreso. En el contexto de descompensación de IC la etiología del DRA es multifactorial y compleja, involucrando entre otros, factores hemodinámicos y activación de sistemas neurohormonales, siendo el aumento de la PVC que ocurre con la congestión sistémica y que lleva a hipertensión venosa renal, aumento de la resistencia renal y deterioro del flujo renal, el principal determinante de empeoramiento de la FR intrahospitalaria⁷⁸⁻⁸¹. En este estudio se clasificó el DRA en función de si su aparición estaba presente a la llegada a Urgencias de forma que su

aparición en este momento probablemente esté más relacionada con la fisiopatología de la descompensación de IC. El DRA en IC puede ser un punto clave del circuito que involucra retención de fluidos, descompensación clínica y hemodinámica y un eventual ingreso hospitalario, así la detección de daño precoz se trata de una situación que probablemente refleja una situación previa al ingreso o consecuencia de la descompensación inicial.

La aparición de DRA en la evolución hospitalaria posterior es más compleja ya que existen más factores que pueden influir en el deterioro de la FR. Puede producirse por los mismos factores hemodinámicos y sistemas neurohormonales en el contexto de mala evolución durante el ingreso con empeoramiento clínico y hemodinámico de la IC. También puede deberse al uso de sustancias nefrotóxicas, como los contrastes yodados de coronariografías y tomografías computarizadas que frecuentemente son utilizados en pacientes durante el ingreso de descompensaciones de IC para completar el estudio etiológico o para valorar otras posibles causas de la clínica. Pero también podría deberse al uso de diuréticos intravenosos a dosis elevadas, que es el tratamiento principal en descompensaciones de IC y produce fluctuaciones en algunas mediciones de FR como Cr y TFGe¹¹¹, aunque no de otros marcadores de daño renal¹¹⁵, siendo los pacientes con ERC especialmente vulnerables^{71,141}, por lo que la valoración clínica y los parámetros hemodinámicos del estado de perfusión y de la volemia son fundamentales para distinguir el auténtico DRA del pseudo-DRA^{82,139,140}. El uso de inhibidores del SRAA en pacientes con IC crónica y FEVI deprimida se asocia con mejoría de la supervivencia y reducción del tiempo de hospitalización, aun en pacientes con ERC establecida^{71,127,128}. Sin embargo, los niveles de creatinina a menudo presentan ligeros aumentos tras el inicio de estos⁸² y aunque frecuentemente este deterioro de la FR no refleja verdadero DRA limita el uso de estos fármacos en presencia de DRA precoz y DRA severo^{81,124,126,144}.

En esta población la aparición del DRA se produce de forma precoz, con un tiempo medio hasta el mismo, considerando la FR-basal, de unos 2.5 días y cerca del 40% de los pacientes que presentaron DRA ya lo presentaban en el momento del ingreso. El DRA presente en este momento se puede suponer que es auténtico DRA, involucrado en la descompensación de IC y que no puede estar influenciado por el uso de diuréticos ni por otras sustancias potencialmente nefrotóxicas. Son pocos los estudios previos que han valorado la presencia de DRA al ingreso y los que lo han analizado muestran cifras similares (en torno al 45-50%)^{134,144} aunque la FR de referencia que se ha tomado en estos casos ha sido o las cifras más bajas de Cr durante el ingreso o una Cr calculada para una TFGe supuesta de 75 mL/min/1.73m².

2.3. Factores de riesgo de aparición de daño renal agudo

En los pacientes de este estudio la ERC tiene una alta prevalencia, alcanzando la ERC de al menos grado III el 47.4%, similar a las cifras de otros registros de IC aguda como el ADHERE¹²³, y siendo esta una de las variables que mayor asociación presenta con el DRA de forma concordante con lo expuesto en la literatura previa, sobre todo con los estadios más avanzados^{131,135,144,146,147}, así la ERC de grado III o más alcanza el 61.1% en los pacientes de que desarrollan los estadios avanzados de DRA. También presentaron asociación los niveles elevados de NT-proBNP tanto con los estadios más avanzados de DRA como con el DRA estadio R al ingreso, lo que refuerza la idea de que el DRA al ingreso es el que más relación presenta con el proceso fisiopatológico de IC. Sin embargo, no se encontró asociación significativa con otras variables que aparecen consistentemente en la literatura como son la DM y la edad^{132,133,135,144,149}.

Las técnicas de imagen son accesibles en la práctica clínica habitual y suponen un método no invasivo que puede jugar un papel importante para establecer marcadores de congestión venosa sistémica y de flujo anterógrado, así, la

Discusión

ecocardiografía puede ayudar en el diagnóstico del estado congestivo mediante la estimación de parámetros hemodinámicos como la PSAP y la relación E/e' y en la valoración de la función sistólica de ambos ventrículos. En cuanto a la FEVI, aunque es el principal parámetro ecocardiográfico de flujo anterógrado, los datos existentes son contradictorios en cuanto a su influencia en la aparición del DRA^{111,131,132,134,139,144}. En los pacientes de este estudio no se encontró ninguna relación entre ambas, tampoco con los datos de función sistólica de VD. De los parámetros ecocardiográficos que más relación tiene con la congestión y que más influenciados pueden estar por la PVC, solo se dispone en estos pacientes de la PSAP estimada, sin encontrar tampoco asociación significativa entre sus valores más elevados y la aparición de DRA.

Las guías de práctica clínica de IC de las principales sociedades científicas de cardiología recomiendan el inicio del tratamiento médico óptimo al alta en pacientes con FEVI reducida incluso en aquellos con ERC moderada estable, recomendando su inicio con dosis más bajas o el retraso en el inicio de estos fármacos en pacientes con deterioro de la FR (definiéndolo como un aumento del 25-30% de la Cr o caída del 20-30% de la TFG_e)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, también las guías de nefrología recomiendan su inicio a dosis más bajas y con monitorización más frecuente de FR y de K^+ en pacientes con ERC estadio 3b y 4 y de hecho recomiendan no discontinuar los fármacos inhibidores del SRAA a no ser que la TFG_e disminuya por debajo de $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ^{119,203}, debido a que el tratamiento con inhibidores del SRAA en pacientes con ERC aporta un beneficio similar de supervivencia que en pacientes sin ERC y porque en registros a largo plazo el uso crónico de estos e incluso la titulación no se ha asociado a peores resultados renales ni a mayor riesgo de hiperpotasemia²⁰⁴. Pese a estas recomendaciones los pacientes con ERC reciben de forma sistemática en los registros tasas más bajas de tratamiento médico óptimo con hasta un 20% de tratamiento con inhibidores del SRAA y β -bloqueantes. La influencia de la aparición del DRA en la decisión médica respecto al aumento de tratamiento médico no está tan establecida en

Discusión

la literatura pero queda reflejada en este grupo de pacientes, así, mientras que en los pacientes que no presentan DRA o presentan estadio R tienen un aumento significativo de la prescripción de IECA/ARAII, antialdosterónicos y β -bloqueo, no se produjo aumento significativo de ninguno de estos fármacos en los que presentaban DRA estadios I o F. Teniendo en cuenta el momento de aparición del DRA en la influencia del aumento de la prescripción de inhibidores de los sistemas neurohormonales, solo se encontró un aumento significativo de la prescripción de todos estos fármacos en aquellos con DRA estadio R posterior y de antialdosterónicos en el DRA estadio I o F posterior, por lo que el inicio de estos fármacos podría tener relación con el empeoramiento en los datos de FR que hagan cumplir los criterios analíticos de DRA.

2.4. Impacto pronóstico del daño renal agudo

Dado que la IC descompensada es una de las principales causas de ingresos desde los servicios de urgencias y que supone un evento con alto riesgo de reingreso y/o mortalidad a corto-medio plazo tras el alta es importante identificar a los pacientes que presentan alto riesgo de mala evolución de cara a plantea una intensificación en la vigilancia y el tratamiento. De hecho los pacientes de este estudio presentaron una mortalidad a 30 días del 3.7% y al año del 15.9% y evento combinado (muerte, ingreso por IC, necesidad de TRS o trasplante cardiaco o renal) del 7.4 y 31.2% respectivamente. Con este objetivo, se han creado varias escalas que estratifican el riesgo de eventos adversos (principalmente mortalidad y reingreso) en el seguimiento a corto y medio plazo tras un ingreso por descompensación de IC. A pesar de los numerosos estudios que han identificado como factor de mal pronóstico en cuanto a mortalidad y a reingresos tanto de la ERC^{81,124,126,129} como del DRA^{131-133,138,142,146,149,151}, habiendo demostrado este último incluso un mayor peso pronóstico¹³¹, las escalas más recientes que intentan estratificar el riesgo en descompensaciones de IC como MEESSI-AHF^{205,206}, STRATIFY²⁰⁷ OHFRS²⁰⁸ y

Discusión

EHMGR²⁰⁹ solo tienen en cuenta como datos de FR los valores absolutos de Cr o de urea en la analítica del ingreso sin tener en cuenta los valores previos ni la presencia de ERC, mientras que otras como EAHFE-3D^{210,211} que intenta predecir el riesgo de evento adverso a muy corto plazo (3 días tras el alta) no incluye ningún parámetro de FR entre las variables de su escala.

El DRA definido con cualquier FR de referencia se asoció de forma significativa con un aumento progresivo de la estancia media hospitalaria según presentaban estadios más avanzados. Igualmente, con ambas definiciones se encontró una asociación significativa de la mortalidad intrahospitalaria con los estadios avanzados de DRA (I o F), aunque la magnitud de la asociación fue mayor teniendo en cuenta la FR-basal.

Aunque existen datos previos de que incluso pequeñas variaciones en las cifras de FR se asocian con peor pronóstico en el seguimiento¹³⁷, en este estudio solo los estadios avanzados con la definición de DRA teniendo en cuenta la FR basal permitieron identificar de forma independiente a los pacientes con peor pronóstico tanto en mortalidad como de evento combinado presentando aumento de ambos desde el inicio y manteniéndose a lo largo del seguimiento. Esto no sucedió con la definición con la FR de urgencias con la que no aparecieron diferencias en mortalidad ni en el evento combinado en ningún momento.

Teniendo en cuenta el momento de la aparición del DRA, solo la presencia de estadios avanzados de forma precoz se asociaron tanto con una mayor mortalidad como con evento combinado en el seguimiento, mientras que aquellos con estadio más leve (estadio R) precoz y estadios avanzados posteriores presentaron una asociación de similar magnitud con el evento combinado en el seguimiento. La presencia de DRA de estadio más leve posterior se asoció con una mortalidad y evento combinado muy similar a aquellos que no presentaron DRA durante el ingreso.

Estos hallazgos apoyan el hecho de que el DRA aparece con más frecuencia al inicio o antes del ingreso, que probablemente esté más relacionado con la fisiopatología de las descompensaciones de IC y que sea esta situación la que confiere un peor pronóstico.

Por tanto, este estudio sugiere que el DRA en el contexto de la hospitalización por IC aguda debe considerarse como referencia la FR-basal en situación estable, tanto en su identificación como en la evaluación del riesgo que conlleva, mejorando también la evaluación del DRA precozmente. El uso de la FR-basal permite identificar una mayor prevalencia de DRA, cuya aparición es precoz y conlleva un mayor riesgo de eventos adversos tanto intrahospitalarios como en el seguimiento a largo plazo.

3. GALECTINA-3 Y DAÑO RENAL AGUDO

El subgrupo de pacientes en los que se disponía de muestra para la determinación de Gal-3, que suponía el 31.4% de la población inicial, tenía una mayor representación de varones y una mayor prevalencia de comorbilidades como cardiopatía isquémica, ECV y arteriopatía periférica, más diagnóstico previo de IC, menor FEVI y mayor porcentaje de tratamiento médico previo. Pese a esto, la aparición de DRA durante la descompensación de IC en este grupo es superponible a los datos ofrecidos en la población inicial.

Como se ha descrito en párrafos anteriores, el desarrollo de DRA es una complicación frecuente y relevante principalmente por su asociación a una peor evolución tanto a corto como a largo plazo. En este sentido, la disponibilidad de marcadores de riesgo renal más allá de las medidas convencionales de FR representa un área de interés y potencial traslación clínica.

Los estudios realizados hasta la fecha sobre Gal-3 muestran que los pacientes con niveles elevados al ingreso por descompensación de IC tenían un perfil clínico más desfavorable^{171,172,174,178-180,194,212}, son pacientes de mayor edad, con peores datos

Discusión

de FR, con niveles más elevados de péptidos natriuréticos y con presencia de más comorbilidades, siendo la DM la que más consistentemente se ha relacionado, apareciendo en algunos estudios también la HTA y la cardiopatía isquémica. En este estudio, los pacientes con los niveles más elevados de Gal-3 al ingreso presentaban un perfil concordante con estos estudios, de forma que presentaban peores datos de FR basal, mayores niveles de NT-proBNP al ingreso, más antecedentes de ECV y una tendencia no significativa a mayor cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica y peor NYHA, sin diferencia en cuanto a las variables ecocardiográficas.

La Gal-3 es un biomarcador que ha sido identificado como un marcador de fibrosis y remodelado cardiaco adverso^{163,167,168} y sus niveles elevados se han asociado con peores resultados clínicos en el seguimiento de pacientes con descompensaciones de IC^{174,175,213}, aunque esta asociación se reduce o incluso desaparece tras el ajuste por datos de FR¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Sin embargo, el valor o el significado de esta dependencia, Gal-3 y FR, aún no ha sido aclarada. Los resultados de este estudio apoyan la relación fisiopatológica entre Gal-3 y FR, y proponen por primera vez su utilidad como marcador de riesgo en la predicción de DRA durante la hospitalización por descompensación aguda de IC. Varios estudios previos habían encontrado una relación inversa entre los niveles plasmáticos de Gal-3 y la FR tanto en modelos animales¹⁶⁶ como en cohortes de pacientes con IC^{214,215}. Incluso, se han relacionado los niveles de Gal-3 con la incidencia de enfermedad renal crónica a largo plazo en población general¹⁶⁵. En los pacientes con descompensación de IC la presencia de DRA como se ha comentado previamente se ha asociado a peor FR basal, edad, niveles elevados de péptidos natriuréticos al ingreso y diabetes, sin haber encontrado relación clara con la FEVI. Sin embargo, hasta la fecha, este es el primer estudio en el que se encuentra relación entre la presencia de niveles elevados de Gal-3 y el desarrollo de DRA en descompensaciones de IC. Este hallazgo se mantuvo también tras el ajuste por FR basal y otras variables asociadas al desarrollo de DRA.

Esta relación puede suponer un cambio en el entendimiento del papel como biomarcador de Gal-3, hasta ahora involucrada dentro de la IC en procesos de inflamación y remodelado de la matriz extracelular²¹⁶. Este estudio propone a la Gal-3 como un marcador de riesgo o susceptibilidad renal para el desarrollo de un deterioro agudo, en presencia de una situación de estrés hemodinámico y neurohormonal como es la IC aguda o descompensada.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio tiene ciertas limitaciones inherentes a las características del mismo. Por su carácter observacional no permite establecer relaciones de causalidad y hace que los resultados deban ser valorados con precaución, debiendo ser considerado fundamentalmente como generador de hipótesis. Debido a su diseño retrospectivo y que la información del estudio se basó en las historias clínicas, algunas de las variables no pudieron ser registradas en todos los pacientes. Así, no se han podido obtener de forma fiable ciertas variables que podrían haber tenido relevancia respecto a la aparición del DRA como son las dosis del tratamiento diurético previo a la descompensación ni las recibidas durante el ingreso, tampoco de si las dosis de los fármacos inhibidores del sistema neurohormonal eran las dosis objetivo o si se produjo titulación o disminución de las dosis entre el ingreso y el alto o incluso la suspensión temporal durante el ingreso, tampoco de algunas variables ecocardiográficas relacionadas con la congestión como son la E/e' de la que solo se tenían datos en un 30.1% de los pacientes.

El tamaño muestral reducido y el hecho de que solo se incluyeran pacientes ingresados en un único centro limitan la validez externa los resultados. Sin embargo, los resultados en esta población amplia de pacientes soportan la necesidad de usar la FR previa al ingreso en situación ambulatoria como referencia, lo que tiene implicaciones en la práctica clínica. Por otro lado, aunque se observa una correlación,

Discusión

como se ha mencionado previamente no se puede atribuir causalidad a la relación entre Gal-3 y DRA. En cualquier caso, si bien son necesarios nuevos estudios que confirmen los hallazgos y aclaren el papel causal, la predicción del riesgo de deterioro renal es un área de especial interés clínico y nuestros resultados, junto a la evidencia previa, sustentan nuevas investigaciones.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. El daño renal agudo es una complicación frecuente durante descompensaciones de insuficiencia cardiaca. El uso como referencia de valores de función renal basal en lugar de los valores al ingreso permite una mayor identificación de esta complicación, pasando del 17.7% al 33.6%, sobre todo por mayor identificación de los estadios más avanzados.
2. El daño renal agudo aparece precozmente en las descompensaciones de insuficiencia cardiaca, estando presente en el momento del ingreso en el 38.3% y en los primeros 3 días en el 71.4%. El uso de la función renal basal mejora la identificación del daño renal agudo precoz.
3. Los estadios avanzados del daño renal agudo considerando la función renal basal predicen mejor un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, mortalidad de cualquier causa o evento combinado en el seguimiento.
4. Solo los estadios avanzados de daño renal agudo presentes en el momento del ingreso se asocian con mayor mortalidad de cualquier causa y evento combinado en el seguimiento.
5. Estadios leves presentes al ingreso tienen un valor pronóstico similar a los estadios más avanzados que se desarrollan durante la hospitalización.
6. La enfermedad renal crónica y los niveles elevados de péptido natriurético son los principales predictores de desarrollo de daño renal agudo, sobre todo de los estadios más avanzados.
7. La presencia de niveles elevados de Galectina-3 al ingreso se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de estadios avanzados de daño renal agudo,

Conclusiones

lo que puede suponer un cambio en el entendimiento de este como biomarcador de riesgo o susceptibilidad de daño renal.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Española Cardiol*. 2004;57(3):250-259.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):606-619.
3. Cleland J, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;22(8):623-626.
4. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151(1):40-45.
5. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2013;66(8):649-656.
6. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1041-1049.
7. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
8. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-1133.
9. Farré N, Vela E, Clèries M, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1132-1140.
10. Cosín-Aguilar J. Economic and cost-benefit analysis of cardiology treatments. Approach in heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(2):136-138.
11. Rydén-Bergsten T, Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med*. 1999;246(3):275-284.
12. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich

Bibliografía

- PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161(6):1024-30.e3.
13. Segovia J. Los números de la insuficiencia cardiaca: una oportunidad para mejorar. *Rev Clínica Española*. 2013;213(1):25-27.
 14. Fernández Gassó ML, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, Soria-Arcos F, Pascual-Figal DA. Tendencia y características de la hospitalización por insuficiencia cardiaca en un marco poblacional durante el periodo 2003-2013. *Rev Española Cardiol*. 2017;70(9):720-726.
 15. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Riera A, Pujol R. Predictors of In-Hospital Mortality Present at Admission among Patients Hospitalised because of Decompensated Heart Failure. *Cardiology*. 2007;108(2):73-78.
 16. Hermida Ameijeiras A, Pazo Núñez M, de la Fuente Cid R, Lado Lado FL, Hernández Fernández L, Rodríguez López I. [Epidemiological events related to decompensated heart failure]. *An Med Interna*. 2008;25(6):256-261.
 17. Farré N, Vela E, Clèries M, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. Lazzeri C, ed. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172745.
 18. Rogers JK, McMurray JJ V, Pocock SJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation*. 2012;126(19):2317-2323.
 19. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):736-742.
 20. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-1487.
 21. Gotsman I, Zwas D, Lotan C, Keren A. Heart Failure and Preserved Left Ventricular Function: Long Term Clinical Outcome. Malaga G, ed. *PLoS One*. 2012;7(7):e41022.
 22. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a

Bibliografia

- population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1119-1127.
23. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent? *Circulation.* 2012;126(4):501-506.
 24. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1.
 25. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(6):509-514.
 26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204.
 27. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
 28. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):33-37.
 29. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013;6(1):8-14.
 30. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-838.
 31. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1980;93(2):280-281.
 32. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(6):531-537.
 33. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Renal recovery following acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(6):660-665.
 34. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and

Bibliografía

- renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700.
35. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-1399.
 36. Thakar C V., Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2004;16(1):162-168.
 37. Drawz PE, Miller RT, Sehgal AR. Predicting Hospital-Acquired Acute Kidney Injury—A Case-Controlled Study. *Ren Fail*. 2008;30(9):848-855.
 38. Locatelli F, Rossi F. Incidence and Pathogenesis of Tumor Lysis Syndrome. In: *Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy*. Vol 147. Basel: KARGER; 2004:61-68.
 39. Oeyen S, Vandijck D, Benoit D, Decruyenaere J, Annemans L, Hoste E. Long-term outcome after acute kidney injury in critically-ill patients. *Acta Clin Belg*. 2007;62 Suppl 2:337-340.
 40. Cohen SD, Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury in patients with human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(6):647-653.
 41. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol*. 2017;6(3):86-99.
 42. Lombardi R, Ferreiro A. Risk Factors Profile for Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Is Different According to the Level of Baseline Renal Function. *Ren Fail*. 2008;30(2):155-160.
 43. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The Prognostic Importance of a Small Acute Decrement in Kidney Function in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):712-720.
 44. Thakar C V, Liangos O, Yared J-P, et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):742-751.
 45. Abdul Manan J, Ali H, Lal M. Acute renal failure associated with malaria. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006;18(4):47-52.

Bibliografia

46. Ittyachen AM, Krishnapillai T V, Nair MC, Rajan AR. Retrospective study of severe cases of leptospirosis admitted in the intensive care unit. *J Postgrad Med.* 2007;53(4):232-235.
47. Benedetto U, Sciarretta S, Roscitano A, et al. Preoperative Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Acute Kidney Injury After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1160-1165.
48. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, et al. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1266-1273.
49. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2008;22(14):1799-1807.
50. Schiffh H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2235-2241.
51. Rosner MH, Okusa MD. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2005;1(1):19-32. doi:10.2215/CJN.00240605.
52. Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol.* 2004;144:1-11.
53. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1692-1702.
54. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73.
55. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):418-425.
56. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care.* 2008;12(4):R110.

Bibliografia

57. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466):1231-1238..
58. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006;70(1):199-203.
59. Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, Blasick TM, Potdar S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int*. 2008;73(5):608-614.
60. Xiong J, Tang X, Hu Z, Nie L, Wang Y, Zhao J. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:17917.
61. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913-1917.
62. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1837-1843.
63. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;23(4):1203-1210.
64. Heringlake M, Knappe M, Vargas Hein O, et al. Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva Anesthesiol*. 72(7-8):645-654.
65. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute Renal Failure After Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):542-546.
66. Bagshaw SM, George C, Gibney RTN, Bellomo R. A Multi-Center Evaluation of Early Acute Kidney Injury in Critically Ill Trauma Patients. *Ren Fail*. 2008;30(6):581-589.
67. Lin C-Y, Chen Y-C, Tsai F-C, et al. RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by

Bibliografía

- extracorporeal membrane oxygenation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2867-2873.
68. Luo X, Jiang L, Du B, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(4):R144.
 69. Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):125-132.
 70. Campos Sampaio M, Gonçalves Máximo CA, Montenegro CM, et al. Comparison of Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery.
 71. Shlipak MG, Massie BM. The Clinical Challenge of Cardiorenal Syndrome. *Circulation*. 2004;110(12):1514-1517.
 72. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J*. 2005;26(1):11-17.
 73. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-1539.
 74. Blake WD, Wégria R, Keating RP, Ward HP. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol Content*. 1949;157(1):1-13.
 75. Maxwell MH, Breed ES, Schwartz IL. Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest*. 1950;29(3):342-348.
 76. Kinoshita M. Studies on cardiac output to blood volume, and renal circulation in chronic congestive heart failure. *Jpn Circ J*. 1968;32(3):249-270.
 77. Smilde TDJ, Damman K, van der Harst P, et al. Differential associations between renal function and "modifiable" risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(2):121-129.
 78. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):872-878.
 79. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596.

Bibliografía

80. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal Interactions. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1268-1274.
81. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. 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(6):422-430.
82. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1437-1444.
83. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma.* 1999;47(6):1000-1003.
84. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):582-588.
85. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610-623.
86. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):485-495.
87. Kon V, Yared A, Ichikawa I. Role of renal sympathetic nerves in mediating hypoperfusion of renal cortical microcirculation in experimental congestive heart failure and acute extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest.* 1985;76(5):1913-1920.
88. Fiksen-Olsen MJ, Strick DM, Hawley H, Romero JC. Renal effects of angiotensin II inhibition during increases in renal venous pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1992;19(2 Suppl):II137-41.
89. DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2000;36(6):1083-1088.
90. Charloux A, Piquard F, Doutreleau S, Brandenberger G, Geny B. Mechanisms of

Bibliografía

- renal hyposponsiveness to ANP in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(9):769-778.
91. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int*. 2002;62(82):S12-S22.
 92. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Early Sympathetic Activation in the Initial Clinical Stages of Chronic Renal Failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-851.
 93. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197.
 94. Ramchandra R, Barrett CJ. Regulation of the renal sympathetic nerves in heart failure. *Front Physiol*. 2015;6:238.
 95. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-1281.
 96. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2006;28(2):166-171.
 97. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):659-669.
 98. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory Biomarkers in Heart Failure Revisited: Much More than Innocent Bystanders. *Heart Fail Clin*. 2009;5(4):549-560.
 99. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009;374(9689):543-550.
 100. Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2705-2712.
 101. Shah BN, Greaves K. The cardiorenal syndrome: a review. *Int J Nephrol*. 2010;2011:920195.

Bibliografia

102. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An update. *Indian Heart J.* 2017;69(2):255-265.
103. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* March 2019.
104. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.*
105. 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. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
106. Ezekowitz JA, O'meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. 2017.
107. NICE. Acute heart failure. 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/qs103/resources/acute-heart-failure-pdf-75545235964357>.
108. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):1236-1244.
109. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of Baseline and Worsening Renal Function on Efficacy of Spironolactone in Patients With Severe Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):2082-2089.
110. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation.* 2010;121(23):2592-2600.
111. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):188-195.
112. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit*

Bibliografía

Care Resusc. 2007;9(1):60-68.

113. Philbin EF, Cotto M, Rocco TA, Jenkins PL. Association between diuretic use, clinical response, and death in acute heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80(4):519-522.
114. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144(1):31-38.
115. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-2028.
116. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2296-2304.
117. Ting RZW, Luk AOY, Chan JCN. Treatment and Landmark Clinical Trials for Renoprotection. In: *Contributions to Nephrology.* Vol 170. ; 2011:184-195.
118. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
119. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation. 2013;3(1).
120. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341-1352.
121. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-2081.
122. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population

- cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-1340.
123. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209-216.
 124. Löfman I, Szummer K, Hagerman I, Dahlström U, Lund LH, Jernberg T. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Hear.* 2016;3(1):e000324.
 125. Jonsson Å, Edner M, Alehagen U, Dahlström U. Heart failure registry: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):25-31.
 126. Udani SM, Koyner JL. The effects of heart failure on renal function. *Cardiol Clin.* 2010;28(3):453-465.
 127. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-1675.
 128. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-781.
 129. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1987-1996.
 130. Damman K, Masson S, Lucci D, et al. Progression of Renal Impairment and Chronic Kidney Disease in Chronic Heart Failure: An Analysis From GISSI-HF. *J Card Fail.* 2017;23(1):2-9.
 131. Soltani MH, Alemzadeh-Ansari MJ, Taghavi S, et al. Worsening Renal Function in Acute Decompensated Systolic Heart Failure; Observations from RASHF Registry, an Iranian Heart Failure Registry. *Int Cardiovasc Res J.* 2017;11(1).
 132. Kang J, Park JJ, Cho Y, et al. Predictors and Prognostic Value of Worsening Renal Function During Admission in HFpEF Versus HFrEF: Data From the KorAHF (Korean Acute Heart Failure) Registry. *J Am Heart Assoc.*

Bibliografía

2018;7(6):e007910.

133. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, et al. 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):847-854.
134. Hata N, Yokoyama S, Shinada T, et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):32-37.
135. Damman K, Valente MAE, 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(7):455-469.
136. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2739-2744.
137. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8(3):136-141.
138. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, 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(1):26-37.
139. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, et al. Interaction Between Worsening Renal Function and Persistent Congestion in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):932-937.
140. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018;138(9):929-944.
141. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):61-67.
142. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B, POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients

Bibliografía

- hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006;27(10):1216-1222.
143. Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, et al. Impact of onset time of acute kidney injury on outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels*. 2016;31(1):60-65.
144. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Circ J*. 2013;77(3):687-696.
145. Krishnamoorthy A, Greiner MA, Sharma PP, et al. Transient and persistent worsening renal function during hospitalization for acute heart failure. *Am Heart J*. 2014;168(6):891-900.
146. Patel UD, Greiner MA, Fonarow GC, Phatak H, Hernandez AF, Curtis LH. Associations between worsening renal function and 30-day outcomes among Medicare beneficiaries hospitalized with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160(1):132-138.e1.
147. Verdiani V, Lastrucci V, Nozzoli C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. *Int J Nephrol*. 2010;2011:785974.
148. Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernández S, Belziti CA. Worsening Renal Function in Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure: Incidence, Risk Factors and Prognostic Implications. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(3):294-302.
149. Wang Y, Cheng H, Yue T, Chen Y. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury in patients hospitalized with acute heart failure in a Chinese cohort. *Nephrology*. 2013;18(7):489-496.
150. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, et al. Admission or Changes in Renal Function During Hospitalization for Worsening Heart Failure Predict Postdischarge Survival: Results From the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Hear Fail*. 2008;1(1):25-33.
151. Berra G, Garin N, Stirnemann J, et al. Outcome in Acute Heart Failure: Prognostic Value of Acute Kidney Injury and Worsening Renal Function. *J Card*

Bibliografia

Fail. 2015;21(5):382-390.

152. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem.* 1994;269(33):20807-20810.
153. Kapucuoglu N, Basak PY, Bircan S, Sert S, Akkaya VB. Immunohistochemical galectin-3 expression in non-melanoma skin cancers. *Pathol - Res Pract.* 2009;205(2):97-103.
154. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2006;1760(4):616-635.
155. Dong S, Hughes RC. Macrophage surface glycoproteins binding to galectin-3 (Mac-2-antigen). *Glycoconj J.* 1997;14(2):267-274.
156. Martinelli M, Pacilli AMG, Rivetti S, et al. A role for epidermal growth factor receptor in idiopathic pulmonary fibrosis onset. *Mol Biol Rep.* 2011;38(7):4613-4617.
157. Liu F-T, Hsu DK. The role of galectin-3 in promotion of the inflammatory response. *Drug News Perspect.* 2007;20(7):455.
158. Li L -c., Li J, Gao J. Functions of Galectin-3 and Its Role in Fibrotic Diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(2):336-343.
159. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(13):5060-5065.
160. Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(1):67-75.
161. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, et al. Serum Levels of Galectin-3: Possible Association with Fibrosis, Aberrant Angiogenesis, and Immune Activation in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2012;39(3):539-544.
162. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(12):684-696.
163. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19):3121-3128.

Bibliografía

164. MacKinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, et al. Regulation of Transforming Growth Factor- β 1-driven Lung Fibrosis by Galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(5):537-546.
165. O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Ho JE, Vasani RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1470-1477.
166. Nishiyama J, Kobayashi S, Ishida A, et al. Up-Regulation of Galectin-3 in Acute Renal Failure of the Rat. *Am J Pathol*. 2000;157(3):815-823.
167. Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta*. October 2014.
168. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(1):1-8.
169. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012;272(1):55-64.
170. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1249-1256.
171. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PWB-A, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(5):323-328.
172. Ueland T, Aukrust P, Broch K, et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):361-364.
173. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(2):103-110.
174. Carrasco-Sánchez FJ, Aramburu-Bodas O, Salamanca-Bautista P, et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):177-182.
175. Jaarsma T, van der Wal MHL, Lesman-Leegte I, et al. Effect of Moderate or

Bibliografía

- Intensive Disease Management Program on Outcome in Patients With Heart Failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med.* 2008;168(3):316.
176. Tang WHW, Shrestha K, Shao Z, et al. Usefulness of Plasma Galectin-3 Levels in Systolic Heart Failure to Predict Renal Insufficiency and Survival. *Am J Cardiol.* 2011;108(3):385-390.
177. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, et al. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):171-177.
178. de Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43(1):60-68.
179. Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1157-1163.
180. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Am Heart J.* 2012;164(6):878-883.
181. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(5):511-518.
182. Sánchez-Serna J, Pérez-Martínez MT, Asensio-López MC, Casas T, Noguera JA, Pascual-Figal DA. Valores seriados de galectina-3 a corto plazo en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Española Cardiol.* March 2017.
183. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-1847.
184. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis

Bibliografía

- and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-989.
185. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis.* 2016;252:207-274.
186. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Circulation.* 2007;115(20):e478-534.
187. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
188. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2016;50(5):e1-e88.
189. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
190. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
191. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23.
192. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611-644.
193. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(9):975-1014.

Bibliografia

194. Gruson D, Mancini M, Ahn SA, Rousseau MF. Galectin-3 testing: Validity of a novel automated assay in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clin Chim Acta*. 2014;429:189-193.
195. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-817.
196. Llorens P, Escoda R, Miró Ò, et al. [Characteristics and clinical course of patients with acute heart failure and the therapeutic measures applied in Spanish emergency departments: based on the EAHFE registry (Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments)]. *Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias*. 2015;27(1):11-22.
197. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*. 2003;9(1):13-25.
198. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599-608.
199. Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJL, et al. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int*. 2008;74(4):505-512.
200. Liu KD, Hsu C-Y, Yang J, et al. Acute Kidney Injury Ascertainment Is Affected by the Use of First Inpatient Versus Outpatient Baseline Serum Creatinine. *Kidney Int reports*. 2018;3(1):211-215.
201. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, et al. Estimating Baseline Kidney Function in Hospitalized Patients with Impaired Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):712-719.
202. Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJ V. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3413-3416.
203. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(6):572-586.

Bibliografía

204. Hein AM, Scialla JJ, Edmonston D, Cooper LB, DeVore AD, Mentz RJ. Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Patients With Advanced Renal Disease. *JACC Hear Fail.* 2019;7(5):371-382.
205. Miró Ò, Rossello X, Gil V, et al. Predicting 30-Day Mortality for Patients With Acute Heart Failure in the Emergency Department. *Ann Intern Med.* 2017;167(10):698.
206. Miró Ò, Rosselló X, Gil V, et al. The Usefulness of the MEESSI Score for Risk Stratification of Patients With Acute Heart Failure at the Emergency Department. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2019;72(3):198-207.
207. Collins SP, Jenkins CA, Harrell FE, et al. Identification of Emergency Department Patients With Acute Heart Failure at Low Risk for 30-Day Adverse Events. *JACC Hear Fail.* 2015;3(10):737-747.
208. Stiell IG, Clement CM, Brison RJ, et al. A Risk Scoring System to Identify Emergency Department Patients With Heart Failure at High Risk for Serious Adverse Events. Hiestand BC, ed. *Acad Emerg Med.* 2013;20(1):17-26.
209. Lee DS, Stitt A, Austin PC, et al. Prediction of Heart Failure Mortality in Emergent Care. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):767.
210. Jacob J, Miró Ò, Herrero P, et al. Predicción de la mortalidad a muy corto plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada: escala EAHFE-3D. *Med Intensiva.* 2016;40(6):348-355.
211. García-Gutiérrez S, Quintana López JM, Antón-Ladislao A, et al. External validity of a prognostic score for acute heart failure based on the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments registry: the EAHFE-3D scale. *Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias.* 2018;30(2):84-90.
212. Shah R V., Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):826-832.
213. Coburn E, Frishman W. Comprehensive Review of the Prognostic Value of Galectin-3 in Heart Failure. *Cardiol Rev.* 2014;22(4):171-175.
214. Meijers WC, van der Velde AR, Ruifrok WP, et al. Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis. *J Am Heart*

Bibliografía

Assoc. 2014;3(5):e000962.

215. Gopal DM, Kommineni M, Ayalon N, et al. Relationship of Plasma Galectin-3 to Renal Function in Patients With Heart Failure: Effects of Clinical Status, Pathophysiology of Heart Failure, and Presence or Absence of Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(5):e000760-e000760.
216. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1(1):1-20.