



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## ORIGINAL

### Valor pronóstico de la ratio urea / creatinina en la insuficiencia cardiaca descompensada y su relación con el daño renal agudo

C. Josa-Laorden<sup>a,b,\*</sup>, A. Sola<sup>c</sup>, I. Giménez-López<sup>a,d</sup>, J. Rubio-Gracia<sup>a,b</sup>,  
V. Garcés-Horna<sup>a,b</sup> y J.I. Pérez-Calvo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Departamento de Nefrología experimental, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza, España

Recibido el 5 de noviembre de 2017; aceptado el 14 de marzo de 2018

#### PALABRAS CLAVE

Insuficiencia  
cardiaca;  
Daño renal agudo;  
Urea;  
Pronóstico

#### Resumen

**Introducción:** El empeoramiento de la función renal es un índice de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA). El cociente urea/creatinina (U/C) podría tener significación pronóstica en la ICA.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, cuyo objetivo fue analizar el valor pronóstico del cociente U/C, determinado en las primeras 24-48 h del ingreso, en pacientes hospitalizados por ICA, así como su relación con el filtrado glomerular estimado (FGe) y el daño renal agudo (DRA).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 204 pacientes, con edad media de 79,3 años. La mediana de FGe fue 55 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En el análisis multivariante, un cociente U/C > 50 se asoció con una mayor probabilidad de DRA durante el ingreso (36,5% vs. 21,9%) y mortalidad por cualquier causa (odds ratio [OR] 2,75) y por IC (OR 3,50) durante el seguimiento. La elevación del cociente U/C fue pronóstica solo en los pacientes con FGe normales (mortalidad 4,4% vs. 22%; p=0,01). La combinación del cociente U/C con el FGe tuvo mayor capacidad predictiva de DRA que cada uno de ellos por separado (área bajo la curva 0,718, intervalo de confianza al 95% 0,643-0,793; p<0,001).

**Conclusiones:** Un cociente U/C > 50 predice mortalidad a largo plazo en pacientes con FGe normal, y combinado con el FGe, mejora la identificación del riesgo de DRA, en pacientes ingresados por ICA. Dado lo simple de este biomarcador, sugerimos su uso sistemático en la clínica diaria.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [claudiajosa@gmail.com](mailto:claudiajosa@gmail.com) (C. Josa-Laorden).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.03.009>

0014-2565/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Heart failure;  
Acute kidney injury;  
Urea;  
Prognosis

## Prognostic value of the urea:creatinine ratio in decompensated heart failure and its relationship with acute kidney damage

### Abstract

**Background:** Worsening renal function is associated with an adverse prognosis for patients with acute heart failure (AHF). Urea-creatinine ratio (U:C ratio) might be useful for measuring renal function and could help stratify patients with AHF.

**Material and methods:** An observational and prospective study was conducted to analyse the prognostic value of the U:C ratio, measured during the first 24-28 hours of admission, for patients hospitalised for decompensated Heart failure, and its relationship with estimated glomerular filtration rate (eGFR) and acute kidney injury (AKI).

**Results:** The study included 204 patients, with a mean age of 79.3 years, and a median eGFR of 55 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. In the multivariate analysis, an U:C ratio above the median (50) was related to the development of AKI (36.5% vs. 21.9%) and to increased mortality, both overall (OR 2.75) and by HF (OR 3.50) in long term. In combination with eGFR, the U:C ratio showed prognostic value in patients with normal eGFR (mortality of 4.4% for an U:C ratio ≤ 50 vs. 22% for U:C ratio > 50; p=0.01), as well as a better predictive capacity for AKI than each of them separately (AUC, 0.718; 95% CI 0.643-0.793; p>.000).

**Conclusions:** An U:C ratio > 50 is a predictor of increased long-term mortality for patients hospitalised for decompensated HF and with normal eGFR. Given the simplicity of this biomarker, its use in clinical practice should be more systematic.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

## Introducción

La insuficiencia renal empeora el pronóstico de la insuficiencia cardiaca (IC)<sup>1,2</sup>, tanto aguda (ICA)<sup>3</sup> como crónica<sup>4</sup>, de manera que la mortalidad se incrementa progresivamente a medida que disminuye el filtrado glomerular (FG)<sup>5</sup>. La estimación de la función renal resulta, por tanto, imprescindible en la valoración del paciente con IC. Habitualmente se calcula la función renal mediante las concentraciones de urea, creatinina, cistatina o el FG estimado (FGe), siendo todos estos parámetros predictores independientes de mortalidad a corto y largo plazo<sup>3,6-10</sup>. La estimación del FG por fórmulas que incluyen cistatina ha mostrado precisión en pacientes con IC y disfunción renal leve o moderada<sup>11</sup>, en los que reclasifica correctamente el pronóstico hasta en un 20% de ellos<sup>12</sup>; sin embargo, su uso no se ha generalizado en la evaluación sistemática de la IC en España.

El cociente urea/creatinina (U/C) se utiliza para diferenciar entre insuficiencia renal prerrenal y renal (parenquimatosa intrínseca). Algunos investigadores han estudiado también su posible utilidad pronóstica en pacientes con ICA, con resultados limitados y controvertidos<sup>13-15</sup>. No existe información sobre su valor predictivo en el daño renal agudo (DRA), definido por el aumento de las concentraciones de creatinina durante los ingresos por descompensación de la IC<sup>1,2</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue analizar el valor predictivo de mortalidad del cociente U/C en los pacientes ingresados por IC descompensada. Secundariamente, se analizó su utilidad en la predicción de DRA durante el ingreso y su rendimiento pronóstico en los diferentes estratos de FGe.

## Material y métodos

Estudio observacional y prospectivo, realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Lozano Blesa de Zaragoza, durante el periodo comprendido entre 2013 y 2015. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA, expediente C.P. – C.I. P113/0019 el 30 de enero de 2013).

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes ingresados con el diagnóstico principal de IC, siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>16</sup>. Los pacientes debían cumplir, además, lo siguiente: edad > 18 años, concentraciones plasmáticas del fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) > 300 pg/ml al ingreso, y firma del consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes criterios: dependencia física o mental que impidiera el seguimiento ambulatorio, neoplasia activa, esperanza de vida estimada <6 meses, enfermedad renal crónica (ERC) previa avanzada (estadios 4 y 5: FG <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI])<sup>16,17</sup>, haber colaborado en otros estudios y/o ensayos clínicos en los últimos 3 meses o no aceptar la participación en el estudio.

Se estudiaron variables demográficas, clínicas y analíticas, incluyendo el FGe y las concentraciones séricas de urea, creatinina (*determinadas en la sala de Urgencias*), cistatina (*determinada en las primeras 48 h del ingreso*) y cociente U/C. Para la estimación del FG, se utilizó la fórmula CKD-EPI con creatinina (2009)<sup>17,18</sup>. Se consideró como FGe normal valores ≥60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> al ingreso. El DRA

**Tabla 1** Características basales según el filtrado glomerular estimado al ingreso

	FGe < 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	FGe ≥ 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	p
<i>Datos demográficos</i>			
Edad, años	82 (7)	79 (8)	0,003
Varones	63 (52,5)	40 (47,6)	0,493
Estancia, días	9 (8)	8 (8)	0,041
<i>Comorbilidades</i>			
HTA	106 (88,3)	66 (80,5)	0,197
Cardiopatía isquémica	47 (39,2)	27 (32,9)	0,459
IRC	48 (41,4)	6 (7)	<0,001
Diabetes mellitus	49 (40,8)	31 (37,8)	0,758
EPOC	26 (21,7)	12 (14,6)	0,128
Anemia	23 (19,8)	16 (18,6)	0,828
<i>Datos analíticos</i>			
Hematocrito, %	35,8 (9,6)	37,5 (9)	0,118
ADE, %	16 (2,8)	15,4 (2,8)	0,026
Ácido úrico, mg/dl	8,2 (3,6)	7 (2,9)	<0,001
Urea, mg/dl	70 (30)	47 (17)	<0,001
Creatinina, mg/dl	1,4 (0,6)	0,8 (0,3)	<0,001
Cociente U/C	50,0 (19)	48,6 (24)	0,531
Cistatina, mg/dl	1,73 (0,956)	1,12 (0,51)	<0,001
NTproBNP, pg/ml	4.343 (6.582)	3.774 (5.877)	0,002
CA125, UI/mL	45 (49)	57 (109)	0,926
Albúmina, g/dl	3,1 (0,5)	3,2 (0,4)	0,579
Colesterol total, mg/dl	137 (40)	143 (32)	0,701
Sodio, mEq/l	142 (5)	142 (4)	0,472
Potasio, mEq/l	4,1 (0,7)	3,9 (0,6)	<0,001

Las variables cuantitativas se exponen como mediana y rango intercuartílico y las cualitativas como valor absoluto y porcentaje.

ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; CA125: antígeno carbohidrato 125; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; IY: ingurgitación yugular; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B; U/C: urea/creatinina.

se definió como la elevación de la creatinina sérica, durante el ingreso, de al menos 0,3 mg/dl (criterios AKIN) o ≥50% (criterios RIFLE), respecto a la concentración previa, en un periodo de 48 h o 7 días, respectivamente. Las variables de valoración fueron la mortalidad por IC y por cualquier causa a los 12 meses del ingreso índice.

Se realizó un seguimiento en una consulta específica de IC, hasta completar un año o hasta la pérdida por fallecimiento o cualquier otra causa. Se consideró finalizado el estudio cuando el último de los pacientes incluidos completó 12 meses de seguimiento.

## Análisis estadístico

Se describieron los resultados mediante medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartílico) para las variables cuantitativas, y la distribución de frecuencias (número absoluto y porcentaje) para las cualitativas. La distribución normal de las variables continuas se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las comparaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student o ANOVA si las variables eran normales, o la U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis en caso contrario. Para la comparación de variables cualitativas se empleó el test chi cuadrado.

La relación entre aquellas variables con posible valor pronóstico, establecido mediante el contraste de hipótesis previo, y la mortalidad, se examinó con el método de Kaplan-Meier, analizando las diferencias en la supervivencia mediante el test de rangos logarítmicos (*log rank test*). Se realizó también el análisis multivariante mediante regresión de Cox para la obtención de las razones de riesgo de mortalidad al año, incluyendo variables con un valor ≤0,1 en el análisis univariante, y aquellas variables consideradas con poder predictivo demostrado en otros estudios (edad, clase funcional NYHA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y comorbilidades clave como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal o la anemia).

Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95%, estableciéndose la significación estadística para valores de p <0,05. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 22.0.

## Resultados

### Características basales

Se incluyeron 204 pacientes con una mediana de edad de 81 años (rango 45-93 años). Del total de la muestra, 103 (50,5%) eran hombres. La etiología más frecuente de la

**Tabla 2** Características basales según el cociente U/C en suero

	Cociente U/C ≤ 50	Cociente U/C >50	P
Edad, años	80 (10)	82 (8)	0,077
Estancia, días	8 (6)	9 (7)	0,482
Clase funcional NYHA II/III	80 (80,8) / 19 (19,2)	67 (72) / 26 (28)	0,357
HTA	82 (85,4)	78 (83)	0,645
Cardiopatía isquémica	36 (37,5)	32 (34)	0,619
Fibrilación auricular	58 (60,4)	51 (54,3)	0,391
Diabetes mellitus	38 (39,6)	36 (38,3)	0,856
IRC	25 (26)	25 (26,6)	0,931
Ingurgitación yugular	47 (49)	63 (67,7)	0,009
Edema	62 (64,6)	66 (71)	0,348
Crepitantes	59 (61,5)	64 (68,8)	0,289
Daño renal agudo	21 (21,9)	35 (36,5)	0,026
PAS, mmHg	144 (49)	135 (30)	0,007
PAD, mmHg	76 (22)	72 (15)	0,047
FEVI, %	49 (23)	60 (15)	<0,001
Cistatina, mg/dl	1,51 (0,68)	1,43 (0,61)	0,248
NT-proBNP, pg/ml	3.751 (5.692)	3.010 (5.255)	0,255
CA125, U/mL	51 (76)	66 (98)	0,279
Hematocrito, %	37,5 (9)	37,5 (8)	0,819
Urea, mg/dl	50 (30)	70 (30)	<0,001
Creatinina, mg/dl	1,2 (0,7)	1,1 (0,5)	0,177
Ácido úrico, mg/dl	7,7 (3)	7,9 (3)	0,887
Albúmina, g/dl	3,2 (0,5)	3,2 (0,6)	0,933

Las variables cuantitativas están representadas como mediana y rango intercuartílico y las cualitativas como valor absoluto y porcentaje. CA125: antígeno carbohidrato 125; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; U/C: urea/creatinina

IC fue la cardiopatía hipertensiva (n=78 [39,2%]), seguida de la isquémica (n=59 [28,9%]). Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (n=172 [84,3%]), fibrilación auricular (n=118 [57,8%]), diabetes mellitus (n=81 [39,6%]), cardiopatía isquémica (n=75 [36,6%]), insuficiencia renal (n=54 [26,7%]), anemia (n=39 [19,3%]) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=38 [18,8%]). La estancia media fue de 8 días (rango intercuartílico -RIC- 6,5 días).

La mediana de FG fue de 54,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RIC 32,4 ml/min). El 43,1% de los pacientes tenían un FGe <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Los pacientes con FGe <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> al ingreso eran más ancianos (p=0,003) y tenían concentraciones más elevadas de NT-proBNP (p=0,002), ácido úrico (p<0,001), urea (p<0,001), creatinina (p<0,001), cistatina (p<0,001), amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) (p=0,026) y potasio (p=0,000) (tabla 1).

La mediana del cociente U/C al ingreso fue de 50 (RIC 21,98). Se analizaron las características clínicas, demográficas y analíticas de los pacientes divididos en dos grupos, según la mediana del cociente U/C (tabla 2). Aquellos con un cociente U/C > 50 presentaron con mayor frecuencia DRA y cifras inferiores de presión arterial sistólica y diastólica, así como mayor prevalencia de IC con FEVI preservada (mediana de FEVI 60%). Respecto al tratamiento previo al ingreso, un 89,9% de los pacientes con cociente U/C <50 tomaban diuréticos de asa, frente al 97,7% de aquellos con cocientes > 50 (p=0,029). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, inhibidores del receptor de

la angiotensina II, antialdosterónicos o betabloqueantes, en función del cociente U/C.

La incidencia de DRA durante el ingreso fue del 28,4% (el 17,2% cumplieron los criterios RIFLE y el 24,5% los AKIN). La incidencia de DRA fue mayor en los pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, comparado con aquellos con FGe superior (41,4% vs. 11,4%; p < 0,000). La combinación de FGe <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y cociente U/C > 50, se comportó como un predictor de DRA más potente, que cada uno de ellos por separado (área bajo la curva -AUC- 0,718, IC 0,643-0,793; p=0,000) (fig. 1).

### Predictores de mortalidad

Durante el ingreso fallecieron 10 pacientes (5%) y al año del seguimiento 48 (23,5%); en un 81% de los casos debido a IC. Los fallecidos eran más ancianos (p=0,01), su estancia hospitalaria más prolongada (p=0,027), y tuvieron al ingreso concentraciones más elevadas de urea (p=0,000), creatinina (p=0,034), NT-proBNP (p=0,000) y cistatina C (p=0,014). Los antecedentes personales de ERC y anemia crónica se asociaron con una mayor mortalidad (pacientes sin ERC 18,2%, con ERC 37%, p=0,005; sin anemia 20,2%, con anemia 35,9%, p=0,038).

La mortalidad en los pacientes con FGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> al ingreso fue 31,9%; superior a la del conjunto de la cohorte (23,5%; p=0,035) y a la de los pacientes con FGe normal (12,5%; p=0,001). También

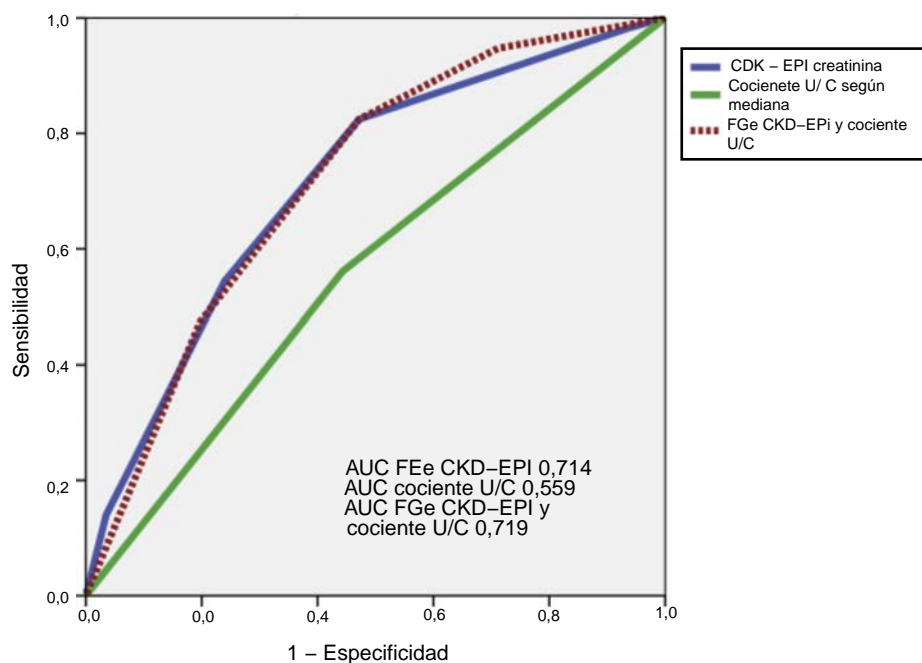


Figura 1 Área bajo la curva de daño renal agudo.

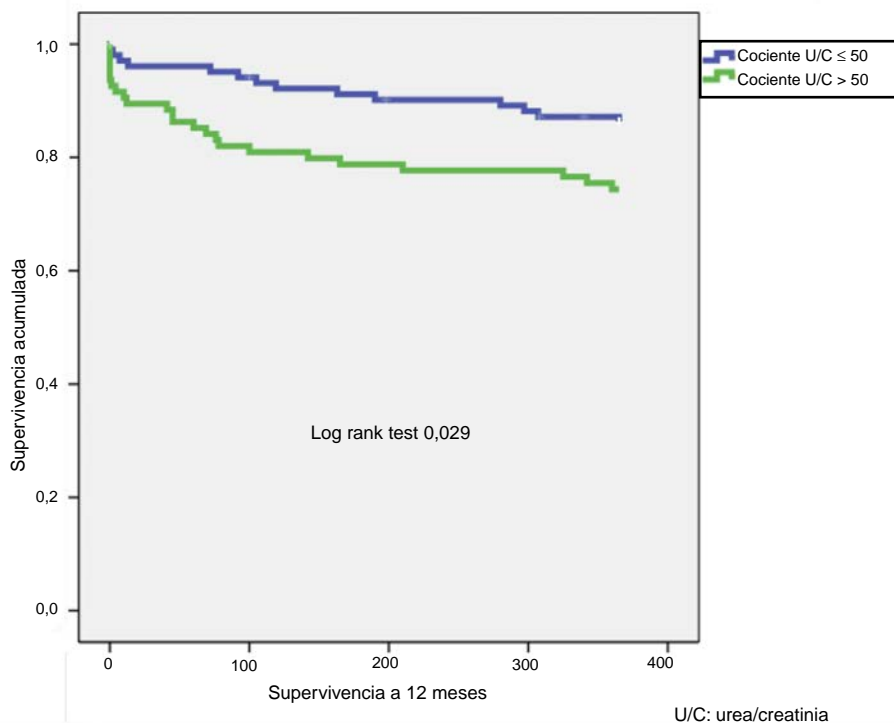


Figura 2 Supervivencia libre de evento a doce meses según cociente U/C.

los pacientes que desarrollaron DRA durante el ingreso presentaron peor pronóstico a largo plazo (mortalidad 44,8% vs. 15,1%;  $p=0,000$ ).

El cociente U/C calculado durante el ingreso fue significativamente más elevado entre los fallecidos que entre los supervivientes (mediana 54,66 [RIC 27] vs. 48,70 [RIC 21];  $p=0,04$ ). La mortalidad a un año entre los pacientes con un

cociente por debajo de la mediana fue del 13,5%, frente a un 25,3% ( $p=0,02$ ) entre aquellos con una cociente U/C > 50 (fig. 2).

En el análisis multivariante, un cociente U/C > 50 fue un predictor independiente de mortalidad, tanto por IC como por cualquier causa, con un riesgo de muerte 3,5 y 2,7 veces mayor, respectivamente. Al introducir el cociente U/C en el

**Tabla 3** Análisis multivariante de mortalidad global a 12 meses

	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Edad	1,136	1,069	1,207	0,000
Diabetes mellitus	2,250	1,123	4,509	0,022
IRC	2,746	1,423	5,298	0,003
Daño renal agudo	4,825	2,327	10,005	0,000
NT-proBNP	1,653	1,350	2,024	0,000
Cociente U/C	2,751	1,367	5,534	0,005

IRC: insuficiencia renal crónica; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B; OR: odds ratio; U/C: urea/creatinina.

análisis multivariante, la urea, creatinina y cistatina perdieron su capacidad pronóstica. En la [tabla 3](#) se muestran las variables predictoras independientes de mortalidad.

Se analizó también la mortalidad, tanto global como por IC, según el cociente U/C y la presencia o no de insuficiencia renal al ingreso, estimada mediante el FGe. En pacientes con un FGe > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, un cociente U/C > 50 se asoció con mayor mortalidad global (mortalidad global 22% vs. 4,4% p=0,016) y por IC (17,1% vs. 0%; p=0,005). Por el contrario, cuando el FG estimado era <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, un cociente U/C > 50 no se asoció con mayor mortalidad global (34,5% vs. 30,5%; p=0,467) ni por IC (30,9% vs. 23,7%; p=0,289).

Se analizó, mediante las curvas Kaplan-Meier, la supervivencia basada en la combinación de DRA y el cociente U/C. Las tasas de mortalidad anual fueron: 12,7% en pacientes sin DRA y cociente U/C ≤ 50; 19% sin DRA y cociente U/C > 50; 40% con DRA y cociente U/C ≤ 50; 50% con DRA y cociente U/C > 50. Se objetivaron diferencias significativas, con un log-rank test global < 0,0001 ([fig. 3](#)).

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el cociente U/C en los pacientes ingresados por IC descompensada tiene un valor pronóstico independiente. Su elevación identifica un subgrupo de pacientes con mayor mortalidad y probabilidad de DRA durante el ingreso. Además, es de reseñar que tan solo un 57% de los pacientes presentaron un FGe > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> a su ingreso, cifras similares a las comunicadas en estudios con muestras de base poblacional similares<sup>19</sup>.

Un cociente U/C por encima de la mediana (50 en nuestro caso) identifica a un grupo de pacientes con peor pronóstico, con una mortalidad anual global y por IC del 29,5% y 25,3%, respectivamente. El aumento del cociente U/C por encima del umbral de 50 es especialmente útil en los pacientes con FGe normal al ingreso; pacientes que, *a priori*, podrían erróneamente ser considerados como de bajo riesgo. En este grupo, un cociente U/C > 50 se asocia con un riesgo de mortalidad cinco veces mayor, e incrementa el riesgo de DRA.

En línea con múltiples metaanálisis, nuestros resultados muestran que la estimación de la función renal es una de las claves pronósticas de la IC<sup>20-22</sup>, de forma que el deterioro de la función renal durante las agudizaciones de la IC

supone un incremento de la mortalidad y, por tanto, debería planificarse un seguimiento más estrecho<sup>1,2</sup>.

Los resultados de este estudio sobre el valor pronóstico del cociente sérico U/C en pacientes con IC descompensada confirman los de otros estudios<sup>23-29</sup>. La necesidad de su implantación en la práctica clínica es indudable, por la sencillez y bajo coste. La combinación en una fórmula de la urea y la creatinina aporta un valor complementario, ya que además de aportar información sobre la función renal, es un marcador del estado metabólico, neurohumoral, hemodinámico y nutricional<sup>20,21</sup>. Además, se minimizan las limitaciones de la creatinina, considerado un parámetro de baja sensibilidad para detectar pequeños cambios en la tasa de filtrado glomerular, e influenciado por múltiples factores extrarrenales como la edad, el sexo, la raza o la masa muscular<sup>22,30</sup>.

En esta cohorte el cociente U/C solo resultó de utilidad en el subgrupo de pacientes con FGe normal, en los que un incremento del mismo por encima de 50 se asoció con un aumento significativo de la mortalidad, especialmente por IC. En contraste, el comportamiento del cociente U/C en pacientes con FGe <60 mL/min/m<sup>2</sup> no aporta información pronóstica adicional. Estos resultados son difíciles de explicar. Es posible que la limitación impuesta por el tamaño de la muestra no permita alcanzar resultados estadísticamente significativos. No obstante, no puede descartarse que un mayor grado de deterioro funcional renal, con concentraciones basales de creatinina más altas (denominador del cociente), pueda restar información pronóstica al cociente U/C, por un estado de activación neurohumoral basal mayor que modifique la respuesta hemodinámica renal durante las descompensaciones. Finalmente, y en contradicción con los resultados que presentamos en nuestro estudio, existen dos trabajos que sugieren que el cociente nitrógeno ureico (BUN)/C es un indicador pronóstico independiente del FG basal<sup>15,31</sup>. Aunque con un tamaño muestral mayor, ambos estudios son retrospectivos y la hipótesis que sugieren no ha sido probada en cohortes de carácter prospectivo. Además, en el estudio de Casado et al.<sup>15</sup> los pacientes tenían mayoritariamente IC con FEVI preservada, por lo que el comportamiento del cociente BUN/C pudo verse influido por esta circunstancia. En nuestra cohorte, por la limitación del tamaño muestral, las interacciones entre el cociente U/C y las concentraciones de NT-proBNP, aspecto clave de las otras dos publicaciones<sup>15,31</sup>, no se ha podido analizar.

En un estudio reciente, Matsue et al.<sup>32</sup>, analizaron la distribución del cociente BUN/C en un grupo de más de 4000 sujetos sin enfermedad cardiovascular y estimaron que el punto de corte de la normalidad era 15. Trasladando esta información a un grupo de 2000 pacientes con ICA, los autores analizaron la mortalidad en función del cociente BUN/C, con tres puntos de corte distintos (de 10, 19 y 31). La mortalidad en los pacientes con ICA aumentaba de modo significativo y proporcional al aumento del cociente BUN/C<sup>32</sup>. Si extrapolamos estos resultados a nuestro estudio, un punto de corte del cociente U/C de 50 equivale a un cociente BUN/C de 22, lo que explicaría su significado pronóstico al situarse por encima del umbral considerado estadísticamente como normal. Nuestros resultados refuerzan la idea de que elevaciones moderadas de la urea con respecto a la creatinina tienen significado pronóstico<sup>6</sup>.

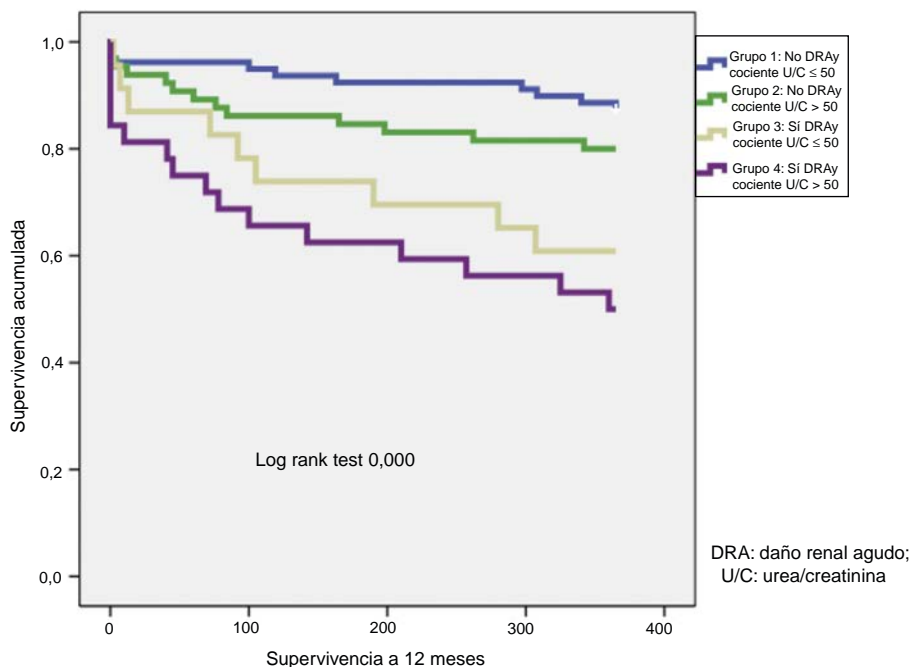


Figura 3 Supervivencia libre de evento a doce meses según cociente U/C y DRA.

No siempre que la creatinina se eleva, incluso por encima de los umbrales de DRA, el pronóstico empeora<sup>33,34</sup>. Algunos pacientes desarrollan lo que se conoce como «pseudodaño renal agudo», atribuible al tratamiento diurético intensivo o a la titulación de fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y se sabe que su pronóstico no empeora, siempre que la evolución clínica de la IC sea satisfactoria y la descongestión eficaz<sup>33,34</sup>.

Existe alguna controversia sobre el significado pronóstico del DRA en función del fenotipo de la IC. Trabajos recientes arrojan resultados contradictorios; algunos autores sugieren que la elevación de la creatinina en pacientes con FEVI reducida podría no tener siempre un significado pronóstico adverso, como lo tiene en los pacientes con FEVI preservada<sup>18</sup>, en los que un incremento de la concentración de creatinina se acompaña sistemáticamente de un peor pronóstico<sup>15,35-37</sup>.

Finalmente, la combinación del FGe con el cociente U/C es útil para la predicción del DRA durante el ingreso, con una AUC de 0,719, superior a cada uno de ellos por separado. Por lo tanto, su uso habitual podría ayudarnos en la identificación de aquellos pacientes con mayor probabilidad de sufrir un deterioro funcional renal durante las agudizaciones. Los resultados de un estudio reciente<sup>28</sup> avalan el papel del cociente U/C en la predicción del DRA. En 371 pacientes con ICA, la combinación de DRA y un cociente U/C por encima de la mediana se asoció, en el análisis multivariante, con un riesgo de mortalidad 5 veces superior durante los 12 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ )<sup>28</sup>. Por el contrario, en esa cohorte, las concentraciones de urea o creatinina por separado, no aportaron información pronóstica adicional al hecho de sufrir un DRA<sup>28</sup>. Es decir, aquellos sujetos que desarrollaron DRA presentaron la misma mortalidad,

independientemente de las concentraciones de urea o creatinina.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Se ha realizado en un único centro, por lo que sus resultados podrían no ser extrapolables. Aunque se trata de una cohorte de pacientes no seleccionada, los criterios de exclusión podrían sesgar parcialmente los resultados al no haberse incluido pacientes con deterioro cognitivo *significativo* o ERC *avanzada*. No obstante, las características de los pacientes y los resultados en cuanto a mortalidad son superponibles a otras series de nuestro entorno. Por último, aun tratándose de un estudio prospectivo, el número de pacientes es limitado y los puntos de corte del cociente U/C están todavía mal definidos, por lo que nuestros resultados probablemente puedan aportar información más precisa en subgrupos mejor caracterizados en cuanto a los percentiles de distribución en función de los valores del cociente U/C.

## Conclusiones

Un cociente U/C > 50 es un predictor independiente de mortalidad al año en los pacientes ingresados por IC descompensada y con FGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Dado la sencillez de su detección, su uso en la clínica diaria debería ser sistemático.

## Financiación

El estudio se financió parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad (Programa de Ayudas a la Investigación PI12/00694) y una beca de la fundación SENEFO.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007;13:599–608.
2. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455–69.
3. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, Study Group, and Investigators. ADHERE Scientific Advisory Committee. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572–80.
4. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:203–10.
5. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681–9.
6. Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Manzano-Fernández S, Morales-Rull JL, Carrasco-Sánchez FJ, Amores-Arriaga B, et al. Renal function measurements and mortality in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168:4990–1.
7. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkuri K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J.* 2007;28:1841–7.
8. Casado-Cerrada J, Carrasco-Sánchez FJ, Pérez-Calvo JI, Manzano L, Formiga F, Aramburu Bodas O, et al. Prognostic value of glomerular filtration rate estimation equations in acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Int J Clin Pract.* 2015;69:829–39.
9. Singh G, Peterson EL, Wells K, Williams LK, Lanfear DE. Comparison of renal predictors for in-hospital and postdischarge mortality after hospitalized heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2012;13:246–53.
10. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail.* 2007;13:360–4.
11. Pérez Calvo J, Ruiz Ruiz F, Francisco J, Carrasco-Sánchez J, Morales-Rull JL, Manzano-Fernández S, et al. Prognostic value of serum cystatin c and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med.* 2012;23:599–603.
12. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013;19:583–91.
13. Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:233–9.
14. Shiba N. Blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute heart failure patients. *Circ J.* 2015;79:1446–7.
15. Casado J, Sánchez M, Garcés V, Manzano L, Cerqueiro JM, Epelde F, et al. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in decompensated heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;243:332–9.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:295–367.
17. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al., Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:486–95.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–12.
19. Park CS, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Choi DJ, Park HA, et al. Relation of renal function with left ventricular systolic function and NT-proBNP level and its prognostic implication in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Korean Circ J.* 2017;47:727–41.
20. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1:2–5.
21. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in Heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106:694–700.
22. Uchino S. Creatinine. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:562–7.
23. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med.* 2004;116:466–73.
24. Lin HJ, Chao CL, Chien KL, Ho YL, Lee CM, Lin YH, et al. Elevated blood urea nitrogen-to-creatinine ratio increased the risk of hospitalization and all-cause death in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2009;98:487–92.
25. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Agha SA, Rashad MA, Laskar SR, et al. Incremental value of renal function in risk prediction with the Seattle Heart Failure Model. *Am Heart J.* 2009;157:299–305.
26. Gotsman I, Zwas D, Planer D, Admon D, Lotan C, Keren A. The significance of serum urea and renal function in patients with heart failure. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:197–203.
27. Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:233–9.
28. Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, Kanzaki H, Kitakaze M, Goto Y, et al. Risk stratification of acute kidney injury using the blood urea nitrogen/creatinine ratio in patients with acute decompensated heart failure. *Circ J.* 2015;79:1520–5.
29. Testani JM, Coca SG, Shannon RP, Kimmel SE, Cappola TP. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in the setting of cardiac dysfunction: analysis of three randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1224–30.
30. Núñez J. Blood urea nitrogen to creatinine ratio in acute heart failure: an old concept brought to reality? *Heart.* 2017;103:402–3.
31. Testani JM, Damman K, Brisco MA, Chen S, Laur O, Kula AJ, et al. A combined-biomarker approach to clinical phenotyping renal dysfunction in heart failure. *J Card Fail.* 2014;20:912–9.
32. Matsue Y, van der Meer P, Damman K, Metra M, O'Connor CM, Ponikowski P, et al. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure. *Heart.* 2017;103:407–13.



33. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35:3413–6.
34. Damman KTJ. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015;36:1437–44.
35. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al. Renin–angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail*. 2017;10(2.), pii: e003588. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588.
36. Testani JM, Brisco-Bacik MA. Worsening renal function and mortality in heart failure: causality or confounding? *Circ Heart Fail*. 2017;10(2.), pii: e003835. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003835.
37. Damman K, Perez AC, Anand IS, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1106–13.