

Artículo original

# Estrategias diuréticas en insuficiencia cardiaca aguda con disfunción renal: terapia convencional frente a guiada por el antígeno carbohidrato 125. Diseño de ensayo clínico



Sergio García-Blas<sup>a</sup>, Clara Bonanad<sup>a</sup>, Pau Llàcer<sup>b</sup>, Silvia Ventura<sup>c</sup>, José María Núñez<sup>d</sup>, Ruth Sánchez<sup>e</sup>, Carlos Chamorro<sup>e</sup>, Lorenzo Fácila<sup>f</sup>, Rafael de la Espriella<sup>f</sup>, Juana María Vaquer<sup>g</sup>, Alberto Cordero<sup>h</sup>, Mercè Roqué<sup>i</sup>, Víctor Ortiz<sup>j</sup>, Paolo Racugno<sup>a</sup>, Vicent Bodí<sup>a</sup>, Ernesto Valero<sup>a</sup>, Enrique Santas<sup>a</sup>, María del Carmen Moreno<sup>b</sup>, Gema Miñana<sup>a</sup>, Arturo Carratalá<sup>g</sup>, Lourdes Bondanza<sup>a</sup>, Ana Payá<sup>a</sup>, Ingrid Cardells<sup>a</sup>, Raquel Heredia<sup>a</sup>, Mauricio Pellicer<sup>a</sup>, Guillermo Valls<sup>c</sup>, Patricia Palau<sup>c</sup>, María José Bosch<sup>c</sup>, Rafael Raso<sup>e</sup>, Andrés Sánchez<sup>h</sup>, Vicente Bertomeu-González<sup>h</sup>, Vicente Bertomeu-Martínez<sup>h</sup>, Vicente Montagud-Balaguer<sup>f</sup>, Cristina Albiach-Montañana<sup>f</sup>, Jezabel Pendás-Meneau<sup>f</sup>, Goitzane Marcaida<sup>f</sup>, Sonia Cervantes-García<sup>f</sup>, Rodolfo San Antonio<sup>i</sup>, Elisabet de Mingo<sup>i</sup>, Francisco J. Chorro<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup> y Julio Núñez<sup>a,\*</sup>, en representación de los investigadores de IMPROVE-HF

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Manises, Manises, Valencia, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de La Plana, Villa-Real, Castellón, España

<sup>d</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante, España

<sup>e</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de Los Lirios, Alcoy, Alicante, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>g</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante, España

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>j</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

## Historia del artículo:

Recibido el 2 de octubre de 2016

Aceptado el 9 de febrero de 2017

On-line el 13 de junio de 2017

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Insuficiencia renal

Ensayo clínico

Terapia guiada por biomarcadores

Antígeno carbohidrato 125

Eventos clínicos

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El tratamiento óptimo de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) y síndrome cardiorenal tipo 1 (SCR-1) no está bien definido. La hipoperfusión arterial y la congestión venosa tienen un papel fundamental en la fisiopatología del SCR-1. El antígeno carbohidrato 125 (CA125) ha emergido como marcador indirecto de sobrecarga de volumen en la ICA. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad del CA125 para el ajuste del tratamiento diurético de pacientes con SCR-1.

**Métodos:** Ensayo clínico multicéntrico, abierto y paralelo, que incluye a pacientes con ICA y creatinina  $\geq 1,4$  mg/dl al ingreso, aleatorizados a: a) estrategia convencional: titulación basada en la evaluación clínica y bioquímica habitual, o b) estrategia basada en CA125: dosis altas de diuréticos si CA125  $> 35$  U/ml y bajas en caso contrario. El objetivo principal es el cambio en la función renal a las 24 y las 72 h tras el comienzo del tratamiento. Como objetivos secundarios: a) cambios clínicos y bioquímicos a las 24 y las 72 h, y b) cambios en la función renal y eventos clínicos mayores a 30 días.

**Resultados:** Los resultados de este estudio aportarán datos relevantes sobre la utilidad del CA125 para guiar el tratamiento diurético en el SCR-1. Además, permitirá ampliar el conocimiento de la fisiopatología de esta compleja entidad clínica.

**Conclusiones:** La hipótesis del presente estudio es que las concentraciones de CA125 aumentadas pueden identificar a una población de pacientes con SCR-1 para quienes una estrategia diurética más intensa puede ser beneficiosa. Por el contrario, las concentraciones bajas de esta glucoproteína seleccionarían a los pacientes para los que serían perjudiciales las dosis altas de diuréticos.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España. Correo electrónico: [yulnunez@gmail.com](mailto:yulnunez@gmail.com) (J. Núñez).

## Diuretic Strategies in Acute Heart Failure and Renal Dysfunction: Conventional vs Carbohydrate Antigen 125-guided Strategy. Clinical Trial Design

### ABSTRACT

#### Keywords:

Heart failure  
Renal failure  
Clinical trial  
Biomarker guided therapy  
Carbohydrate antigen 125  
Clinical outcomes

**Introduction and objectives:** The optimal treatment of patients with acute heart failure (AHF) and cardiorenal syndrome type 1 (CRS-1) is far from being well-defined. Arterial hypoperfusion in concert with venous congestion plays a crucial role in the pathophysiology of CRS-I. Plasma carbohydrate antigen 125 (CA125) has emerged as a surrogate of fluid overload in AHF. The aim of this study was to evaluate the clinical usefulness of CA125 for tailoring the intensity of diuretic therapy in patients with CRS-1.

**Methods:** Multicenter, open-label, parallel clinical trial, in which patients with AHF and serum creatinine  $\geq 1.4$  mg/dL on admission will be randomized to: a) standard diuretic strategy: titration-based on conventional clinical and biochemical evaluation, or b) diuretic strategy based on CA125: high dose if CA125  $> 35$  U/mL, and low doses otherwise. The main endpoint will be renal function changes at 24 and 72 hours after therapy initiation. Secondary endpoints will include: a) clinical and biochemical changes at 24 and 72 hours, and b) renal function changes and major clinical events at 30 days.

**Results:** The results of this study will add important knowledge on the usefulness of CA125 for guiding diuretic treatment in CRS-1. In addition, it will pave the way toward a better knowledge of the pathophysiology of this challenging situation.

**Conclusions:** We hypothesize that higher levels of CA125 will identify a patient population with CRS-1 who could benefit from the use of a more intense diuretic strategy. Conversely, low levels of this glycoprotein could select those patients who would be harmed by high diuretic doses.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

CA125: antígeno carbohidrato 125  
Cr: creatinina  
EFR: empeoramiento de la función renal  
IC: insuficiencia cardiaca  
ICA: insuficiencia cardiaca aguda

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal se produce con frecuencia en la insuficiencia cardiaca (IC); esta asociación conlleva un impacto pronóstico negativo<sup>1-3</sup>. Un alto porcentaje de los pacientes ingresados por IC aguda (ICA) presentan insuficiencia renal al ingreso o muestran un empeoramiento de la función renal (EFR) durante la hospitalización<sup>3</sup>. La concomitancia de estos 2 trastornos se ha traducido en una mayor duración de la hospitalización y un peor pronóstico a corto y a largo plazo<sup>4,5</sup>. En el contexto de la ICA, la fisiopatología de la disfunción renal es compleja y no se conoce por completo<sup>3</sup>. Aunque tradicionalmente se ha atribuido a la reducción del gasto cardiaco y la consiguiente hipoperfusión renal, hay datos recientes que resaltan el papel de la congestión renal como otro posible mecanismo central<sup>6-9</sup>. Según estas observaciones, creemos que es crucial identificar a los pacientes para los que podría ser útil un control estricto de la sobrecarga de volumen. Dado que la intensidad del tratamiento diurético empleado suele basarse en una evaluación subjetiva y no en una guía basada en la evidencia, resulta necesario buscar un instrumento que no solo refleje la gravedad de la sobrecarga de líquidos, sino que también sea útil para individualizar la intensidad del tratamiento diurético. Teniendo en cuenta los datos que indican que las concentraciones plasmáticas del antígeno carbohidrato 125 (CA125) están estrechamente correlacionadas con los parámetros clínicos, hemodinámicos y electrocardiográficos que son indicadores indirectos de la sobrecarga de líquidos<sup>10-15</sup>, así como los resultados recientes de un ensayo clínico que corroboró el papel del CA125 para guiar el tratamiento de los pacientes con un episodio reciente de ICA<sup>16</sup>, se plantea la hipótesis de que este biomarcador pueda ser un posible

candidato para guiar el tratamiento diurético de los pacientes con síndrome cardiorenal tipo 1 (SCR-1). Según la hipótesis propuesta, las dosis altas de diuréticos serían especialmente beneficiosas respecto a la función renal y el estado clínico de los pacientes con un aumento del CA125. En cambio, un valor bajo del CA125 identificaría a los pacientes a los que se debe aplicar una estrategia diurética más conservadora.

### MÉTODOS

#### Diseño del estudio

Este es un ensayo clínico multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, iniciado por los investigadores, en el que participarán pacientes con ICA asignados aleatoriamente a 1 de las 2 estrategias siguientes: a) estrategia diurética estándar con un esquema de ajuste del tratamiento basado en una evaluación clínica habitual, o b) estrategia diurética basada en las concentraciones plasmáticas de CA125. Dadas las características inherentes a este diseño, no es factible el enmascaramiento completo al médico; sin embargo, se oculta a los pacientes el grupo de tratamiento al que se los asigna. La duración mínima de la participación de los pacientes es de 30 días. El estudio se lleva a cabo en 9 centros de España y se atiene a los principios de buenas prácticas clínicas según lo establecido en la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación de los centros participantes y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Este estudio está registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02643147).

#### Población del estudio

Formaron la población del estudio los pacientes con ICA y disfunción renal que requirieron un ingreso hospitalario o la administración intravenosa de diuréticos en un contexto ambulatorio. Estos pacientes se distribuyen aleatoriamente durante las primeras 24 h siguientes a la presentación clínica. Los criterios de inclusión y exclusión se presentan en la [figura](#).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de síntomas (disnea en reposo o con un esfuerzo mínimo) o signos atribuibles a congestión (signos de congestión en la radiografía de tórax o presencia de edema periférico o ascitis o ingurgitación yugular a 45° o crepitantes a la auscultación pulmonar)</li> <li>• Aumento de péptidos natriuréticos (NT-proBNP &gt; 1.000 pg/ml o BNP &gt; 100 mg/dl) en el momento de la presentación inicial</li> <li>• Creatinina sérica <math>\geq</math> 1,4 mg/dl al ingreso, siempre que la tasa de filtrado glomerular estimada sea &lt; 60 ml/min/m<sup>2</sup></li> <li>• Intención de tratamiento con diuréticos del asa por vía intravenosa</li> <li>• Los participantes o sus representantes legales desean dar su consentimiento informado para participar en el estudio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esperanza de vida inferior a 6 meses a causa de comorbilidades</li> <li>• Shock cardiogénico</li> <li>• Diagnóstico de síndrome coronario agudo en los 30 días previos</li> <li>• Embarazo en el momento de la inclusión</li> <li>• Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva grave</li> <li>• Enfermedad renal crónica en estadio V conocida con anterioridad (tasa de filtrado glomerular estimada &lt; 15 ml/min/m<sup>2</sup>) o paciente incluido en programa de diálisis</li> <li>• Participación en otro ensayo aleatorizado en el momento de la inclusión</li> <li>• Antecedentes de cáncer en los 2 años previos</li> <li>• Temperatura <math>\geq</math> 38 °C o diagnóstico de neumonía</li> </ul>

**Figura.** Criterios de inclusión y exclusión. BNP: péptido natriurético cerebral; i.v.: intravenoso; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

### Asignación aleatoria

Tras dar su consentimiento informado, se aleatorizó a los pacientes a la estrategia basada en el CA125 o la diurética estándar usando un método de aleatorización a distancia por bloques generado por ordenador, a través de Internet, en relación 1:1.

### Métodos del estudio

#### Examen de selección y evaluación de la elegibilidad (visita 0)

El cribado de los pacientes incluye análisis de laboratorio y otros procedimientos en el momento de la presentación clínica, junto con la verificación de los criterios de inclusión y exclusión.

Se llevan a cabo los siguientes procedimientos u obtención de datos tras haber establecido que se cumplen los criterios de inclusión: *a)* documento de consentimiento informado firmado y fechado; *b)* datos demográficos; *c)* historia clínica completa, incluido el tratamiento actual y las medicaciones recibidas en los últimos 30 días; *d)* evaluación de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) más reciente previa a la descompensación; *e)* evaluación de la disnea mediante escala visual analógica; *f)* constantes vitales y exploración física completa; *g)* electrocardiograma; *h)* análisis de orina, e *i)* análisis de sangre con hemograma, péptidos natriuréticos, troponina, CA125 y los parámetros de función renal (creatinina sérica [Cr], nitrógeno de urea, tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y cistatina C). Se determina la TFGe mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*.

#### Visitas de Seguimiento

Se llevan a cabo visitas de seguimiento programadas a las 24 y las 72 h y a los 30 días de la aleatorización (visita final). En estas visitas se registran los datos de las constantes vitales, la exploración física completa, la clase funcional de la NYHA y la evaluación de la escala visual analógica. Los análisis de laboratorio incluyen un análisis de orina y las concentraciones séricas de Cr, urea, nitrógeno de urea en sangre, TFGe, cistatina C y péptido

natriurético cerebral/fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. Durante el seguimiento, se censura para el análisis a los pacientes que fallezcan. Si los pacientes retiran su consentimiento informado, se produce el abandono del estudio.

#### Visitas adicionales

Se autorizan visitas fuera de la programación prevista (visitas opcionales) a criterio del médico encargado del paciente. Debe registrarse en la historia clínica el motivo principal de cada una de las visitas opcionales y todo análisis de laboratorio o procedimiento aplicado, y debe informarse de ello al monitor del ensayo clínico.

En la [tabla 1](#) se presenta un resumen de todos los procedimientos del estudio.

Durante el periodo de estudio, se recoge información sobre las medicaciones concomitantes y los eventos clínicos adversos (muerte por cualquier causa o agravamiento de la ICA de nueva aparición).

### Intervención del ensayo

A los pacientes elegibles para el ensayo se los aleatoriza a una estrategia diurética convencional (basada en la evaluación clínica) o una guiada por la concentración de CA125 en plasma. Todos los diuréticos y las medicaciones concomitantes utilizadas en este ensayo están autorizadas para el tratamiento de la IC y forman parte de la asistencia estándar utilizada para este trastorno<sup>17,18</sup>. En la [tabla 2](#) se presentan algoritmos de tratamiento detallados.

#### Estrategia convencional

La posología de la medicación diurética se elige en función de la presencia de signos y síntomas de congestión sistémica y ateniéndose a las recomendaciones actuales<sup>17,18</sup>. La dosis inicial de furosemida intravenosa debe ser como mínimo igual a la dosis oral preexistente utilizada en el domicilio, a menos que se sospeche un llenado arterial insuficiente e hipoperfusión. Se considera aconsejable mantener la dosis inicial programada durante al menos las primeras 24 h de ingreso. La pauta posológica diurética se

**Tabla 1**  
Diseño del seguimiento

	Visita 0	24 h	72 h	30 días	Adicional
Documento de consentimiento informado	X				
Características demográficas	X				
Historia clínica completa	X				
NYHA	X	X	X	X	X
EVA	X		X	X	X
Constantes vitales	X	X	X	X	X
Exploración física completa	X	X	X	X	X
ECG	X			X	
Análisis de sangre y orina	X	X	X	X	X
Eventos adversos		X	X	X	X
Cambios en el tratamiento		X	X	X	X

ECG: electrocardiograma; EVA: escala visual analógica de la disnea; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

**Tabla 2**  
Estrategias de tratamiento diurético

Estrategia convencional	Estrategia guiada por CA125
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Posología de diuréticos según la presencia de signos y síntomas de congestión sistémica</li> <li>– La dosis inicial de furosemida intravenosa debe ser como mínimo igual a la dosis oral preexistente utilizada en el domicilio, a menos que se sospeche un llenado arterial insuficiente e hipoperfusión</li> <li>– Se recomiendan dosis altas de furosemida intravenosa &gt; 120 mg/día si hay signos inequívocos de congestión</li> <li>– Los ajustes de dosis durante la hospitalización se realizarán según los cambios clínicos y bioquímicos</li> </ul>	<p><i>Pacientes con CA125 ≤ 35 U/ml</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dosis inicial de furosemida intravenosa ≤ 80 mg/día</li> <li>– Retirada de las tiacidas</li> <li>– Al cabo de 24 h: ajuste de la dosis según los cambios clínicos y bioquímicos</li> </ul> <p><i>Pacientes con CA125 &gt; 35 U/ml</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dosis inicial de furosemida intravenosa &gt; 120 mg/día o 2,5 veces la dosis oral previa</li> <li>– Si el CA125 es &gt; 100 U/ml y/o hay signos clínicos concomitantes inequívocos de congestión sistémica, dosis &gt; 160 mg/día</li> <li>– Al cabo de 24 h: se recomienda aumento de la dosis de furosemida intravenosa y/o la adición de clortalidona (25-50 mg/día v.o.) si la diuresis es &lt; 3 l durante las primeras 24 h y/o acetazolamida (250 mg/día v.o.)</li> </ul>

CA125: antígeno carbohidrato 125; v.o.: vía oral.

modifica en función de la respuesta del paciente y de criterios analíticos. La administración de diuréticos adicionales y otros fármacos (nitratos, antiarrítmicos, fármacos inotrópicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta y digoxina) se deja al criterio del médico encargado del paciente. Se debe considerar la instauración de una terapia sustitutiva renal para los pacientes con IC congestiva resistente al tratamiento a criterio del médico encargado, hiperpotasemia grave (> 6,5 mmol/l) o acidemia grave (pH < 7,2).

#### Estrategia guiada por el antígeno carbohidrato 125

En este grupo, la pauta posológica diurética se ajusta según la concentración de CA125 en suero:

- Pacientes con un CA125 ≤ 35 U/ml. Se recomienda una dosis inicial de furosemida intravenosa ≤ 80 mg/día; esto es independiente de cualquier dosis previa que se estuviera administrando al paciente. Se aconseja mantener esta dosis durante las primeras 24 h. Se recomienda también interrumpir la administración de antagonistas de aldosterona, tiacida u otros diuréticos. Después de las primeras 24 h, toda ulterior decisión respecto a la modificación de la dosis inicial o la vía de administración de los diuréticos del asa queda al criterio del médico que atiende al paciente, en función de su respuesta clínica y analítica.
- Pacientes con un CA125 > 35 U/ml. Para este grupo, se establece como tratamiento estándar una dosis inicial de furosemida intravenosa > 120 mg/día (o 2,5 veces la dosis oral que estuviera recibiendo el paciente). Se recomiendan dosis > 160 mg/día para los pacientes con CA125 > 100 U/ml y signos clínicos de congestión sistémica grave. Después de 24 h, el médico encargado de la asistencia del paciente puede realizar cambios

en la posología o la vía de administración o, en caso necesario, suspender el tratamiento diurético. Como regla general, si la diuresis obtenida durante las primeras 24 h es ≤ 3 l, se recomienda un aumento de la dosis de furosemida intravenosa o la adición de clortalidona a dosis de 25-50 mg/día, a menos que haya un deterioro importante de la función renal (aumento de Cr > 0,5 mg/dl respecto al valor al ingreso). El método preferido de administración de la furosemida intravenosa para dosis > 250 mg/día es la infusión continua; en los demás casos se usa una inyección en bolos.

Para todos los pacientes, debe evitarse la administración oral de diuréticos del asa junto con la administración intravenosa de estos fármacos. Las recomendaciones respecto al uso de otros fármacos (nitratos, antiarrítmicos, inotrópicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta y digoxina) y terapia sustitutiva renal son las mismas que se indican para el grupo de tratamiento convencional.

#### Objetivos

##### Objetivo principal

El objetivo principal es evaluar los cambios de la función renal a las 24 y las 72 h de la inclusión en el estudio. Para ello, se determinan los siguientes marcadores de la función renal: Cr sérica, urea, cociente urea:Cr, TFGe y cistatina C. Los cambios de los parámetros de la función renal se evalúan como variables continuas (cambio absoluto y relativo) y discretas. La mejora de la función renal y el EFR se definen, respectivamente, como un aumento o una disminución de la Cr ≥ 0,3 mg/dl.

### Objetivos secundarios

Se evalúan también los siguientes objetivos secundarios, mediante la comparación de las 2 estrategias:

- Resolución de la disnea (cambios en la clase funcional de la NYHA), signos de congestión sistémica y evaluación general del paciente (mediante escala visual analógica) a las 24 y las 72 h de la inclusión.
- Cambios en las concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos (péptido natriurético cerebral o fracción amino-terminal del propéptido natriurético cerebral) a las 72 h de la inclusión en el estudio.
- Cambios en las concentraciones plasmáticas de troponina a las 72 h de la inclusión en el estudio.
- Cambios en el análisis de orina a las 24 y las 72 h (Cr, sodio y potasio).
- Tiempo necesario para el cambio de los diuréticos intravenosos a la administración oral.
- Parámetros de la función renal (Cr, urea, cociente urea:Cr, TFGe y cistatina C) a los 30 días.
- Eventos clínicos adversos: combinación de los eventos adversos muerte o rehospitalización por ICA a los 30 días.

### Objetivos de evaluación de la seguridad

Se aplica un criterio estricto respecto a la estrecha vigilancia de eventos adversos, con objeto de garantizar una detección temprana y un tratamiento adecuado de la disfunción renal o las alteraciones graves de los electrolitos y el pH. En consecuencia, se debe supervisar, tratar y registrar los siguientes trastornos tras la inclusión en el estudio: *a*) aumento de Cr en suero  $\geq 300\%$  o un valor de Cr en suero  $\geq 4$  mg/dl ( $\geq 354$  mmol/l) con un aumento agudo  $\geq 0,5$  mg/l (44 mmol/l) en comparación con los valores previos a la aleatorización; *b*) hiperpotasemia (potasio sérico  $> 6,0$  mEq/l); en los casos en que pueda estar involucrado un tipo de tratamiento diurético, se debe realizar un examen especial del tratamiento diurético utilizado, en cuyo caso debe retirarse el antagonista de aldosterona, y *c*) hipopotasemia (potasio en suero  $< 3,0$  mEq/l): se debe notificar todos los casos y considerar la posible conveniencia de un suplemento de potasio, en especial para los pacientes tratados con antagonistas de aldosterona.

### Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral, se utilizó una prueba exacta de Fisher bilateral. El tamaño muestral estimado por lo que respecta a la mejora de la función renal resultó en 77 pacientes en cada grupo (total, 154 pacientes) y para la EFR, 39 por grupo (total, 78 pacientes). Partiendo del supuesto de una pérdida de un 5-10% de los pacientes (retirada del consentimiento, pérdida del seguimiento a los 30 días y muertes tempranas), se aumentó el tamaño de la muestra en un 10%, con lo que quedó una muestra final de 170 pacientes. La magnitud del efecto de interés (el tamaño mínimo significativo) y la probabilidad de los resultados (mejoría de la función renal y EFR) en el grupo 1 se determinaron a partir de un estudio piloto llevado a cabo en nuestro departamento<sup>19</sup>. En el material suplementario se presenta información más detallada acerca de la estimación del tamaño muestral.

### Análisis estadístico

Todas las comparaciones estadísticas se realizan según el principio de intención de tratar. Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar para las variables con distribución

normal y como mediana [intervalo intercuartílico] en los demás casos. Los datos de variables discretas se expresan mediante frecuencia y porcentajes. Las variables continuas y de distribución normal se comparan en las 2 estrategias con una prueba de la *t* de Student o la suma de rangos de Wilcoxon. Se utiliza la prueba exacta de Fisher para comparar las variables discretas de 2 niveles; las variables discretas de múltiples clases se comparan con pruebas de la  $\chi^2$ .

### Objetivo primario

Las hipótesis nulas establecen que no hay diferencias entre las estrategias en cuanto al cambio de la Cr, con cambios absolutos de la Cr entre el ingreso y las 72 h que van de  $-0,29$  a  $0,29$  mg/dl. Se compara el cambio absoluto entre las 2 estrategias a las 24 y las 72 h de la inclusión mediante un ANCOVA (análisis de covarianza), utilizando el valor basal de Cr como covariable. En caso de que haya un desequilibrio motivado por el azar en algunas de las características basales, esta variable o variables se utilizan también como covariables en el modelo de ANCOVA. Se aplica una corrección de Bonferroni estableciendo el valor de alfa en 0,025 para tener en cuenta la realización de múltiples comparaciones entre los 3 subgrupos: control,  $CA125 \leq 35$  U/ml,  $CA125 > 35$  U/ml.

### Objetivos secundarios

La diferencia entre las estrategias por lo que respecta a la combinación de muerte o rehospitalización por ICA a los 30 días se presenta gráficamente con el método de Kaplan-Meier y se analiza mediante test de *log rank*. Se calculan los valores de *hazard ratio* (HR) univariados mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox; el criterio principal de censura para el análisis es la finalización del ensayo (censura administrativa a los 30 días). Se utiliza un análisis de regresión de Cox multivariable solo en caso de que haya importantes factores pronósticos o características basales de los pacientes que tengan un desequilibrio significativo entre los 2 grupos de aleatorización. En todos los análisis se tiene en cuenta el posible efecto de agrupación dentro de los centros. Los valores no disponibles se imputan empleando técnicas de imputación múltiple, bajo el supuesto de MCAR (valores completamente perdidos al azar) o MAR (perdidos al azar).

En todos los análisis se considerará estadísticamente significativo un valor de *p* bilateral  $< 0,05$ . Todos los análisis se llevan a cabo con el programa Stata 14.2 (StataCorp.; College Station, Texas, Estados Unidos).

### Estado actual del ensayo

La inclusión de pacientes se inició en abril de 2015. El 2 de noviembre de 2016, se había incluido en el estudio a 142 pacientes (el 83,5% del objetivo).

### DISCUSIÓN

La disfunción renal es un acompañante habitual de la IC, y durante las descompensaciones de ICA su frecuencia es mayor<sup>1-3</sup>. En consecuencia, estos pacientes tienen hospitalizaciones más largas y en general peor pronóstico a corto y largo plazo<sup>4,5</sup>.

Otro factor de complicaciones es que, para un mayor grado de insuficiencia renal, faltan tratamientos con buena base de evidencia y la asistencia actual a los pacientes continúa siendo mayoritariamente empírica<sup>3,17,18</sup>.

La fisiopatología de la disfunción renal en los pacientes con ICA es compleja y multifactorial y no se ha esclarecido por completo<sup>3</sup>. Históricamente, el EFR se ha atribuido a una reducción del gasto cardíaco y la consiguiente hipoperfusión renal<sup>3</sup>. Sin embargo,



algunos datos recientes no han mostrado una correlación de parámetros indirectos que indiquen bajo gasto cardiaco con el EFR en los pacientes con IC<sup>3,9</sup>. De hecho, en un reciente y elegante estudio, Hanberg et al.<sup>20</sup> no observaron asociación alguna entre la reducción del índice cardiaco (determinada mediante cateterismo de la arteria pulmonar) y el grado de disfunción renal en 575 pacientes con IC avanzada (NYHA III o IV y media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo del  $23 \pm 12\%$ ). Asimismo hay datos recientes que resaltan el papel de la congestión renal (presión venosa, intraabdominal e hidrostática de la vena renal) como factor importante en la patogenia del EFR como complicación de una ICA<sup>6-9</sup>. Por ejemplo, Mullens et al.<sup>8</sup> observaron que el aumento de la presión venosa central al ingreso y su persistencia después del tratamiento son los factores más importantes relacionados con el EFR. En un contexto similar, Damman et al.<sup>21</sup> señalaron que, en 30 pacientes con IC congestiva crónica, hubo un aumento de los marcadores de la lesión tubular renal tras la retirada de los diuréticos. Se han confirmado observaciones similares en otros estudios que han resaltado el papel de la congestión venosa como posible factor contribuyente a la fisiopatología de la disfunción renal, en especial en los pacientes con ICA<sup>6-9</sup>.

Actualmente los diuréticos son el tratamiento farmacológico de elección para el control de la congestión de los pacientes con ICA<sup>17,18</sup>. Sin embargo, su uso es en gran parte empírico y se ha asociado tradicionalmente con efectos nocivos importantes, como el EFR<sup>3,17,18,22,23</sup>. Paradójicamente, en algunos subgrupos de pacientes, se ha observado también que los diuréticos se asocian de manera independiente con una mejora de la función renal<sup>3,19,21,23</sup>, observación que, al menos indirectamente, refuerza el papel de la congestión venosa como factor principal en el deterioro del filtrado glomerular en la ICA. Parece que los efectos de los diuréticos en la función renal vienen dados por un delicado equilibrio entre la presión de perfusión renal y la congestión venosa renal<sup>3</sup>. Lamentablemente, no hay consenso respecto a la mejor forma de guiar el tratamiento diurético de estos pacientes<sup>17,18</sup>. Tal vez la falta de evidencia clara basada en ensayos clínicos aleatorizados, además de que no hay un método viable para cuantificar la congestión sistémica, explique que no se disponga de un instrumento clínico para guiar el tratamiento con diuréticos<sup>24,25</sup>. De hecho, los parámetros clínicos corrientes que se utilizan para el diagnóstico y la estratificación pronóstica han resultado poco útiles para cuantificar el grado y la distribución de la sobrecarga de líquidos<sup>24</sup>. Además, conviene mencionar que la concentración de péptidos natriuréticos no ha mostrado correlación alguna con el grado de congestión<sup>24,26</sup>. Así pues, en el contexto de la ICA, existe una necesidad insatisfecha de un instrumento clínico/biológico que refleje la gravedad de la sobrecarga de líquidos y que, a la vez, sea lo bastante sensible para detectar las variaciones inducidas por el tratamiento diurético.

En esta línea de pensamiento, han surgido las determinaciones de CA125 en plasma como posible candidato para guiar el tratamiento reductor<sup>15</sup>. El CA125 es una glucoproteína sintetizada por las células serosas epiteliales que se ha utilizado ampliamente para el seguimiento del tratamiento del cáncer de ovario. Sin embargo, se han descrito también altas concentraciones en plasma en otras enfermedades como la IC, el síndrome nefrótico, la cirrosis hepática o la enfermedad inflamatoria pelviana, entre otras<sup>15</sup>. En el contexto de la IC, varios estudios han indicado que el CA125 muestra una estrecha correlación con los parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos que indican la gravedad de la congestión sistémica o la redistribución hídrica en los órganos<sup>10-15</sup>. Además, hay un aumento de esta glucoproteína en la mayoría de los pacientes hospitalizados por ICA, y se asocia con aumento del riesgo de muerte y reingresos por ICA<sup>10-15</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que este biomarcador es lo suficientemente sensible para realizar el seguimiento del curso clínico del paciente; en consecuencia, se ha evaluado su uso como posible instrumento de

supervisión y guía del tratamiento reductor en la IC<sup>27-31</sup>. De hecho, en un reciente ensayo clínico aleatorizado en 380 pacientes con un evento de ICA reciente, un tratamiento guiado por el CA125, basado principalmente en los cambios de la frecuencia del seguimiento y la intensidad del tratamiento diurético, se asoció con una reducción significativa del riesgo a 1 año de reingresos por ICA, en comparación con la asistencia estándar<sup>16</sup>. En este ensayo, los autores proponen una intensificación de la frecuencia de la supervisión y un aumento de los diuréticos cuando el CA125 está aumentado (CA125 > 35 U/ml), mientras que se sigue una pauta más relajada de visitas ambulatorias y se reduce el tratamiento diurético si el CA es  $\leq 35$  U/ml<sup>16</sup>. En la misma línea, pero en contexto de la ICA, se observa que, en 526 pacientes hospitalizados por ICA, los cambios tempranos de la función renal tras la administración intravenosa de furosemida dependían en gran parte de la función renal y la concentración plasmática de CA125 determinados al ingreso. De hecho, el aumento de las dosis de furosemida se asoció con un incremento de la Cr sérica a las 48 a 72 horas en los pacientes con Cr  $\geq 1,4$  mg/dl al ingreso y CA125 < 35 U/ml<sup>19</sup>. En cambio, el aumento de las dosis de furosemida se asoció con una disminución significativa de la Cr en los pacientes con Cr  $\geq 1,4$  mg/dl y CA125 > 35 U/ml al ingreso. Se observaron resultados similares en los valores de nitrógeno de urea en sangre y la TFG<sup>19</sup>. Además, en 1.389 pacientes ingresados por ICA, nuestro grupo observó que el riesgo de mortalidad asociado con la dosis de diuréticos del asa en el momento del alta era intensa y que había una asociación diferenciada con la concentración plasmática de nitrógeno de urea y CA125<sup>32</sup>. Así, las dosis altas de diurético del asa se asociaron a un aumento del riesgo de muerte durante el seguimiento, en especial en los pacientes con valores de CA125 normales y altas concentraciones de nitrógeno de urea en sangre, mientras que en los pacientes con cifras altas de urea en sangre y CA125, las dosis altas de diuréticos del asa se asociaron con una disminución del riesgo de muerte del 27%<sup>32</sup>.

Otras características, como la amplia disponibilidad, el bajo coste, la forma de determinación estandarizada, la larga semivida y que las determinaciones de CA125 no se afecten de manera sustancial por la edad y la disfunción renal, son ventajas importantes que conviene resaltar<sup>15</sup>.

En resumen, existe un considerable conjunto de evidencia que indica la utilidad de este biomarcador para el seguimiento y la guía del tratamiento diurético de los pacientes con SCR-1. Un ensayo clínico aleatorizado es un paso necesario para evaluar esta hipótesis.

## CONCLUSIONES

No existe evidencia suficiente que respalde el concepto de que, en los pacientes hospitalizados por una ICA, el grado de congestión venosa influya en los cambios tempranos de la función renal inducidos por la administración de diuréticos. Partiendo de estas premisas, se propone que el uso de dosis altas de diuréticos podría ser especialmente beneficioso (por lo que respecta a la mejora de la función renal) para los pacientes con un EFR y un aumento de las concentraciones plasmáticas de CA125 al ingreso. En cambio, las dosis altas de diuréticos podrían asociarse con un mayor deterioro de la función renal en los pacientes con un EFR y CA125 al ingreso dentro de los límites de la normalidad.

## FINANCIACIÓN

Proyecto PI13/01519 en colaboración con la «Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos» (SCREn [red española de investigación clínica]) (PT13/0002/0031). Cofinanciado por el ERDF (Fondo Europeo de Desarrollo Regional). Subvención no

condicionada: «Proyectos de Investigación de Insuficiencia Cardíaca de la Sección de Insuficiencia Cardíaca 2015» de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Subvención no condicionada: «Beca Mutual Médica 2014», Instituto de Salud Carlos III, y cofinanciado por el ERDF (número de subvención PIE15/00013). Red de Investigación Cardiovascular; Programa 7 (RD12/0042/0010).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La insuficiencia renal se produce con frecuencia en la ICA, en la que tiene un efecto adverso en los principales resultados clínicos.
- Algunos datos recientes han resaltado el papel de la congestión renal en la fisiopatología de la disfunción renal de los pacientes con ICA.
- Faltan tratamientos con buena base de evidencia en este contexto, y la intensidad del tratamiento diurético suele basarse en una evaluación subjetiva, en vez de en una guía basada en la evidencia.
- Los valores plasmáticos de CA125 están intensamente correlacionados con los indicadores clínicos, hemodinámicos y ecocardiográficos indirectos de la sobrecarga de líquidos.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se plantea la hipótesis de que el CA125 es un posible candidato para guiar el tratamiento diurético en los pacientes con un SCR-1.
- Las dosis altas de diuréticos podrían ser especialmente beneficiosas (por lo que respecta a la mejora de la función renal) para los pacientes con un EFR y un aumento de las concentraciones plasmáticas de CA125 al ingreso.
- En cambio, las dosis altas de diuréticos podrían asociarse con un mayor deterioro de la función renal en los pacientes con un EFR y CA125 sérico al ingreso dentro de los límites de la normalidad.

## AGRADECIMIENTOS

Amparo Villaescusa, Anna Mollar, Antonio Gabarrón y Paula Lizandra.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.011>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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;13:422–430.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of a performance improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med*. 2007;167:1493–1502.
- Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:426–435.
- Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, et al. Long-term outcomes of Medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;105:1786–1793.
- 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;13:599–608.
- Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:300–306.
- 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;53:582–588.
- 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;53:589–596.
- Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol*. 2011;34:113–116.
- Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumor marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1752–1763.
- Monteiro S, Franco F, Costa S, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2010;140:115–118.
- D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1805–1811.
- Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:199–203.
- Núñez J, Núñez E, Consuegra L, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93:716–721.
- Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19:575–584.
- Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate Antigen 125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail*. 2016;4:833–843.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803–869.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Núñez J, Llàcer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 and creatinine on admission for prediction of renal function response following loop diuretic administration in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;174:516–523.
- Hanberg JS, Sury K, Wilson P, et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2199–2208.
- Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2233–2241.
- Leto L, Aspromonte N, Feola M. Efficacy and safety of loop diuretic therapy in acute decompensated heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev*. 2014;19:237–246.
- Gottlieb SS. Diuretics: are our ideas based on knowledge? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2242–2243.
- Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:423–433.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797–805.
- Bonfils PK, Damgaard M, Taskiran M, Goetze JP, Norsk P, Gadsbøll N. Impact of diuretic treatment and sodium intake on plasma volume in patients with compensated systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:995–1001.
- Miñana Escrivá G, Núñez J, Sanchis J, et al. Carbohydrate antigen 125 serial measurements after an admission for acute heart failure and risk of early readmission. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:479–486.
- Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. CA125 and BNP serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:21–28.
- Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*. 1999;45:1695–1707.
- Husser O, Núñez J, Núñez E, et al. Tumor marker carbohydrate antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:487–496.
- Núñez J, Núñez E, Bayés-Genís A, et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872616649757>.
- Núñez J, Núñez E, Miñana G, et al. Differential mortality association of loop diuretic dosage according to blood urea nitrogen and carbohydrate antigen 125 following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:974–984.