

Predictores de mortalidad intrahospitalaria y hospitalización prolongada en la insuficiencia cardíaca: resultados preliminares del registro nacional de insuficiencia cardíaca. Grupo ICARO

Pablo Castro G, Hugo Verdejo P, José Luis Vukasovic R, Eduardo Garcés, EU Ilse González D, en representación del grupo ICARO (Insuficiencia Cardíaca: Registro y Organización).

Predictors of hospital death and prolonged hospitalization in patients with cardiac failure in Chilean hospitals

Background: Heart failure (HF) is one of the most common causes for hospital admission. **Aim:** To evaluate clinical predictors of mortality and prolonged hospital stay among patients admitted for HF in Chilean hospitals. **Patients and Methods:** Prospective registry of 14 centers. Patients admitted for HF in functional class III and IV were included. Epidemiological, clinical data, functional class, decompensation cause, electrocardiogram, echocardiogram, treatment and evolution were registered. The endpoint was hospital death and hospital stay greater than 10 days. **Results:** Data from 646 patients (mean age 69±13 years, 56% men) was collected. The main etiologies of HF were hypertensive in 29.6%, ischemic in 27.1% and valvular in 20%. Mean hospital stay was 10±9 days and mortality was 5.6%. Independent predictors of death and prolonged hospital stay were serum sodium <130 mEq/L at admission (odds ratio (OR) 2.6, confidence interval (CI)= 1.2-5.9), serum albumin <3 g/dL (OR 3.2, CI= 1.42-7.2) and a history of hypertension (OR 1.98, CI=1.1-3.85). The model predicted correctly the occurrence of the endpoint in 67% of cases. **Conclusions:** In patients admitted for worsening HF, low serum sodium, decreased serum albumin on admission and a history of hypertension increase the risk for in-hospital death and prolonged hospital stay (Rev Méd Chile 2006; 134: 1083-91). **(Key words:** Fatal outcome; Heart failure, congestive; Hospital mortality; Hyponatremia)

Recibido el 14 de noviembre, 2005. Aceptado el 30 marzo, 2006.
Departamento Estudios Multicéntricos, Sociedad Chilena de Cardiología.

Correspondencia a: Dr. Pablo Castro. Departamento Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 347, Santiago, Chile. E mail: pcastro@med.puc.cl

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las causas más frecuentes de internación en servicios de cardiología, clínica médica y cuidados intensivos. En la IC crónica se han identificado diversos factores pronósticos en la evolución a largo plazo. Sin embargo, la información que existe en relación a la estratificación de riesgo en pacientes hospitalizados por IC es escasa. En Chile, se publicaron recientemente los resultados del registro nacional de IC⁸. El registro se remitió a pacientes hospitalizados en los cuales el motivo principal de ingreso fue IC. En los 372 pacientes incluidos en la publicación, la falta de adherencia al tratamiento, las infecciones y la fibrilación auricular fueron las causas de descompensación más frecuente. En este grupo, la mortalidad intrahospitalaria fue de 4,5% y la duración de la hospitalización alrededor de 10 días.

La mortalidad durante la hospitalización en distintos registros varía entre 3 y 23%⁹⁻¹⁷. Estas variaciones se explican por diferencias en las características de la población considerada, la prevalencia de formas graves y la calidad del cuidado brindado. En estos registros son predictores de internación prolongada la fibrilación auricular, la insuficiencia renal y la hiponatremia; se desconoce los factores predictores de mortalidad y hospitalización prolongada en la población chilena. La determinación de éstos podría ayudar a identificar una población de mayor riesgo y a optimizar los recursos.

El objetivo del presente estudio es analizar los factores pronósticos de mortalidad intrahospitalaria y hospitalización prolongada en pacientes con IC ingresados a hospitales chilenos.

PACIENTES Y MÉTODO

Desde enero de 2002 hasta agosto de 2005, en 14 centros chilenos, se recolectó información prospectiva y consecutiva de 646 pacientes hospitalizados por IC en capacidad funcional (CF) III o IV. Los criterios diagnósticos fueron: síntomas de IC y evidencias de disfunción cardíaca objetivada en el ecocardiograma o la radiografía de tórax; en casos dudosos, se consideró la respuesta al tratamiento dirigido a la IC⁸. Se excluyeron todos los pacientes en los cuales el motivo principal de

hospitalización no fue la IC y aquellos pacientes que, estando previamente asintomáticos y sin antecedente de IC previa, presentaron IC o shock cardiogénico secundario a un cuadro coronario agudo. En una ficha especialmente diseñada se registró: características demográficas, co-morbilidades, antecedentes de hospitalizaciones previas por IC, etiología de la cardiopatía de base, factores de descompensación de la hospitalización actual, hallazgos del electrocardiograma y ecocardiograma, incluida la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI). Se consignó el tratamiento al ingreso, alta y evolución intrahospitalaria. Las fichas de los centros correspondientes fueron enviadas a la Sociedad Chilena de Cardiología donde se auditaron, previo ingreso a base de datos.

Estadística. Se definió un punto final clínico compuesto de mortalidad intrahospitalaria y hospitalización prolongada (más de 10 días). Las características basales de la población fueron descritas como media \pm desviación estándar para variables continuas y como porcentaje (frecuencia) para variables categóricas. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas mediante T Student para muestras independientes (para las variables continuas) y Chi cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondía, para las variables categóricas, con un límite de 0,05, *two-tailed* para significancia estadística. Las variables que presentaban asociación significativa con el punto final clínico compuesto en el análisis univariado, fueron incorporadas a un modelo escalonado de regresión logística para la identificación de predictores independientes, que incorporó una muestra aleatoria de 70% de la población para la elaboración de dicho modelo (cohorte de derivación); los resultados se expresaron en términos de *odds ratio* (IC 95%). El 30% restante de la población fue utilizado para validación. Se empleó el test de Hosmer y Lemeshow para evaluar la significancia del modelo final, considerando significativo un $p > 0,05$. La probabilidad predicha por el modelo final permitió la elaboración de una curva ROC; el área bajo la curva fue estimada en forma no-paramétrica, con un IC 95%. Se consideró estadísticamente significativa un $p < 0,05$ para la significancia asintótica de la curva ROC.

RESULTADOS

Los pacientes fueron en su mayoría de sexo masculino: 56,3% (364). Las edades fluctuaron entre 16 y 96 años, media 69±13 años. Las principales etiologías fueron hipertensiva (29,6%), isquémica (27,1%) y valvular (20%). El 72% (467) de los pacientes tenía el diagnóstico de hipertensión al ingreso; 32,2% (208) eran diabéticos y 24,8% (160) con antecedente de infarto. Las características clínicas de las cohortes de derivación y validación se detallan en las Tablas 1 y 2.

La hospitalización promedio fue de 10±9 días, rango 1-87. La mortalidad intrahospitalaria fue de 5,6%. Se identificaron las variables predictoras de mortalidad u hospitalización mediante análisis univariado (Tabla 3).

Para las variables continuas se utilizó el primer cuartil como categoría de referencia. Aquellas que alcanzaron significancia estadística fueron categorizadas e integradas en un modelo

de regresión logística escalonada, que incluyó natremia <130 mEq/L al ingreso (OR =2,6, IC 95% =1,2-5,9, p =0,01), albúmina <3 mg/dL (OR =3,2, IC 95% =1,42-7,2, p =0,01) y antecedente de hipertensión arterial (OR= 1,98, IC 95% =1,1-3,85, p =0,01). Las variables edad, ácido úrico plasmático, hematocrito y presión arterial diastólica (PAD) al momento del ingreso, que resultaron significativas en el análisis univariado, no alcanzaron significancia como predictores independientes (Figura 1). El modelo resultante predijo correctamente la ocurrencia del punto final clínico compuesto en 66,5% de los casos en la cohorte de validación, y mostró una adecuada correlación con el comportamiento actual de los datos (Hosmer y Lemeshow p =0,889). Los valores predichos por el modelo se utilizaron para confeccionar una curva ROC; AUC 0,686, IC 95% 0,626-0,747, significancia asintótica p <0,001 (Figura 2), lo que ratifica su utilidad para predecir la ocurrencia del punto final clínico compuesto.

Tabla 1. Características clínicas de las cohortes de derivación y validación

	Cohorte de derivación	Cohorte de validación
n	408	196
Edad, media (DS), años	69,5 (13,1)	68,2 (13,7)
Sexo femenino, n (%)	178 (43,6)	90 (45,9)
Etiología, n (%)		
Hipertensiva	136 (33,3)	51 (26,2)
Isquémica	108 (26,5)	57 (29,2)
Valvular	80 (19,6)	36 (18,5)
Idiopática	22 (5,4)	17 (8,7)
Otras	62 (15,2)	34 (17,4)
Capacidad funcional NYHA, n (%)		
III	248 (60,8)	126 (64,3)
IV	160 (39,2)	70 (35,7)
Condiciones comórbidas, n (%)		
IAM previo	93 (22,8)	55 (28,1)
Fibrilación auricular	75 (18,4)	30 (15,3)
Diabetes mellitus	120 (29,4)	76 (39)
Hipertensión	295 (72,3)	144 (73,5)
EPOC	40 (9,8)	16 (8,2)
Enf. vascular periférica	22 (5,4)	10 (5,1)
AVE	38 (9,3)	14 (7,1)
Alcoholismo	52 (12,7)	13 (6,6)
Tabaquismo	127 (31,3)	40 (20,4)

Tabla 2. Características clínicas al ingreso en las cohortes de derivación y validación

	Cohorte de derivación	Cohorte de validación
Número de pacientes	408	196
Signos vitales, media (DS)		
PAS, mmHg	134 (30,4)	139 (34,2)
PAD, mmHg	80 (19,5)	82 (21,9)
FC, lt/min	91 (23,9)	92 (26,2)
Valores plasmáticos, media (DS)		
Hematocrito, %	38,3 (6,8)	38,7 (6,1)
Sodio, mEq/L	137 (5,0)	137 (3,9)
Potasio, mEq/L	4,3 (0,8)	4,3 (0,7)
Albúmina, g/dL	3,6 (0,6)	3,6 (0,6)
Ac. úrico, mg/dL	7,9 (2,8)	7,4 (2,6)
Creatinina, mg/dL	1,5 (0,9)	1,5 (0,8)
Ecocardiograma*, media (DS)		
FEVI, %	37,7 (16)	39,1 (17)
Diámetro diastólico VI, mm	60,4 (11,2)	60 (11,2)
QRS, ms	101 (34,2)	103 (32,7)
Terapia al ingreso, n (%)		
IECA	186 (45,7)	79 (40,3)
ARA II	24 (5,9)	13 (6,6)
Betabloqueo	75 (18,3)	44 (22,4)
Diuréticos	233 (51,7)	104 (53,1)
Espironolactona	75 (18,4)	42 (21,4)
Hidralazina	27 (6,6)	14 (7,1)
Nitratos	97 (23,8)	37 (18,9)
Digoxina	73 (17,9)	26 (13,3)

PAS= Presión arterial sistólica. PAD= Presión arterial diastólica. FC= frecuencia cardíaca. IECA= inhibidores enzima convertidora de angiotensina. ARA II= Antagonistas receptor angiotensina II. FEVI= Fracción de eyección ventrículo izquierdo. *Datos ecocardiográficos disponibles para 354 pacientes (55%).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo del estudio fue que la presencia de hipoalbuminemia e hiponatremia al momento del ingreso, junto al antecedente de hipertensión arterial, son predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria y hospitalización prolongada. La evaluación sistemática de estos parámetros en pacientes hospitalizados por IC permitiría identificar una población de mayor riesgo.

La mortalidad comunicada en distintos registros de IC fluctúa entre 3,5 y 20% con alta variabilidad, dependiendo de las características de los pacientes incluidos y del centro¹⁸. En nuestra

población, la mortalidad intrahospitalaria fue más bien baja, pero concordante con los registros más recientes¹⁸. La mortalidad observada asociada junto al tamaño de la muestra dificultó la identificación de predictores independientes de mortalidad. Por este motivo se definió un punto final combinado, que considera además la duración de la hospitalización, lo que ha sido utilizado por numerosos estudios como un marcador de severidad de la IC. En estos trabajos se ha comunicado estadías promedio entre 4 y 8 días^{19,20} con valores de hasta 11 ó 12 días^{21,22}. En estos registros son predictores de internación prolongada la fibrilación auricular, la insuficiencia renal, la hiponatremia²³ y la presencia de comorbilidades²⁴.

Tabla 3. Predictores univariados de mortalidad y hospitalización prolongada en la cohorte de derivación

	Cuartiles (p25-p75)	OR (95%IC)	p
Edad	61-78	0,97 (0,95-0,99)	0,03
Valores plasmáticos			
Hematocrito <30%	31-43	1,64 (0,82-3,27)	0,01
Sodio <130 mEq/L	132-140	2,2 (1,24-3,87)	0,01
Potasio <3,5 mEq/L	3,6-5,2	1,04 (0,65-1,68)	0,89
Albúmina <3 g/dL	3,2-4,4	3,39 (1,56-7,39)	0,01
Ac. úrico >7 mg/dL	6,8-9,0	1,15 (1,01-1,30)	0,03
Creatinina >2 mg/dL	1,02-2,01	1,13 (0,77-1,66)	0,52
Capacidad funcional NYHA IV		1,40 (0,78-2,50)	0,25
Signos vitales			
PAS*	112-155	0,99 (0,98-1,00)	0,38
PAD*	68-93	0,69 (0,47-1,01)	0,05
QRS, ms*	80-120	1,01 (0,99-1,01)	0,27
Ecocardiografía			
FEVI, %*	25-47	1,01 (0,99-1,02)	0,38
Diámetro diastólico VI, mm*	52-68	0,99 (0,97-1,02)	0,53
Condiciones comórbidas			
IAM previo		1,13 (0,77-1,65)	0,54
Diabetes mellitus		0,87 (0,61-1,22)	0,41
Hipertensión		1,63 (1,13-2,33)	0,01
EPOC		0,87 (0,50-1,52)	0,64

PAS= Presión arterial sistólica. PAD= Presión arterial diastólica. FEVI= Fracción de eyección ventrículo izquierdo. IAM= Infarto agudo miocárdio. EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Análisis univariado con contraste de último vs primer cuartil.

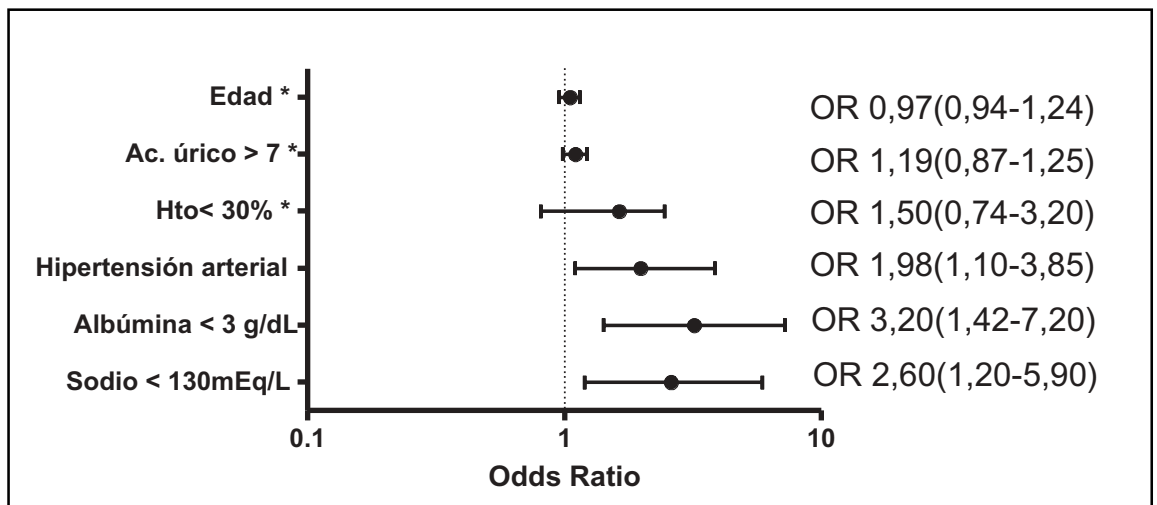
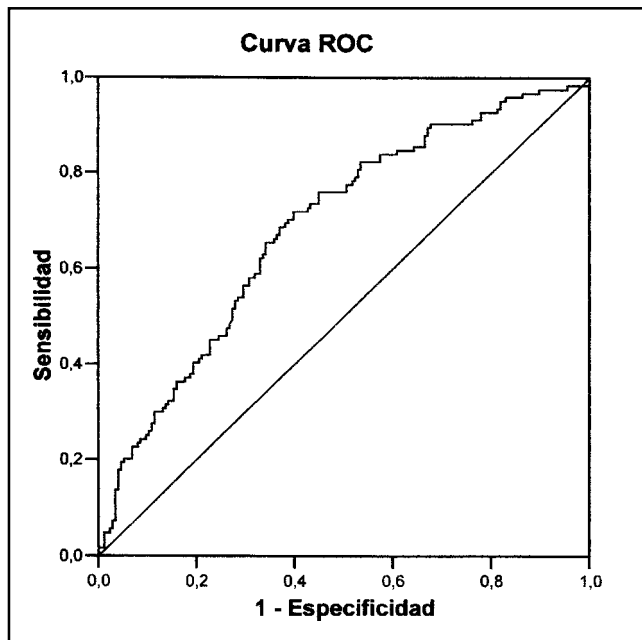


Figura 1. Predictores multivariados de mortalidad y hospitalización prolongada (*NS).

Figura 2. Curva ROC para modelo multivariado de predictores de muerte y hospitalización prolongada.



En nuestro estudio, el análisis univariado mostró que los factores relacionados con un mayor riesgo de muerte y hospitalización prolongada fueron una mayor edad, PAD baja, el antecedente de hipertensión arterial (HTA) y hallazgos de laboratorio determinados al ingreso como hiponatremia, hipoalbuminemia, hematocrito menor a 30% y elevación del ácido úrico. Sin embargo, en el análisis multivariado la edad, PAD, hematocrito y ácido úrico no persistieron como significativos. La elaboración de un modelo, incluyendo los tres predictores independientes (sodio plasmático, albúmina y antecedente de HTA) permitió identificar correctamente la ocurrencia del punto final combinado en 67% de los pacientes de la muestra de validación.

La hiponatremia ha sido reconocida como un predictor de mayor mortalidad y hospitalización prolongada²⁵⁻²⁸. La causa de esta asociación se relaciona con refractariedad y estimulación neurohormonal más intensa²⁹⁻³⁵.

La hiponatremia ha sido correlacionada con ectopia ventricular³⁶, mayor muerte súbita³⁷ y mortalidad intrahospitalaria^{38,39}. Nuestros hallazgos son compatibles con un estudio reciente, en que el sodio plasmático al ingreso fue un predictor independiente de días de hospitalización por causa cardiovascular y mortalidad a 60 días⁴⁰.

En los pacientes con IC avanzada, elevaciones de citoquinas, particularmente el factor de necrosis tumoral, se ha asociado a caquexia cardiaca. El valor de la albuminemia como predictor de riesgo no ha sido explorado en la IC y pudiese indicar un grado de compromiso nutricional incipiente, previo al compromiso de los parámetros antropométricos, siendo un posible marcador de un estado hipercatabólico o comorbilidad⁴¹.

La edad de los pacientes, etiología de la IC, la fracción de eyección VI y el deterioro de la función renal no fueron predictores de eventos en nuestros pacientes. En general, en las enfermedades cardiovasculares existe una fuerte asociación entre edad y mortalidad. La ausencia de valor pronóstico independiente de la edad, en nuestro registro, puede estar dado por el tamaño de la muestra analizada y la baja mortalidad en el período de observación. Esto pudiese ser diferente en un seguimiento más prolongado. A diferencia de otros estudios, el deterioro de la función renal no fue un predictor independiente de morbimortalidad. Esto se puede explicar parcialmente por la baja prevalencia de insuficiencia renal significativa al ingreso de los pacientes, el breve periodo de seguimiento y baja morbimortalidad de la muestra.

La relación entre el antecedente de HTA y eventos, sin clara explicación, podría reflejar una prescripción subóptima de terapia en esta pobla-

ción de conocido mayor riesgo. Consideramos que este punto deberá ser evaluado y confirmado en un seguimiento a más largo plazo.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen dificultades en la clasificación de la cardiopatía de base y ausencia de determinación de fracción de eyección en todos los pacientes. Este último hecho podría explicar el no encontrar asociación entre FEVI disminuida y morbimortalidad. Además, debido al corto periodo de observación y la baja mortalidad observada, se debió recurrir a un punto final combinado para la elaboración del modelo; con un registro que incluya mayor número de pacientes y eventos se podrá evaluar la consistencia de los resultados con miras a

establecer un *score* de riesgo. Otro punto a considerar es la terapia de ingreso de estos pacientes, la que se encuentra por debajo de los estándares actuales de tratamiento, lo que limita la aplicación de los resultados a pacientes con terapia optimizada.

En conclusión, en pacientes con IC, la presencia de niveles disminuidos de sodio, albúmina plasmática y el antecedente de HTA son predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria y hospitalización prolongada. La identificación al ingreso de estos pacientes pudiese tener implicancias terapéuticas y ayudar a seleccionar a pacientes que requerirían hospitalizaciones más cortas y de menor complejidad.

REFERENCIAS

1. AARONSON KD, SCHWARTZ JS, CHEN TM, WONG KL, GOIN JE, MANZINI DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
2. ADAMS KF, DUNLAP SH, SUETA CA, CLARKE SW, PATTERSON JH, BLAUWET MB ET AL. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781-8.
3. HO KL, ANDERSON KM, KANNEL WB, GROSSMAN W, LEVY D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
4. FELKER GM, THOMPSON RE, HARE JM, HRUBAN RH, CLEMETSON DE, HOWARD DL. Underlying cause and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-84.
5. BART BA, SHAW LK, MCCANTS CB, FORTIN DF, LEE KL, CALIFF RM ET AL. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1002-8.
6. COHN JN, LEVINE TB, OLIVARI MT, GARBERG V, LURA D, FRANCIS GS. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
7. LIKOFF MJ, CHANDLER SL, KAY HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-8.
8. CASTRO P, VUKASOVIC JL, GARCÉS E, SEPÚLVEDA L, FERRADA M, ALVARADO S. Insuficiencia cardíaca en hospitales chilenos: resultados del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 655-62.
9. BAZZINO O, TAJER C. Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. Insuficiencia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 1993; 61 (Supl I): 9-15.
10. AMARILLA GA, CARBALLIDO R, TACCHI CD, FARIAS E, PERNA E, CIMBARO C ET AL. Insuficiencia cardíaca en la República Argentina. Variables relacionadas con mortalidad intrahospitalaria. Resultados preliminares del protocolo CONAREC VI. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 53-62.
11. KHAND AU, GEMMELL I, RANKIN AC, CLELAND JG. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J* 2001; 22: 153-64.
12. ALBANESE MC, PLEWKA M, GREGORI D, FRESCO C, AVON G, CALIANDRO D ET AL. Use of medical resources and quality of life of patients with chronic heart failure: a prospective survey in a large Italian community hospital. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 411-7.
13. RAMOS POLLEDO V, PITA FERNÁNDEZ S, DE LA IGLESIA MARTÍNEZ F, PELLICER VÁZQUEZ C, NICOLÁS MIGUEL R, DIZ-LOIS MARTÍNEZ F ET AL. Etiology, clinical features, precipitating factors, type of ventricular dysfunction, length of stay and mortality of 305 patients admitted to hospital because of heart failure. *Ann Intern Med* 2000; 17: 19-24.

14. GRIGIONI F, CARINCI V, FAVERO L, BACCHI L, MAGNANI G, POTENA L ET AL. Hospitalization for congestive heart failure: Is it still a cardiology business? *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 99-104.
15. NI H, NAUMAN DJ, HERSHBERGER RE. Analysis of trends in hospitalizations for heart failure. *J Card Fail* 1999; 5: 79-84.
16. PHILBIN EF, ROGERS VA, SHEESLEY KA, LYNCH LJ, ANDREOU C, ROCCO TA JR. The relationship between hospital length of stay and rate of death in heart failure. *Heart Lung* 1997; 26: 177-86.
17. SENNI M, DE MARÍA R, GREGORI D, GONZINI L, GORINI M, CACCIATORE G ET AL. Temporal trends in survival and hospitalizations in outpatients with chronic systolic heart failure in 1995 and 1999. *J Card Fail* 2005; 11: 270-8.
18. ABRAHAM WT, ADAMS KF, FONAROW GC, COSTANZO MR, BERKOWITZ RL, LE JEMTEL ET AL. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64.
19. NI H, NAUMAN DJ, HERSHBERGER RE. Analysis of trends in hospitalizations for heart failure. *J Card Fail* 1999; 5: 79-84.
20. PHILBIN EF, ROERDEN JB. Longer hospital length of stay is not related to better clinical outcomes in congestive heart failure. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1285-91.
21. FELDMAN DE, THIVIERGE C, GUERARD L, DERY V, KAPETANAKIS C, LAVOIER G ET AL. Changing trends in mortality and admissions to hospital for elderly patients with congestive heart failure in Montreal. *CMAJ* 2001; 165: 1033-6.
22. GRIGIONI F, CARINCI V, FAVERO L, BACCHI REGGIANI L, MAGNANI G, POTENA L. Hospitalization for congestive heart failure: Is it still a cardiology business? *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 99-104.
23. KRUMHOLZ HM, CHEN YT, BRADFORD WD, CERESE J. Variations in and correlates of length of stay in academic hospitals among patients with heart failure resulting from systolic dysfunction. *Am J Manag Care* 1999; 5: 715-23.
24. THIERER J, IGLESIAS D, FERRANTE D, MARINO J, DIEZ M, ROLONG B ET AL. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca. Factores responsables, evolución hospitalaria y predictores de mortalidad. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 4 261-272.
25. PACKER M, LEE WH, KESSLER PD. Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1986; 74: 766-74.
26. KEARNEY MT, FOX KA, LEE AJ, PRESCOTT RJ, SHAH AM, BATIN PD. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1801-8.
27. LEE DS, AUSTIN PC, ROULEAU JL, LIU PP, NAIMARK D, TU JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-7.
28. KEARNEY MT, MARBER M. Trends in incidence and prognosis of heart failure; You always pass failure on the way to success. *Eur Heart J* 2004; 25: 283-4.
29. DZAU VJ, PACKER M, LILLY LS, SWARTZ SL, HOLLENBERG NK, WILLIAMS GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310: 347-52.
30. LILLY LS, DZAU VJ, WILLIAMS GH, RYDSTEDT L, HOLLENBERG NK. Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohormonal activation and responses to orthostasis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984; 59: 924-30.
31. DZAU VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987; 31: 1402-15.
32. DZAU VJ, COLUCCI WS, HOLLENBERG NK, WILLIAMS GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-51.
33. CHIDSEY CA, BRAUNWALD E, MORROW AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* 1965; 39: 442-51.
34. LEVINE TB, FRANCIOSA JA, VROBEL T, COHN JN. Hyponatremia as a marker for high renin heart failure. *Br Heart J* 1982; 47: 161-6.
35. PULIGNANO G, DEL SINDACO D, TAVAZZI L, LUCCI D, GORINI M, LEGGIO F ET AL. IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002; 143: 45-55.
36. DARGIE HJ, CLELAND JG, LECKIE BJ, INGLIS CG, EAST BW, FORD I. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75(suppl IV): 98-107.

37. SAXON LA, STEVENSON WG, MIDDLEKAUFF HR, FONAROW G, WOO M, MOSER D ET AL. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 62-5.
38. CHIN MH, GOLDMAN L. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1814-20.
39. LEE DS, AUSTIN PC, ROULEAU JL, LIU PP, NAIMARK D, TU JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-7.
40. KLEIN L, O'CONNOR C, LEIMBERGER J, GATTIS-STOUGH W, PIÑA I, FELKER G ET AL. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure. Results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF) Study. *Circulation* 2005; 111: 2454-60.
41. PASINI E, OPASICH C, PASTORIS O, AQUILANI R. Inadequate nutritional intake for daily life activity of clinically stable patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93(suppl): 41A-43.

Lista de centros e investigadores participantes grupo ICARO:

Clínica Las Condes: Dr. Ronald Kauffmann; Hospital Regional La Serena: Dr. Carlos Echeverría, EU Alejandra Montes; Hospital Regional de Talca: Drs. Enrique Mercadal, Claudio Pacheco; Hospital Regional de Valdivia: Drs. Eduardo Garcés, Germán Eggers, EU Pilar Muñoz; Hospital Base Puerto Montt: Dr. Jaime Venegas; Hospital Clínico Universidad Católica: Dr. Pablo Castro, EU Marcela Marchant; Hospital Clínico Universidad de Chile: Dr. Luis Sepúlveda; Hospital del Salvador: Drs. José Luis Vukasovic, Víctor Rossel; Hospital San Juan de Dios: Dr. Juan Ramón Soto; Hospital Barros Luco: Drs. Crisólogo Venegas, Patricio Yovaniniz; Hospital Naval de Viña del Mar: Dr. Fernando Cárdenas; Hospital Regional de Antofagasta: Dr. Manuel Saavedra; Hospital Regional de Temuco: Dr. Fernando Lanás; Hospital Regional Punta Arenas: Dr. Guillermo Araneda.

Agradecimientos a Laboratorio Roche por la colaboración en la confección de fichas de registro y cooperación a la Sociedad Chilena de Cardiología para la organización del grupo ICARO.