

# SÍNDROME CARDIORENAL

Dr. Abdías Hurtado Aréstegui\*

El término “cardiorenal” ha sido utilizado en la literatura médica para describir la conexión hemodinámica y neurohormonal que existe entre el corazón y riñón (1). Históricamente fue Richard Bright quien describió que “los pacientes que morían con riñones contraídos, a menudo tenían un pulso fuerte e hipertrofia cardíaca”. En 1898 Robert Tigerstedt, basado en esta observación plantea la siguiente hipótesis: “en vista de la íntima conexión entre algunas enfermedades renales y cardíacas, hasta este momento, no se ha investigado la influencia en la circulación de una sustancia proveniente del riñón”, demostrando en conejos el efecto del aumento de la presión arterial producido por un extracto de riñón, denominando a esta sustancia renina (2). Estudios posteriores permitieron descubrir en forma simultánea en Argentina y Estados Unidos, la secreción renal de un agente presor, producido por acción enzimática de la renina, que fue llamado angiotensina (3).

En la actualidad se conoce que el corazón y el riñón realizan un trabajo sincrónico para mantener la presión arterial y el volumen plasmático; este trabajo es modulado a través de la activación del sistema renina angiotensina (SRA) aldosterona, péptidos natriureticos y vasopresina (4-6). Investigaciones más recientes han demostrado que además de la actividad sistémica del SRA, existe una actividad tisular de este sistema en cerebro, corazón, vasos periféricos y riñón, a la que se denomina autocrina, paracrina o intracrina, según la acción ocurra sobre el receptor de la misma célula, en células adyacentes o dentro de la misma célula respectivamente (7-9). Si una enfermedad daña al corazón o al riñón, se inducirá una activación excesiva e inapropiada de todas estas sustancias, tanto a nivel sistémico como a nivel local, lo que determinará tanto la progresión de la enfermedad, como la inducción de daño en el otro órgano (10,11).

(\*): Servicio de Nefrología Hospital Nacional Arzobispo Loayza Universidad Peruana Cayetano Heredia

En años recientes, el “síndrome cardiorenal” (SCR), ha sido definido de las siguientes maneras: la coexistencia de insuficiencia cardíaca (IC) severa y disfunción renal (10); la elevación de la creatinina (0.3 mg/dl) en paciente con enfermedad cardíaca (12); un estado en el que la terapia para aliviar los síntomas de la IC está limitada por un empeoramiento de la función renal (13). Sin embargo estas definiciones no consideran la naturaleza bidireccional de las relaciones entre corazón y riñón, por lo que un grupo de expertos ha sugerido la siguiente definición general: “El SCR es un desorden fisiopatológico del corazón y del riñón, en el que, la disfunción aguda o crónica de un órgano induce la disfunción del otro”; en forma más específica se denominará SCR si el daño se inició en el corazón y síndrome renocardiaco si el daño se inició en el riñón (14,15), Gráfico 1.

## Síndrome cardiorenal agudo, Tipo I

Se define como, el deterioro agudo de la función cardíaca que conduce a injuria renal aguda. La insuficiencia cardíaca descompensada aguda es un problema que está aumentando en frecuencia y se asocia a elevada morbilidad y mortalidad (16). Se presenta en pacientes con IC crónica y/o en presencia de isquemia o arritmia cardíaca; en este contexto, el paciente desarrolla una pérdida brusca de la función renal, a la que actualmente se denomina “injuria renal aguda” (IRA), la introducción de la clasificación RIFLE (17) y su posterior modificación permite definir operativamente la IRA como, la elevación de creatinina  $\geq 0.3$  mg/dl y/o elevación en un 50% del basal, en un periodo de 48 horas (18). La incidencia del SCR agudo varía de acuerdo a la definición de IRA, si se utiliza la definición antes mencionada, la incidencia varía entre el 20 a 30%, la presentación clínica del SCR, ocurre en la mayoría de pacientes en los primeros días de hospitalización (19).

Los mecanismos fisiopatológicos que generan la IRA en pacientes con IC aguda no son del todo conocidos y se ha sugerido los siguientes: la hipoperfusión ocasionada

Grafico 1: Tipos de síndrome cardiorenal

	AGUDO	CRONICO
INSUFICIENCIA CARDIACA	SÍNDROME CARDIORENAL TIPO I	SÍNDROME CARDIORENAL TIPO II
INSUFICIENCIA RENAL	SÍNDROME RENOCARDIACO TIPO III	SÍNDROME RENOCARDIACO TIPO IV

por la disminución del gasto cardiaco produce una elevación de creatinina, pero sin daño estructural en el riñón denominado “azoemia prerenal”, la que puede progresar a IRA establecida si no se trata al paciente; sin embargo este mecanismo ha sido cuestionado, debido a que el flujo renal está preservado aun cuando el índice cardiaco alcance valores de 1.5 L/m<sup>2</sup> (20); por otro lado se conoce que el uso de diuréticos en pacientes con IC (que puede agravar la hipoperfusión), disminuye la precarga y mejora el gasto cardiaco. Otro mecanismo que puede estar involucrado en el desarrollo de IRA, es la presión venosa elevada que ocasiona congestión y reduce la perfusión renal (21); también se ha sugerido que la mayor cantidad de sodio que llega a la mácula densa inducida por el uso de diuréticos produce una

elevación de los niveles de adenosina, la que tiene un potente efecto vasoconstrictor a nivel de la arteriola aferente (balance túbulo glomerular), disminuyendo la función renal y estimulando la retención de sodio del riñón (22,23).

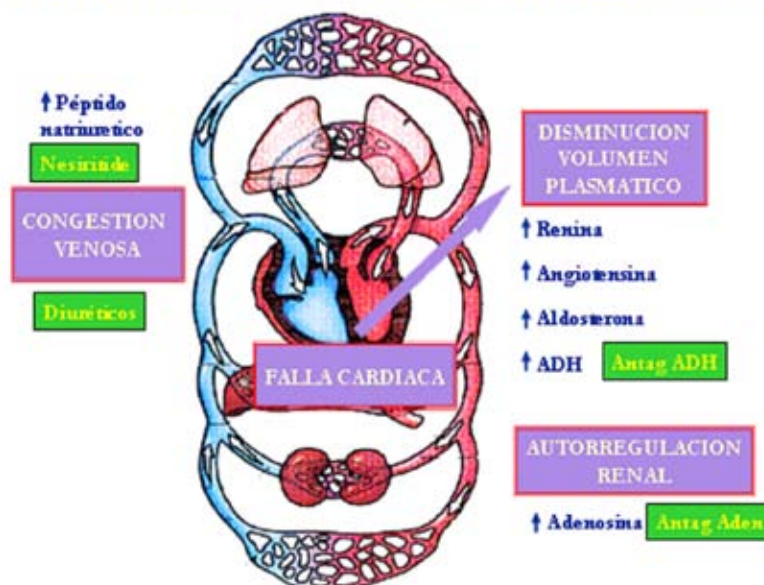
Debido a que el SCR agudo es de mal pronóstico, se ha elaborado un puntaje que permite predecir el riesgo de desarrollar IRA, en el que se considera: Historia de IC y/o diabetes, presión arterial sistólica y nivel de creatinina (24); en pacientes con riesgo elevado se deberá evitar el uso de agentes nefrotóxicos y la deshidratación.

El tratamiento del SCR agudo esta basado en optimizar la terapia para la IC, evaluando el estado hemodinámico del paciente a través de medición de la presión arterial, presión venosa y/o presión capilar en cuña y del gasto cardiaco, lo que permitirá tomar la decisión mas adecuada en cuanto al uso de diuréticos, vasodilatadores, inotropos y otras opciones terapéuticas (16,25). Los diuréticos son la base del tratamiento de la IC descompensada, debido a que mejoran rápidamente los síntomas asociados a la sobrecarga de volumen (26), además la disminución de la precarga mejorara el gasto cardiaco y con ello la función renal. En estos pacientes la infusión continua del diurético comparada con bolos horarios, puede generar una mayor diuresis y menos efectos adversos, sin embargo no modifica la mortalidad (27).

Se han propuesto una serie de terapias dirigidas a mejorar tanto la función cardiaca como la renal en pacientes con SCR, Gráfico 2:

a) Dopamina en dosis renal (2 a 4 ug/k/min), que puede mejorar el flujo renal, la diuresis, aumentar la

GRAFICO 2: SINDROME CARDIORENAL AGUDO TRATAMIENTO



excreción de sodio e incrementar el gasto cardiaco. Sin embargo diversos estudios han demostrado que no previene el desarrollo de IRA, la necesidad de diálisis, ni la mortalidad, por lo que no se justifica su uso en prevención de IRA (28).

b) Los péptidos natriuréticos: son proteínas secretadas por la células cardiacas, que protegen al organismo de la retención de sal y agua, debido a su acción vasodilatadora que reduce la presión de llenado cardiaco y mejora en forma indirecta el gasto cardiaco, no tienen efecto inotropico, son antagonistas naturales del sistema renina angiotensina y promueve la natriuresis y la diuresis (29). La medición del péptido natriurético cerebral (PNC) ha demostrado ser útil para el diagnóstico de la IC en pacientes con disnea (30) y el PNC sintético (Nesiritide) ha sido usado en pacientes con IC, disminuyendo los síntomas y mejorando el estado clínico, habiendo sido aprobado para el manejo de IC aguda (31,32). Sin embargo un análisis de diversos estudios ha demostrado un efecto negativo de Nesiritide sobre la función renal (33) y un incremento en la mortalidad a mediano plazo (34). Por lo que hasta no tener un estudio definitivo que pruebe la eficacia y seguridad de Nesiritide, la infusión de esta droga no esta recomendada (16).

c) Antagonistas de Vasopresina: La vasopresina conocida también como hormona antidiurética, es producida en el hipotálamo y liberada de la hipófisis por, estimulo osmolar, depleción de volumen, angiotensina II, etc. Causa vasoconstricción y reabsorción de agua a través de receptores V1a en músculo liso vascular y corazón y receptores V2 en riñón (35,36). En IC vasopresina se eleva debido a la contracción del volumen plasmático efectivo, predisponiendo al desarrollo de hiponatremia. Los antagonistas del receptor de vasopresina V1a, incrementan el gasto cardiaco, reduce la resistencia periférica y la presión arterial; Conivaptan es un antagonista V1a, esta siendo evaluado en un ensayo clínico en pacientes con IC clase III y IV por VO (37); los antagonistas del receptor V2 incrementan la diuresis de agua, por lo que elevan la concentración de sodio y reduce precarga cardiaca, Tolvaptan es un antagonista selectivo V2 que ha sido evaluado en pacientes con IC descompensada, demostrando significativa reducción del peso a las 24 horas y en un análisis post hoc se encontró menor mortalidad a los 60 días (38). EVEREST es un ensayo clínico en pacientes con IC descompensada agudamente, que comparó Tolvaptan 30 mg una vez al día vs. placebo y demostró mejoría de los síntomas, la hiponatremia y mantenimiento de la función renal; sin embargo no redujeron la morbi-mortalidad relacionada a IC (39,41).

d) Antagonistas de Adenosina: la adenosina es un nucleótido de purina producto del catabolismo de

adenosina trifosfato, que modula muchos procesos fisiológicos a través de su unión a receptores, en el músculo liso vascular produce vaso dilatación, lo que es muy importante a nivel coronario, en el riñón adenosina es producida por hipoxia y por una mayor reabsorción de sodio en el túbulo distal (balance túbulo glomerular), induciendo constricción de la arteriola aferente y disminución de la filtración glomerular (42). Adenosina se encuentra elevada en pacientes con IC (43). Los antagonistas del receptor de adenosina podrían mejorar la función renal en estos pacientes (44), se ha estudiado a Rolofyllina en pacientes con IC aguda y disminución de la función renal (entre 20 to 80 mL/min) y se ha encontrado una tendencia en la mejoría de la disnea, la creatinina se mantuvo estable, hubo una tendencia no significativa hacia una menor mortalidad a los 60 días, por lo que se esta haciendo mas estudios (45).

e) Ultrafiltración: Es un procedimiento en el que una gradiente de presión genera el paso de agua a través de con una membrana semipermeable (filtro), el ultrafiltrado que se obtiene es isoosmótico respecto al plasma. Este procedimiento esta indicado en pacientes con IC severa (clase IV), con edema severo y resistencia a diuréticos (16). Estudios retrospectivos han mostrado mejoría de los síntomas y restauración de la respuesta a diuréticos sin deterioro de la función renal, otros solo han encontrado una mejoría transitoria, sin embargo muy pocos pacientes que usan este procedimiento sobreviven (46-49). Recientemente se ha aprobado el uso de un dispositivo que puede trabajar usando venas periféricas y con un flujo sanguíneo bajo (50), la experiencia comparando esta técnica contra terapia estándar ha sido favorable en remoción de líquidos y control del peso, pero sin diferencia en mortalidad (51).

### **Síndrome cardiorenal crónico, Tipo II**

Se define como la IC crónica que se asocia a enfermedad renal crónica (ERC) o genera su progresión. Pese al avance en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el número de pacientes con IC esta aumentando a nivel mundial (52-54), esta misma tendencia se observa en la prevalencia de ERC (55,56). En pacientes con IC la prevalencia de ERC es del 57% (57), en estos pacientes el daño renal, expresado por valores de creatinina mayores de 1.3 mg/dl o depuraciones menores de 60 ml/min, constituye un poderoso factor de riesgo de mortalidad, incluso superior a la fracción de eyección o el grado funcional de la IC (58-59). También se ha demostrado que existe una estrecha relación entre la severidad del deterioro de la filtración glomerular y la mortalidad (60).

Los mecanismos que explican la relación entre daño

crónico en corazón y riñón mencionan que en la IC crónica el gasto cardiaco bajo y la hipoxia generan una activación continua de la actividad simpática, del SRA, del estrés oxidativo y la disminución de la producción de óxido nítrico, lo que causara daño tanto en el corazón como en el riñón (10,61); por otro lado, la IC crónica ocasiona anemia por diversos mecanismos, la que se asocia a cardiomegalia, empeoramiento de la fracción de eyección ventricular e incremento del PNC (62).

El tratamiento del SCR crónico está orientado al bloqueo del SRA, que se encuentra muy activado en estos pacientes. Diversos ensayos clínicos utilizando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueantes del receptor de angiotensina (BRAT), han logrado reducir la mortalidad en pacientes con IC (63-67) y en el caso de enfermedad renal crónica, disminuir la progresión de la enfermedad (68-73). Pese a estas evidencias, en la práctica clínica alrededor de un 70% de pacientes con IC crónica reciben IECA o BRAT y en dosis menores de las recomendadas, lo que está asociado a una mayor mortalidad (74-76). Una de las causas de esta conducta es la preocupación acerca de la seguridad de estas drogas, en particular la relacionada al deterioro de la función renal y el desarrollo de hiperkalemia. Estudios clínicos indican que se puede observar una elevación de la creatinina menor del 30% en pacientes con falla renal que usan IECA o BRAT y que no debe ser motivo de retiro de estas drogas (77,78), por lo que se recomienda medir los niveles de creatinina cada dos semanas, luego del inicio de estos medicamentos, si no se observa un cambio en el primer mes de tratamiento, la elevación posterior es poco probable a menos que: se inicie uso de diuréticos o se incremente la dosis, se indique antiinflamatorio no esteroideo y en casos de depleción de volumen. En relación al potasio se debe tomar la misma precaución que con la creatinina (79,80); pese a estas recomendaciones un tercio de pacientes que usan estas drogas no tienen control de creatinina, ni de potasio (81).

La prevalencia de anemia en pacientes con IC crónica está aumentando en el tiempo (82). Se estima que una cuarta parte de los pacientes con IC tienen hemoglobina por debajo de lo normal (83) y esta situación está asociada a mayor mortalidad (84-87). El tratamiento de la anemia en pacientes con IC usando eritropoyetina recombinante y hierro endovenoso ha sido evaluado en estudios con un número pequeño de pacientes, demostrando mejoría del consumo máximo de oxígeno y de la clase funcional cardiaca (88,89); en contraste, estudios controlados con Darbepoetina mejoraron la hemoglobina y la calidad de vida, pero no mostraron beneficios clínicos adicionales (90,91), por lo que hasta

que se tenga un ensayo clínico de gran magnitud, no podemos saber si este tratamiento influye en eventos finales (92).

### **Síndrome renocardiaco agudo, Tipo III**

Se define como el deterioro brusco de la función renal que conduce a daño cardiaco agudo. Los pacientes con IRA presentan una serie de alteraciones fisiológicas que pueden generar daño cardiaco como: IC en relación a sobrecarga de volumen, hipertensión arterial, acidosis metabólica; arritmias ocasionadas por hiperpotasemia, hipocalcemia (93); también se encuentran niveles elevados de mediadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral y de interleuquinas, que alteran la función cardiaca afectando la contractilidad y estimulando la apoptosis en los cardiomiocitos, además de daño sistémico y elevada mortalidad, (94,95).

El tratamiento dialítico oportuno en estos pacientes con diálisis lentas o intermitentes previene la sobrecarga de volumen y los trastornos electrolíticos, sin embargo pese al avance tecnológico la mortalidad de los pacientes con IRA permanece elevada.

### **Síndrome renocardiaco crónico, Tipo IV**

Se define como la ERC que contribuye a la disminución de la función cardiaca, cardiomegalia e incremento del riesgo cardiovascular.

El desarrollo de guías clínicas para pacientes con ERC ha permitido lograr una mejor identificación y clasificación de estos pacientes (96); así se ha podido establecer que la prevalencia de ERC es del 11% en la población general (97), también se ha podido demostrar que a medida que disminuye la función renal se incrementa la frecuencia de enfermedad cardiaca (98), aproximadamente 30% de pacientes con ERC severa previa al inicio de diálisis tienen evidencia de enfermedad coronaria o IC (99) y la principal causa de muerte en pacientes con ERC es cardiovascular.

El espectro de la enfermedad cardiaca en ERC incluye: a) alteración en la geometría cardiaca en relación a remodelado, hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y concéntrica, que incrementa a medida que disminuye la filtración glomerular (100), b) enfermedad isquémica coronaria relacionada con placas más gruesas y calcificadas (101), c) enfermedad de grandes vasos con pérdida de la elasticidad, manifestada por incremento de la presión del pulso (102).

La presencia de ERC es considerada un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial (103), debido a que en los pacientes con ERC coinciden factores de riesgo tradicionales como hipertensión arterial, diabetes, con factores no tradicionales como son: sobrecarga de volumen, alteración del metabolismo

calcio-fósforo, anemia, malnutrición, inflamación, estrés oxidativo y toxinas urémicas.

El tratamiento del paciente con síndrome renocardiaco crónico debe iniciarse con un descarte precoz de ERC y la evaluación cardiovascular, con el fin de intervenir en los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales que presenten estos pacientes.

### Síndrome cardiorenal secundario, Tipo V

Se define como, una patología sistémica que causa daño renal y cardiaco en forma simultánea, ejemplos de estas patologías son: el lupus eritematoso sistémico, la amiloidosis, diabetes mellitus.

En conclusión, considerando que existe una relación compleja y bidireccional entre el corazón y el riñón, la cual esta caracterizada por una progresión del daño en ambos órganos y un mal pronóstico. La clasificación propuesta, que define síndrome cardiorenal o renocardiaco, de acuerdo a cual fue el órgano que se dañó primariamente y de la presentación clínica aguda o crónica, permitirá el desarrollo de estudios clínicos, métodos diagnósticos y tratamientos más específicos para los pacientes que presenten daño en corazón o riñón.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4:310-1.
- Marks LS, Maxwell MH: Tigerstedt and the discovery of renin. *An historical note Hypertension* 1979;1: 384-388.
- Basso N, Terragno N: History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2001; 38: 1246-9.
- Volpe M, Savoia C, De Paolis P et al: The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 Suppl 3: S173-8
- Carey RM, Siragy HM: Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev.* 2003; 24: 261-71
- Mehta PK, Griendling KK: Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292: C82-97
- Rea ME, Dunlap ME: Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:87-92
- Danser AH, van Kesteren CA, Bax WA et al: Prorenin, renin, angiotensinogen, and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts. Evidence for renin binding. *Circulation.* 1997; 96: 220-6.
- Baker KM, Kumar R: Intracellular angiotensin II induces cell proliferation independent of AT1 receptor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 291: C995-C1001.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA et al: The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J.* 2005; 26: 11-7
- Gil P, Justo S, Caramelo C: Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1780-3.
- Stevenson LW et al. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 2004-2007
- NHLBI Working Group Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease [http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm] acceso 5 Octubre 2008
- Ronco C, House AA, Haapio M: Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 957-62
- Ronco C, House AA, Haapio M: Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4: 310-1
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005; 112: e154-235
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure –definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8:R204-212
- Mehta R, Kellum J, Shah S ET al: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11:R31.
- Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al: The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8:136-41.
- Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ: Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs.* 1990; 39 Suppl 4:10-21
- Dilley JR, Corradi A, Arendshorst WJ: Glomerular ultrafiltration dynamics during increased renal venous pressure. *Am J Physiol.* 1983; 244: F650-8.
- Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al: BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation.* 2002; 105: 1348-53
- Vallon V, Miracle C, Thomson S: Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10: 176-87
- Forman DE, Butler J, Wang Y et al: Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 61-7.
- Allen LA, O'Connor CM.: Management of acute decompensated heart failure. *CMAJ.* 2007; 176: 797-805
- Wang DJ, Gottlieb SS. Diuretics: still the mainstay of treatment. *Crit Care Med.* 2008; 36(1 Suppl): S89-94
- Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE.: Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3):CD003178
- Kellum JA, M Decker J.: Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1526-31.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic Peptides, *N Engl J Med* 1998, 339: 321-328.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid Measurement of B-type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med;* 2002; 347: 161-167.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al, for the Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343:246-53.

32. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Usman A. Comparison of effects on left ventricular filling pressure of intravenous nesiritide and high-dose nitroglycerin in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:237-40.
33. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K: Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2005;293:1900-1905
34. Wang D, Dowling TC, Meadows D et al: Nesiritide Does Not Improve Renal Function in Patients With Chronic Heart Failure and Worsening Serum Creatinine. *Circulation*. 2004; 110:1620-1625
35. Torres VE: Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1212-8
36. Sanghi P, Uretsky BF, Schwarz ER: Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 538-43
37. Russell SD, Selaru P, Pyne DA et al: Rationale for use of an exercise end point and design for the ADVANCE (A Dose evaluation of a Vasopressin ANtagonist in CHF patients undergoing Exercise) trial. *Am Heart J*. 2003; 145: 179-86.
38. Gheorghiadu M, Gattis WA, O'Connor CM: Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1963-71.
39. Gheorghiadu M, Orlandini C, Burnett JC et al: Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail*. 2005;11(4):260-9.
40. Gheorghiadu M, Konstam MA, Burnett et al: Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA*. 2007; 297: 1332-43
41. Recio-Mayoral A, Kaski JC, McMurray JJ et al: Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress in Vienna, 2007: PROSPECT, EVEREST, ARISE, ALOFT, FINESSE, Prague-8, CARESS in MI and ACUITY. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21: 459-65
42. Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H: Adenosine and Kidney Function. *Physiol. Rev*. 2006, 86: 901-940.
43. Funaya H, Kitakaze M, Node K et al: Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1997; 95: 1363-5.
44. Gottlieb SS: Renal effects of adenosine A1-receptor antagonists in congestive heart failure. *Drugs*. 2001; 61: 1387-93
45. Cotter G, Dittrich HC, Davison Weatherley B et al: The PROTECT Pilot Study: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Adenosine A(1) Receptor Antagonist Rolofylline in Patients With Acute Heart Failure and Renal Impairment. *J Card Fail*. 2008; 14: 631-640
46. Simpson IA, Simpson K, Rae AP, et al: Ultrafiltration in diuretic-resistant cardiac failure. *Ren Fail* 1987; 10:115-119
47. Donato L, Biagini A, Contini C, et al: Treatment of end-stage congestive heart failure by extracorporeal ultrafiltration. *Am J Cardiol* 1987; 59:379-380
48. Sheppard R, Panyon J, Pohwani AL, et al: Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 380-383
49. Grapsa E, Alexopoulos GP, Margari Z, et al: Ultrafiltration in the treatment of severe congestive heart failure. *Int Urol Nephrol* 2004; 36:269-272
50. Liang KV, Hiniker AR, Williams AW, et al: Use of a novel ultrafiltration device as a treatment strategy for diuretic resistant, refractory heart failure: Initial clinical experience in a single center. *J Card Fail* 2006; 12:707-714
51. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT et al: Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 675-83
52. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al.: Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2007; 115: e69-171.
53. Anguita Sánchez MP, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E et al: Prevalencia de insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:1041-9.
54. Roger VL, Weston SA, Redfield MM.: Trends in heart failure incidence and survival in a community population. *JAMA*. 2004; 292; 344-50.
55. Cusumano A, Garcia-Garcia G, Di Gioia et al: End-stage renal disease and its treatment in Latin America in the twenty-first century. *Ren Fail*. 2006; 28: 631-7.
56. Feest TG, Rajamahesh J, Byrne: Trends in adult renal replacement therapy in the UK: 1982-2002. *QJM*. 2005; 98: 21-8.
57. Amsalem Y, Garty M, Schwartz R et al: Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1029-1036.
58. 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: 681-689.
59. Mahan NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC III, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1106-1113.
60. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 203-210.
61. Struthers AD, MacDonald TM: Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res*. 2004; 61: 663-70.
62. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A et al: Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure--the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38:295-310.
63. Swedberg K, Kjeksus J: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol*. 1988; 62:60A-66A
64. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
65. Jong P, Yusuf S, Rousseau m ET AL: Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-48
66. Cohn JN, Tognoni G: Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345:1667-75
67. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA: Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004; 110: 2618-26
68. Maschio G, Alberti D, Janin G et al: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334: 939-45.
69. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S et al: Angiotensin-converting

- enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 489-95.
70. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997; 349: 1857-63.
  71. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 73-87
  72. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-9
  73. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
  74. M. Echemann, F. Zannad, S. Briançon et al: Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: The EPICAL study. *Am Heart J.* 2000;139: 624-31.
  75. Masoudi FA, Rathore SS, Wang Y et al: National patterns of use and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2004;110:724-31
  76. Majumdar SR, McAlister FA, Cree M et al: Do evidence-based treatments provide incremental benefits to patients with congestive heart failure already receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors? A secondary analysis of one-year outcomes from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. *Clin Ther.* 2004; 26: 694-703
  77. Bakris GL, Weir MR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 685-93.
  78. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine?. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1297-300.
  79. Bakris GL, Siomos M, Richardson D et al: ACE inhibition or angiotensin-receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int.* 2000; 58: 2084-92.
  80. Ramadan FH, Masoodi N, El-Solh AA: Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30: 233-9.
  81. Raebel MA, McClure DL, Simon SR et al: Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 55-64.
  82. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al: Secular Trends in Renal Dysfunction and Outcomes in Hospitalized Heart Failure Patients. *J Card Fail* 2006;12: 257-262
  83. O'Meara E, Clayton T, McEntegart: Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation.* 2006; 113: 986-94
  84. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD et al: Anemia and Renal Insufficiency Are Independent Risk Factors for Death among Patients with Congestive Heart Failure Admitted to Community Hospitals: A Population-Based Study. *J. Am. Soc. Nephrol* 2002; 13: 1928 - 1936.
  85. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper et al: Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation.* 2006; 113: 2713-23.
  86. Redondo-Bermejo B, Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA et al: Clinical determinants and prognostic value of hemoglobin in hospitalized patients with systolic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 597-606
  87. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K et al: Anemia and Mortality in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 818 - 827
  88. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al: The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1737-1744
  89. Mancini DM, Katz SD, Lang CC et al: Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 294-299
  90. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J et al: Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 753-62
  91. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT et al: Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation.* 2008; 117: 526-35
  92. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2208-16.
  93. Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W: Acute renal failure. In Brenner and Rector, *The Kidney*, 5th Ed 1996
  94. Kelly KJ: Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006; 26: 105-13.
  95. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR: Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73: 1008-16
  96. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(suppl 1): S1-S266.
  97. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12
  98. Go AS, Chertow GM, Fan D et al: Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med;* 2004; 351:1296-1305
  99. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease (A new paradigm). *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(suppl 1):S117-S131.
  100. Sarnak MJ: Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(5 Suppl):11-7.
  101. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:218-223
  102. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA.* 2002; 287:1548-1555.
  103. Chobanian AV; Bakris GL; Black HR et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289: 2560-72