

SÍNDROME CARDIORENAL

CARDIORENAL SYNDROME

DR. MARCELO LLANCAQUEO V. (1).

1. DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. CLÍNICA LAS CONDES.

mllancaqueo@clinicalascondes.cl

marcelollancaqueo@hotmail.com

RESUMEN

El Síndrome Cardio Renal (SCR) en una entidad compleja y sólo recientemente reconocida, que está en plena fase de definición, estudio de su patogénesis y fisiopatología. El SCR fue primero descrito como el empeoramiento de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada, y reúne a internistas, cardiólogos, nefrólogos e intensivistas, siendo además un importante marcador pronóstico de la misma. Si bien la presencia de compromiso de la función renal es frecuente en los pacientes cardíopatas, especialmente en aquellos con insuficiencia cardíaca, no es menos frecuente el compromiso cardiovascular y miocárdico expresado como insuficiencia cardíaca (IC), en los pacientes con enfermedad renal terminal. La concomitancia de compromiso de ambos sistemas dificulta su manejo y ensombrece el pronóstico. Sólo recientemente ha sido sugerida una clasificación que abarca todo el espectro de la concomitancia de la patología Cardiorenal, es decir el compromiso de la función renal en las enfermedades cardiovasculares, así como del compromiso cardiovascular en la enfermedad renal. Esta clasificación permite agrupar a pacientes con condiciones y características particulares, que pudiesen permitir el estudio sistemático de esta condición. Por último la anemia es un frecuente acompañante del SCR, que pudiese ser otro elemento constitutivo del síndrome, siendo en la actualidad imposible determinar si es un factor de riesgo o solo un marcador de riesgo del mismo. Hasta el momento no se han sugerido definiciones operacionales, y estrategias terapéuticas que aborden este tema como una entidad única. Las estrategias actuales en el manejo están orientadas en la detección precoz y en evitar el uso excesivo de diuréticos, con la consiguiente hipovolemia y mayor activación neuro humoral en la IC, que provoca mayor compromiso de la función renal. La detección precoz y el manejo adecuado de la injuria evitan la progresión de la enfermedad renal. La optimización de la

terapia de la IC farmacológica y no farmacológica, así como el evitar el uso de nefrotóxicos. Es importante en su manejo el control adecuado de los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de daño y/o progresión de la falla renal, disminuir el uso de diuréticos cuando corresponda, optimizar la terapia farmacológica y no farmacológica de la IC tanto en la fase aguda de descompensación, así como en la fase crónica. En años recientes y en la actualidad se están estudiando diferentes estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el manejo del síndrome cardiorenal.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca, Síndrome Cardiorenal

SUMMARY

The Cardio-renal Syndrome (CRS) is a complex and a recently recognized entity, which is in full stage of definition, pathogenesis and pathophysiological study. The CRS was first described as a failure of the renal system in patients with Acute or Chronic Cardiac Deficiency not compensated, and it groups internists, cardiologists, nephrologists, and intensivists, being, moreover, an important marker prognosis. Although the presence of compromise of the kidney function is frequent in heart disease patients, especially in those with Cardiac Deficiency, it is not less common the cardiovascular and myocardial compromise, named as Cardiac Deficiency (CD), in patients with End-Stage Kidney Disease.

The concomitance of compromise of both systems obstructs its management and darkens the prognosis. It is only just recently that it has been suggested a classification which embodies all the spectrum of the coexistence of the Cardio-renal pathology, that is to say, the compromise of the renal function in the cardiovascular diseases, as well as the cardiovascular compromise in the renal disease. This classification allows to group patients with particular conditions and characteristics

that could let the systematic study of this condition. Lastly, anemia is a frequent CRS company, which could be another constitutional element of the syndrome being, nowadays, impossible to determine if it is a risk factor or just a risk marker of the syndrome. By the moment, it has not been suggested operational definitions and therapeutic strategies which approach this topic as a unique entity. The current strategies respecting its management are oriented towards a early detection and to avoid the excessive use of diuretics, resulting a hypovolemia and a larger neurohormonal activation in the CD, which provokes a larger compromise in the renal function. The early detection and the appropriate management of the injury avoid the progression of the renal disease. The optimization of the pharmacological and non-pharmacological therapy, as well as avoiding the use of nephrotoxic drugs. Considering the management, it is important the adequate control of risk factors associated to a larger risk of damage and/or the progression of the renal failure, decreasing the use of diuretics whenever is possible, to optimize the pharmacological and non pharmacological therapy in the CD, not only in the acute stage but also in the chronic one. In the recent years and nowadays, it has been studying different pharmacological and non-pharmacological strategies to be able to manage the cardio-renal syndrome.

Key words: Heart Failure, Cardiorenal Syndrome.

SÍNDROME CARDIO RENAL

El Síndrome Cardio Renal se puede definir como aquella situación clínica en que hay compromiso simultáneo de la función Cardíaca y Renal. Inicialmente descrito como la presencia de insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque simple en sus inicios, este concepto permitió conocer la existencia de una compleja red neuro hormonal que relaciona en forma estrecha la función renal y cardíaca, perpetuando la progresión del daño cardíaco y renal (1, 2). Por lo tanto es una condición de afectación de ambos órganos, que potencian sus efectos deletéreos, de forma que el daño renal y miocárdico, progresan en forma acelerada y retroalimentándose, lo cual indudablemente dificulta el manejo de estos pacientes (1, 2).

En el siguiente artículo revisaremos algunos aspectos epidemiológicos de la Insuficiencia Cardíaca y Renal, de la concomitancia del compromiso cardiovascular en la insuficiencia renal, así como del compromiso renal en la Enfermedad cardiovascular, especialmente en lo que se refiere a la Insuficiencia Cardíaca, del síndrome Cardiorenal propiamente tal y por último algunos aspectos terapéuticos del mismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública de magnitud creciente, con un importante gasto de recursos económicos (3,4). Su

alta prevalencia se debe a que la evolución a largo plazo de diferentes tipos de cardiopatías pueden llevar a la insuficiencia cardíaca. Ésta, a pesar de los últimos avances terapéuticos, tiene aún una mortalidad y morbilidad muy elevadas, sobre todo si es secundaria a disfunción sistólica (3,4).

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca está aumentando en las últimas décadas en los países desarrollados (5-9). Esto se debe, probablemente, a varias razones. En primer lugar, al aumento del número de personas ancianas, debido al aumento de las expectativas de vida de la población general, en las que la enfermedad es más frecuente. En segundo lugar, por la mayor supervivencia de los enfermos con infarto agudo de miocardio y de los hipertensos (las dos principales causas de insuficiencia cardíaca), debido a la mejoría de los tratamientos y de los cuidados generales que reciben estos enfermos. La prevalencia de la IC es del 1% en la población de 40 años, pero debe tenerse en cuenta que se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en los mayores de 70 años. En países como España se producen cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca cada año. En países desarrollados, la insuficiencia cardíaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y da cuenta, aproximadamente, del 5% de todas las hospitalizaciones (3-5, 7).

Si bien la mayoría de los ensayos clínicos que validan la terapia actual de la Insuficiencia Cardíaca han incluido a pacientes con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (disfunción sistólica), no es menos cierto que en la práctica clínica hay entre un 30% a 50% de los pacientes que sufren IC tienen una FEVI conservada, preservada o no disminuida, como se observa en estudios poblacionales y en registros hospitalarios (9-14). De hecho a nivel nacional, han sido publicados los resultados del grupo ICARO, estudio del registro de pacientes ingresados por IC a hospitales chilenos, que muestra que cerca del 45% de los pacientes tienen función sistólica preservada (15,16). La etiopatogenia de la IC con función sistólica conservada no es del todo comprendida y solo recientemente se ha evaluado el efecto de algunos de los fármacos disponibles para su tratamiento (10, 11, 13). Este tipo de IC con función sistólica preservada o no disminuida es más frecuente en pacientes ancianos y en mujeres, con una frecuente mayor co-morbilidad, como obesidad, insuficiencia renal, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiopatía coronaria, lo que puede contribuir a explicar un pronóstico similar a la IC por disfunción sistólica (17-19).

La disfunción renal es una patología común en pacientes con IC, con una prevalencia del 36-50% y hasta un 25% de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tienen el diagnóstico de IC, cifra que se incrementa hasta un 64% entre los pacientes que inician diálisis (20-22). Además, es frecuente observar episodios de deterioro agudo de la función renal durante las etapas de descompensación de la IC (23).

Insuficiencia Renal Crónica

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) y/o Insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la presencia de alteración sostenida de la función renal,

la cual es el resultado de múltiples injurias. La IRC puede evolucionar con progresiva pérdida de la función renal, y terminar en Insuficiencia renal terminal, después de un variable período de tiempo.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema de salud pública en amplias áreas del mundo. En Estados Unidos, la incidencia y prevalencia de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) está en aumento, con un alto costo para los sistemas de salud (24). El número de personas con IRC en terapia de sustitución renal (TSR), trasplante o diálisis se duplicara en la última década (24). Se ha acumulado evidencia que la evolución de los pacientes con IRC mejora con un diagnóstico y manejo precoz de las eventuales complicaciones (25). Desafortunadamente, la IRC, es una condición sub-diagnosticada y poco tratada, lo que redundará en menores oportunidades de prevención (26-29).

La información entregada por el tercer reporte del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), de los datos recopilados entre los años 1988 al 1994, estiman que cerca de 6.2 millones de individuos mayores de 12 años tienen compromiso de la función renal (Insuficiencia renal) en Estados Unidos, definida como concentración de creatinina sérica mayor a ≥ 1.5 mg/dL (30-36). Esta cifra es 30 veces mayor a la prevalencia de Insuficiencia Renal Terminal reportada en el mismo periodo en Estados Unidos. Estos reportes estiman que alrededor de 2.5 millones de sujetos tienen una creatinina ≥ 1.7 mg/dL, y 800,000 con creatinina ≥ 2.0 mg/dL (30-32).

Como en todas las condiciones patológicas existen grupos de individuos con mayor riesgo de tener insuficiencia renal, así como de mayor riesgo de progresión de la enfermedad. La incidencia de enfermedad renal es francamente mayor en los pacientes hipertensos, los diabéticos, los pacientes con enfermedad cardiovascular y los familiares de los pacientes con insuficiencia renal crónica, así como aquellos con enfermedades autoinmunes. Estos pacientes merecen especial atención y cuidados en la detección y terapia precoz, con el objeto de evitar o retrasar la aparición y/o progresión de la enfermedad renal crónica (32, 33).

Otro aspecto a tener en cuenta en la IRC es que la prevalencia no es estable en el tiempo, recientemente se ha publicado la comparación de los datos de NHANES entre el periodo 1988-1994 con el del periodo 1999-2004 (34). En este estudio, Coresh et al., muestran que el compromiso de la función renal medido por la presencia de albuminuria y/o reducción de la velocidad de filtración glomerular aumentó en el periodo 1999-2004, con un incremento de la prevalencia de la IRC del 10% al 13,1% en los estadios 1 a 4, en este último periodo (34). La explicación para este hallazgo es como siempre multifactorial, cabe destacar entre ellos el aumento de la expectativa de vida de la población, de la mayor prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus (34). Estas últimas condiciones que además son conocidos factores de riesgo cardiovascular para enfermedad coronaria, cerebrovascular, así como de insuficiencia cardiaca, por lo tanto factores comunes de injuria y mecanismos de progresión de daño a cardiovascular y renal.

Más recientemente, este año, se publicaron los resultados del estudio EPIRCE (Estudio de Prevalencia de Insuficiencia Renal Crónica en España) (35). En este estudio se seleccionó una muestra aleatoria de población general española, población mas cercana a la nuestra, con edad igual o superior a 20 años y estratificada por hábitat, edad y sexo conforme al censo español del 2001 (n = 2.746). Entre sus resultados destacan: una edad media de 49,5 años, con una prevalencia global de IRC en estadios 3-5 del 6,8%, para edades 40-64 años y 21,4% para edades > 64 años. Se apreció una prevalencia considerable de factores de riesgo cardiovascular clásicos: Dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), hipertensión (24,1%), diabetes (9,2%) y tabaquismo activo (25,5%). Los factores predictores independientes de IRC fueron la edad, la obesidad y la hipertensión previamente diagnosticada (35).

RELACIÓN CORAZÓN Y RIÑÓN. DATOS CLÍNICOS

Enfermedad Cardiovascular en Insuficiencia Renal

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares (CV). Una serie de datos clínicos demuestran la relevancia de esta asociación. La enfermedad CV es la primera causa de muerte en pacientes en diálisis (45%) y el riesgo de muerte por evento CV es 10-20 veces superior que en aquellos con función renal normal (36-38). Por otro lado en el seguimiento de los pacientes con ERC (etapa 2-3-4), estos tienen una mayor probabilidad de morir que de progresar hasta el Terapia de Sustitución Renal (TSR) (39). En este último artículo, Keith encuentra en un seguimiento a 5 años que los pacientes con ERC 2-3-4 presentan una mortalidad del 19,5%, 24,3% y 45,7% frente a una entrada a TRS del 1,1%, 1,3% y 19,9%, respectivamente (39). Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos en España con el estudio MERENA, donde la mortalidad fue similar a la tasa de entrada en TSR en torno al 5% al año (40). Aquellos que finalmente alcanzan la diálisis, presentan una alta tasa de compromiso cardiovascular (CV) con un 75% de HVI, un 40% de enfermedad coronaria (EC) y hasta un 50% de ellos sufrirán un IAM en los dos primeros años en HD (31). En lo publicado por Keith, la prevalencia de factores de riesgo Cardiovascular y/o co-morbilidades en los pacientes con ERC, en etapas 2,3 y 4, es frecuente: hipertensión arterial (37%), dislipidemia (13%), diabetes (16%) y anemia (8,6%), cardiopatía coronaria 13,1% e insuficiencia cardiaca 6% (39). Por lo tanto la patología CV, no sólo es frecuente en los pacientes con IRC, sino un marcador pronóstico.

Compromiso Renal en la Enfermedad Cardiovascular

Son múltiples las formas y maneras de relacionar el compromiso de la función Renal en los pacientes portadores de Enfermedad Cardiovascular, estas pueden ser tan evidentes como el conocido hecho que comparan los mismos factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión arterial, así como la edad. Por otro lado y quizás no menos evidentes está el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, en los cuales se usa medio de contraste, conocido nefrotóxico. Por otro lado está el uso frecuente, sobre todo en el manejo de los pacientes con IC, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de

los receptores de angiotensina 2 (ARA-2), frecuentemente asociados a diuréticos para el control de los síntomas congestivos.

Entre un 30% y 50% de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) padecen ERC 3-5 y ésta representa un factor de mal pronóstico, como queda demostrado en grandes estudios de terapia en IC como son el SOLVD, el CONSENSUS y otros (22, 23, 41, 42). El daño renal (considerado como $FG < 60$ ml/minuto y/o microalbuminuria) es también factor de riesgo para desarrollar episodios coronarios agudos, tras Angioplastia coronaria, By-pass coronario o trombólisis. De hecho la ERC (microalbuminuria o ERC 3) se considera ya como un factor de riesgo independiente en el último consenso del JNC y como un marcador de daño orgánico secundario a la HTA (43). A la inversa, los factores que predicen deterioro de función renal en el estudio SOLVD realizado en una cohorte de pacientes con IC fueron: Edad, fracción de eyección baja, ERC al inicio, hipertensión y diabetes mellitus (42).

En la revisión de McClellan de 28 estudios, en diferentes poblaciones de paciente con enfermedad cardiovascular arterioesclerótica e insuficiencia cardíaca, la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) definida por elevación de creatinina o disminución de la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) varío desde un 10% al 60% de los pacientes incluidos en los estudios, con un promedio en su prevalencia del 29.9% (33). Esta amplia variabilidad en la prevalencia de ERC tiene su origen en parte a las diferentes fuentes de pacientes, objetivo terapéutico o de la intervención, así como a los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes. En los últimos años se ha puesto en evidencia cada vez con mayor claridad que las personas con enfermedad cardiovascular tienen un mayor riesgo de ERC.

Por otro lado en estudio de alrededor de 12,000 hombres hipertensos, se encontró que el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal era el doble en aquellos que sufrían un infarto agudo al miocardio y 5 veces mayor en los que desarrollaban insuficiencia cardíaca (44). En el contexto de eventos agudos cardiovasculares el 60% de los pacientes admitidos por IC descompensada y el 52% de los admitidos por infarto agudo al miocardio (IAM) tiene una VFG menor a 60 mL/min/m^2 (45). En ese mismo sentido y en el contexto de la insuficiencia cardíaca descompensada el registro ADHERE (Registro americano de Insuficiencia Cardíaca Descompensada) con más de 107.000 pacientes, donde destacan entre otras algunas características como: edad promedio de 75 años, mujeres 52%, FE disminuida ($FE \leq 40\%$) en un 59%, cardiopatía coronaria 57%, hipertensión arterial 72%, diabetes mellitus 44% y fibrilación auricular 31%, a lo cual se agrega la presencia de insuficiencia renal en el 30% de los pacientes (46). Este estudio muestra que el riesgo de mortalidad intra hospitalaria en pacientes hospitalizados puede ser estimado por 3 variables: 2 de las cuales son reflejo de la función renal, como son una Creatinina $\geq 2,75 \text{ mg/dl}$ y Nitrógeno Ureico (NU) $\geq 43 \text{ mg/dl}$, siendo la última variable de corte hemodinámica, presión arterial sistólica $\leq 115 \text{ mmHg}$ (46). La sola elevación del NU, en ausencia de las otras 2 variables eleva la mortalidad de 2,68% a 8,98% y la presencia de las 3 variables la eleva a casi al 22%. Un hallazgo similar, señalando que

un NU elevado es capaz de predecir mayor mortalidad, se ha reportado en un seguimiento de pacientes ambulatorios con IC (47). El riesgo de muerte comienza a ser más evidente con niveles de Creatinina sérica mayor de $1,3 \text{ mg/dl}$ y/o una VFG menor a 60 ml/min/mt^2 .

En un meta-análisis de 16 estudios, Smith et al. (48), encontró que el 63% de los 80.098 pacientes con IC hospitalizados y no hospitalizados tenían algún grado de disfunción renal (creatinina $\geq 1 \text{ mg/dl}$, Cystatin C $\geq 1,03$ o $VFG \leq 90 \text{ ml/min}$), y 29% con disfunción moderada a severa (creatinina $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$, Cystatin C $\geq 1,56$ o $VFG \leq 53 \text{ ml/min}$) (48). Es este mismo estudio la mortalidad al 1 año fue de 38% para los pacientes con algún grado de disfunción renal y de 51% para los con compromiso moderado a severo. La mortalidad aumento en un 15% por cada $0,5 \text{ mg/dl}$ de elevación de los niveles de creatinina sérica y 7% por cada 10 ml/min . de disminución de la VFG (48).

Datos Chilenos de las características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca descompensados, del grupo ICARO (Insuficiencia Cardíaca: Registro y organización) de la sociedad chilena de cardiología nos muestra que la edad promedio de nuestros pacientes es 69 años, 56% hombres, disfunción sistólica definida como $FE \leq 50\%$ (55%), hipertensión arterial 69%, diabetes 35%, infarto al miocardio 22% y fibrilación auricular en el 35%, con una creatinina promedio de $1,6 \text{ mg/dl}$. (15, 16).

En suma la asociación clínica entre la ERC y la enfermedad cardiovascular queda patente tanto en estudios epidemiológicos y observacionales, así como en ensayos clínicos controlados. Además de compartir los mismos factores de riesgos, la presencia de una constituyen un factor pronóstico para la otra.

Mecanismos de Comunicación Cardiorenal. Fisiopatología

Parece fácil convencernos de la vinculación cardiorenal y de la sinergia en el aumento de riesgo de la ERC y la enfermedad CV. Como se ha comentado anteriormente la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica comparten los mismos factores de riesgo, como son la edad, hipertensión arterial y diabetes, por lo que es evidente que estas condiciones pueden afectar en forma simultánea tanto al aparato cardiovascular y miocardio, como al riñón. Sin embargo poco sabemos de los mecanismos intrínsecos de la comunicación cardiorenal, cuyos mecanismos fisiopatológicos son algo más que bajo gasto e hipoperfusión renal. Puede tratarse de una asociación por la coexistencia de factores de riesgo CV con la ERC o por un efecto directo del daño cardíaco sobre el daño renal o viceversa (49). Sin embargo, la hipótesis más probable es que exista un nexo fisiopatológico común entre ambos: El daño endotelial (50).

Para explicar este nexo se han implicado tres tipos de factores (51):

- Mecanismos de regulación local como la fibrosis (VGFE), el exceso de Dimetilarginina asimétrica (ADMA) que regula a la baja el NO, el estrés oxidativo, la microinflamación, el daño endotelial directo o la disminución de células residentes para la regeneración endotelial.

- Mecanismos de regulación sistémica como la estimulación simpática, la activación de eje Renina – Angiotensina – Aldosterona (RAA), los efectos profibróticos y procalcificantes de PTH, los péptidos natriuréticos o la proteína C reactiva.
- Sobrecarga de presión por la rigidez arterial y la HTA; y la sobrecarga de volumen (anemia, retención hídrica) como causa de hipertrofia ventricular. La afectación cardíaca retroalimenta el circuito al deteriora la función renal por bajo gasto.

En el caso de la insuficiencia cardíaca, la reducción de la presión de perfusión secundario a la disminución del gasto cardíaco y la disminución de volemia efectiva (hipovolemia arterial) promueve la activación de los baro-receptores arteriales e intra renales. Esta resulta en la liberación no osmótica de vasopresina (ADH), la activación del sistema RAA y del simpático, con el objetivo de corregir la volemia efectiva y la presión de perfusión, mediante la retención hidrosalina. La activación de esta respuesta neuro-humoral aumenta la vasoconstricción periférica e intra renal, que constituye el paso inicial para la disfunción renal. A la disminución de la VFG se agrega hipoxia renal, activación de un estado pro inflamatorio, liberación de citoquinas que perpetúan y agravan la disfunción renal. La sobrecarga de volumen que se genera no es posible de ser manejada por el corazón disfuncionante, lo que perpetúa el círculo vicioso de la disfunción cardio - renal.

En contraste, una injuria aguda o crónica inicialmente solo renal puede iniciar el círculo vicioso y dañar al corazón. Las glomerulonefritis, la necrosis tubular aguda, la insuficiencia renal crónica, entre otras, pueden afectar al corazón y aparato CV de varias maneras: Hipervolemia manifestada como edema o congestión pulmonar, los trastornos de la kalemia a través de los trastornos del ritmo, bloqueos auriculo-ventriculares, arritmias ventriculares y asistolia. La isquemia renal macro o microvascular genera activación del sistema RAA, que puede manifestarse como hipertensión arterial y/o sobrecarga de volumen, que si es suficiente puede llevar a la insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular, disfunción sistólica y/o diastólica del ventrículo izquierdo.

ANEMIA COMO ELEMENTO COMÚN EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.

Finalmente debemos mencionar a la anemia, que es frecuente tanto en la insuficiencia cardíaca como en la insuficiencia renal (52).

Anemia en la Insuficiencia Cardíaca

La frecuencia de la anemia en la IC es variable y depende del nivel de corte de la hemoglobina (Hb) para su diagnóstico. La prevalencia anemia se encuentra entre el 20% y el 50% de los pacientes con IC (53). De origen multifactorial, entre las causa podemos encontrar deficiencia relativa de eritropoyetina, resistencia a la eritropoyetina, deficiencia nutricionales, mala absorción secundaria al edema de la mucosa del aparato digestivo, limitada disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, elevados niveles de citoquinas inflamatorias, hemodilución y drogas de

uso frecuente en estos pacientes como IECA, ARA-2, anticoagulantes orales y/o aspirina (52). En el registro OPTIMIZE-HF, con más de 48.000 pacientes hospitalizados por IC, el 51,2% los pacientes tenía una Hb \leq 12,1 gr/dl y el 25% anemia moderada a severa, con una Hb entre 5 y 10,7 gr/dl (54). Estos mismos estudios han relacionado la presencia de anemia con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con IC. Recientemente Tang et al. reportaron que la persistencia de la anemia en pacientes con IC ambulatoria constituía un factor de mal pronostico independiente (55). En este estudio por cada gr/dl disminución de los niveles Hb aumentaba en un 20% el riesgo de mortalidad, luego del análisis multivariado (55).

Anemia en la Insuficiencia Renal

La presencia de anemia en la IRC puede presentarse en forma precoz, en el curso de la enfermedad renal, y empeora con el deterioro de la función renal. En un estudio multicéntrico con algo más de 5.000 pacientes, el 47,7% presento una Hb \leq 12 gr/dl, la prevalencia se asocia a la severidad del compromiso de la función renal mayor (a menor VFG menos Hb). De hecho el porcentaje de Hb \leq 12 gr/dl con VFG \geq 60 ml/min/1.73 m² fue 26,7% y con VFG \leq 15 ml/min/1.73 m² aumenta al 75,5% (56). Si bien la etiología de la anemia en la IRC es principalmente una disminución en la producción de la eritropoyetina, otros factores deben ser considerado, entre los cuales cabe mencionar una disminución de la vida media de los eritrocitos, toxinas urémicas, citoquinas inflamatorias, deficiencias nutricionales, falla medular, aumento de las pérdidas de sangre como los circuitos de diálisis y digestivas, hiperparatiroidismo y drogas, entre otras (52). Además de ser frecuente la anemia en la IRC, algunos autores han demostrado su asociación como predictor de progresión de la enfermedad renal (57, 58). Sin embargo recientes estudios han encontrado, en forma consistente, que la corrección de la anemia en la IRC, que en la actualidad más bien aumenta el riesgo cardiovascular, aunque podrían mejorar la estructura y función cardíaca de estos pacientes (59-62).

SÍNDROME CARDIORENAL

El concepto de Síndrome Cardiorrenal es relevante en la actualidad, dado que es más frecuente de lo que se creía en práctica clínica habitual. Teniendo en cuenta que la concomitancia de la disfunción cardíaca y renal amplifica mutuamente la progresión de la falla de ambos sistemas, es decir la falla renal empeora la IC y la IC también puede empeorar la IRC (1, 2, 63). Por otro lado la anemia, como hemos visto es un hallazgo frecuente en ambas condiciones (IC e IRC), que empeora la evolución de ambas condiciones, pudiera ser otra pieza fundamental en este síndrome, siendo parte de este círculo vicioso de progresión de la disfunción, por lo cual algunos autores proponen denominarlo Cardio Renal Anemia Syndrome (64). Sin embargo desde el punto de vista teórico es mas difícil definir si la anemia tiene una relación causa y efecto, que de ser así la interrelación de los 3 componentes (IC-IRC-Anemia) podrían anticipar que la modificación de uno de ellos redundaría en la modificación de los otros, es decir: El empeoramiento o mejoría de uno de ellos cambia en similar sentido a los otros 2, lo cual es francamente más difícil de demostrar en la actualidad.

El síndrome cardiorenal (SCR) es una situación de afectación de ambos órganos en que se potencian sus efectos deletéreos de forma que el daño renal y el miocárdico progresan de forma acelerada y retroalimentándose (1, 2, 64). En el contexto de la IC la afectación de ambos órganos dificulta enormemente su manejo, de hecho la presencia de IRC limita la utilización de fármacos de reconocida eficacia en el manejo de la IC (IECA-ARA2) (1, 2, 51, 64). Recordemos que muchos de los fármacos para la IC actúan a través del riñón, por lo que son frecuentes los efectos secundarios renales. En la fase avanzada de SCR aparece sobrehidratación y resistencia a diuréticos. En este punto debe recordarse que la protección cardíaca debe predominar sobre la renoprotección, ya que disponemos de técnicas de sustitución para el riñón (TSR), mientras que sólo el trasplante cardíaco puede suplir el fallo completo de ese órgano. La falta de intervención decidida por miedo a los efectos secundarios puede llevar a la muerte del paciente con IC. El deterioro de función renal es frecuente en la descompensación de la IC y tiene un valor pronóstico. Un aumento de 0,3 mg/dl de Cr en ingresados por IC se da en un tercio de los pacientes y tiene un valor predictivo de mortalidad a corto y largo plazo. Predice mortalidad en el ingreso con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81%, prolonga la estancia en 2,3 días y aumenta el riesgo muerte a los 6 meses en un 67% (65).

Clasificación del Síndrome Cardio Renal

Solo recientemente se ha propuesto un intento de clasificación para la mejor comprensión del Síndrome Cardiorenal. Ronco fue quien propuso la primera clasificación de esta entidad, la categoriza en 5 tipos diferentes según si se trata de una injuria aguda o crónica o si el compromiso de la injuria es evidentemente simultaneo (1, 2). Tabla 1

Alternativas de Manejo y Terapia

En lo que se refiere a manejo y Terapia del síndrome cardiorenal, se hará referencia solo al SCR Tipo 2, es decir al que corresponde al compromiso de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica descompensada, la cual es la primera en describirse (Ronco).

1.-Optimización de la terapia de la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con Insuficiencia Cardíaca, sobre todo aquellos con disfunción sistólica, deben utilizar los fármacos de probada eficacia en la sobrevida de este tipo de pacientes. Las dosis deben ajustarse a las dosis recomendadas por las diferentes sociedades científicas. Revascularizar a los pacientes isquémicos, corregir los vicios valvulares con significado hemodinámico relevante, controlar la respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación auricular o flutter auricular, restablecer y proteger el ritmo sinusal cuando se considere adecuado. Utilizar la combinación hidralazina-nitritos en aquellos con contraindicación de IECA o ARA-2, ya sea en los casos con disfunción renal o hiperkalemia significativas. Evitar los nefrotóxicos. Considerar la terapia de Resincronización Ventricular en aquellos paciente con IC avanzada con QRS ancho y terapia medica adecuada (10, 11, 13).

El manejo y la terapia del síndrome Cardiorenal es un desafío no exento de dificultades. En la Insuficiencia cardíaca congestiva, el objetivo de la terapia es alcanzar la euvolemia, evitar a toda costa la hipovolemia que genera una mayor activación de la respuesta neuro-humoral, que perpetúan los mecanismos de progresión de la IC. La euvolemia habitualmente se consigue con el uso de diuréticos de asa, a veces en forma innecesariamente agresiva, lo cual genera hipovolemia y deterioro de la función renal. Esta disfunción renal limita o retrasa el uso de IECA o ARA-2, acentúa los efectos adversos de estos en la función renal antes de lograr sus efectos deseados en la IC (66). En ocasiones el paciente esta hipovolemico por lo cual debe disminuir o retirar los diuréticos, retirar los anti inflamatorios no esteroideos , evitar, limitar o postergar el uso de conocidos nefrotóxicos como los aminoglicosidos y el medio de contraste. También se debe investigar y manejar la causa de descompensación lo antes posible para así lograr la compensación de la IC lo antes posible.

2.-Población en riesgo y detección precoz

Pareciera evidente que la identificación de la población en riesgo, el

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME CARDIORENAL

Síndrome Cardiorenal (SCR) Definición: Desorden fisiopatológico que afecta al Corazón y Riñón, en forma aguda o crónica, en que la disfunción de un órgano induce la disfunción en el otro, ya sea de forma crónica o aguda.

SCR Tipo I (Síndrome Cardiorenal Agudo) Rápido compromiso de la función cardíaca (shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca aguda o descompensada) que genera una injuria renal aguda.

SCR Tipo II (Síndrome Cardiorenal crónico) Anormalidad crónica de la función cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva crónica) que causa en forma progresiva y potencialmente permanente enfermedad o insuficiencia renal crónica.

SCR Tipo III (Síndrome Renocardiaco Agudo) Rápido compromiso de la función renal (isquemia renal aguda, necrosis tubular o glomerulonefritis aguda) que causa alteración cardíaca (insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia).

SCR Tipo IV (Síndrome Renocardiaco Crónico) Enfermedad Renal crónica (enfermedad glomerular o intersticial crónica) que contribuye al deterioro de la función cardíaca, a la hipertrofia ventricular y/o eleva el riesgo de un evento cardiovascular adverso.

SCR Tipo V (Síndrome Cardiorenal Secundario)

Condición Sistémica (diabetes mellitus, sepsis, amiloidosis) que causa disfunción Cardíaca y Renal.

diagnóstico precoz y/o progresión del síndrome cardiorenal, es fundamental para el manejo de estos pacientes. Desafortunadamente los marcadores de uso habitual en clínica de daño renal y cardíaco, como la creatinina y troponinas respectivamente muestran un daño que pudiese ser irreversible (2, 64, 66).

En la actualidad los esfuerzos se han focalizado en la identificación de marcadores más precoces y certeros para el diagnóstico del SCR. Entre estos, la Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) es un biomarcador de injuria renal, que daría cuenta de la acumulación de nefrotóxicas e isquemia renal. Precede a la elevación de la creatinina en 48–72 horas, por que puede constituir una señal de alarma de la injuria renal (67). La Cystatin C, es otro biomarcador de injuria renal aguda, se ha sugerido que es mejor y más precoz predictor de la VFG que la creatinina, y no sería afectada por edad, sexo y masas muscular (68). Ambos, NGAL y cystatin C, pueden identificar la injuria renal dentro de las primeras 12 horas, tanto del punto de vista estructural como funcional respectivamente (67, 68).

Desde el punto de vista de la estructura y función cardíaca los troponinas y los péptidos natriuréticos, especialmente el pro-BNP, son los más frecuentemente usados en la práctica clínica habitual (10, 11, 13). La mieloperoxidasa y las citoquinas, como el TNF, interleukina 1 y 6, han sido sugeridas como marcadores de utilidad en el diagnóstico precoz del SCR, pudiendo tener un papel patogénico del mismo. Sin embargo su utilidad en clínica esta por determinarse (69-71).

3.- Diuréticos

El concepto actual de la terapia con diuréticos en la IC es la de utilizar la mínima dosis necesaria para mantener la euvolemia, para en control adecuado de los síntomas congestivos. En el contexto del SCR debe manejarse el concepto de resistencia a diuréticos (93), la cual podría definirse como la persistencia de síntomas congestivos (pulmonares) a pesar de dosis crecientes de diuréticos, como la furosemida, o la necesidad de combinación de diuréticos (de asa, tiazidas, espironolactona), con o sin deterioro de la función renal. La resistencia a diuréticos es una complicación frecuente en la insuficiencia cardíaca. Desde el punto de vista práctico se define como la dosis repetida de 80 mg. o más de 240 mg. al día y persistencia de los síntomas congestivos pulmonares (72). Como ha sido mencionado previamente las dosis altas de diuréticos pueden producir disminución de la volemia, activación de la respuesta neuro hormonal (RAA- Simpática), promoviendo mayor injuria y deterioro de la función renal. Entre las medidas sugeridas están el paso de bolus de furosemida a infusión de la misma, teniendo la preocupación de titular la infusión según la respuesta y la función renal del paciente, para evitar la hipovolemia (2, 66). También se sugiere el uso de terapia combinada con tiazidas con el objeto de disminuir las dosis de furosemida, y así disminuir la resistencia a la misma logrando una mayor excreción de sodio y agua (66). En los casos en que se sospeche bajo débito la combinación con inótropos también disminuye la resistencia a diuréticos (2, 10, 11, 13, 64, 66). Debe por otro lado investigarse la posibilidad de patología obstructiva post renal, así como

la presencia de anemia severa, la cual deberá corregirse adecuadamente, si corresponde.

4.- Ultrafiltración - Peritoneodiálisis

Otra manera de manejar la sobrecarga de volumen en los pacientes con IC es la remoción de fluidos isotónicos puede ser por vía extracorpórea mediante la ultrafiltración (73, 74). Sin embargo, la remoción de líquido no debe sobrepasar la capacidad de movilización desde el intersticio. Una mayor velocidad de remoción puede causar hipovolemia y activar al sistema RAA causando injuria renal (75). El estudio UNLOAD (Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) trial (74), en pacientes con IC aguda, asignó en forma aleatoria terapia con diuréticos intravenosos con ultrafiltración. La ultrafiltración logra mayor pérdida de peso y remoción de volumen, a las 48 horas, que la terapia diurética, así como la tasa de re-hospitalización a los 3 meses y los días de hospitalización fueron significativamente menores que con la terapia diurética. Sin embargo los efectos beneficiosos sobre la función renal no fueron claros. En la actualidad la UF es utilizada en los pacientes con sobrecarga de volumen y resistencia a diuréticos. Otra alternativa terapéutica en los pacientes con SCR, resistencia a diuréticos y deterioro progresivo de la función renal, en la fase aguda y largo plazo es la peritoneo - diálisis, ésta ocupa al peritoneo como membrana semi permeable para el intercambio de toxinas urémicas y manejo de la volemia. Esta técnica no ha sido formalmente evaluada en grandes ensayos clínicos, sólo se tienen los resultados de pequeñas series de pacientes (74-b). En una reciente revisión se observa que en pacientes con IC avanzada las ventajas teóricas serían: la mayor preservación de la función renal residual, mayor estabilidad hemodinámica, mejor aclaramiento de moléculas de tamaño intermedio, entre ellas citoquinas inflamatorias (TNF - IL-1) conocidas por sus efectos de depresión miocárdica e involucradas en la progresión de la IC, mantiene de mejor manera la normo-natremia (74-b). En los trabajos publicados y analizados en esta revisión, si bien cada uno de ellos es de pocos pacientes, en casi todos los pacientes con IC refractaria a terapia médica convencional se observó mejoría clínica, disminución de los signos y síntomas congestivos, mejoría de la capacidad funcional (CF) y una franca disminución de la frecuencia de hospitalizaciones (74-b). En el trabajo de Gotloib et al. en 20 pacientes con IC en CF IV refractarios a la óptima terapia farmacológica y frecuentes hospitalizaciones, con una velocidad de filtración glomerular de $14,8 \pm 3,8$ ml/min. y fracción de eyección menor al 35%, la peritoneo diálisis mejoró en forma significativa el índice de volumen expulsivo, así como el índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, la CF fue 1 en todos los pacientes (75-b). La mortalidad fue de 10%, francamente menor a la esperada, ajustada a la presencia de co-morbilidad, la frecuencia de peritonitis asociada al procedimiento fue de 0,26 episodios/paciente/año (75-b). En la experiencia de este autor, datos no publicados, en 8 pacientes con IC IV refractaria con disfunción sistólica severa, con terapia máxima, creatinina $\geq 2,5$ mg/dl, hospitalizaciones frecuentes y a lo menos 2 episodios de descompensación previas con requerimientos de inótropos, sometidos a peritoneo - diálisis se ha observado disminución de la frecuencia y estadía hospitalaria, mejoría de

los síntomas congestivos, mejoría de la CF y en la mayoría mejoría de la función sistólica (FE).

5.-Terapia Vasodilatadora

La Nitroglicerina intravenosa o el Nesiritide (BNP humano recombinante) son comúnmente prescritos para liberar la congestión pulmonar en los pacientes con IC descompensada. Ambos logran reducir en forma efectiva la demanda de O² del miocardio, al disminuir las presiones de llenado auricular y ventricular, así como al disminuir la resistencia vascular periférica (RVP), con lo que se logra mejoría del gasto cardiaco.

La nitroglicerina es la más ampliamente usada en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, de bajo costo, ampliamente disponible y de fácil titulación es particularmente efectiva en el manejo del edema pulmonar agudo. En el uso de los vasodilatadores una de las desventajas es la caída de la presión de perfusión renal, por lo que la dosis debe ser cuidadosamente titulada, dado que una caída significativa de la presión arterial puede llevar a deterioro de la función renal y activación del sistema RAA (66). Esto último es de particular importancia en el Nesiritide, un vasodilatador con efecto natriurético, de hecho existe aun debate sobre el efecto de esta sobre la función renal. Por un lado hay estudios y meta-análisis, con dosis más altas, que muestran un empeoramiento de la función renal y otros, con dosis mas bajas, que tendrían un efecto protector (77-82). Por ahora pareciera que las dosis sin efecto hipotensor significativo, entre 0.005 and 0.01mg/ kg/ml, no tendrían un riesgo adicional sobre la función renal, mientras que dosis más bajas aun, entre 0.0025 y 0.005mg/kg/ml sin "bolus" pudiesen ser protectores del síndrome cardiorenal (66, 81, 83).

6.-Antagonistas de la Vasopresina (hormona anti diurética)

La Hormona Anti diurética (ADH), secretada por hipófisis posterior en respuesta a la hiperosmolaridad (osmótica) o depleción de volumen (no osmótica) estimula los receptores vasculares (V1a) y renal (V2), que incrementan la RVS y la absorción renal de agua respectivamente. Considerando que es frecuente la hiponatremia con volumen extracelular aumentado en la IC descompensada, con elevados niveles de ADH, es posible plantear el uso de antagonistas de receptores de vasopresina. Tolvaptan y otros antagonistas V2 mejoran los niveles de la volemia efectiva, aumentando la pérdida de agua libre a nivel renal, esto resulta en un aumento de la natremia. Si bien los estudios con antagonistas V2 han sido beneficiosos a corto plazo, logrando reducción de peso, aumento del debito urinario e incrementando la natremia, comparados con placebo o terapia diurética habitual, no ha logrado probar eficacia a largo plazo (84-86). Así, el uso de los antagonistas V2, si bien pueden ser recomendadas en la fase aguda de la descompensación de la IC, posiblemente no influencia sobre la recuperación o sobre la progresión de la enfermedad (2, 64, 66).

7.-Antagonistas de la Adenosina

Cuando disminuye la perfusión renal, la adenosina es liberada para luego unirse a los receptores A1 ubicados en la arteriola aferente y túbulo proximal, causando vasoconstricción y aumento de la reabsorción de so-

dio. Los antagonistas de la Adenosina son agentes terapéuticos que han demostrado utilidad en la mejoría de la perfusión renal y natriuresis. De modo que el uso de Antagonistas A1, como el BG9719, disminuye los síntomas congestivos por aumento de la natriuresis, debido al aumento del flujo sanguíneo real, lo que ayudaría a prevenir la injuria renal (66). En un estudio de 63 pacientes con IC descompensada y sobrecarga de volumen, la adición de BG9719 a la furosemida aumento en forma significativa la natriuresis. En este estudio la combinación de furosemida con antagonistas de la adenosina disminuyó el deterioro de la función renal comparada con la furosemida sola (87).

AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

Como hemos comentado antes la Anemia juega un papel importante en el desarrollo del Síndrome Cardiorenal, pudiendo ser causa o resultado de la disfunción de uno o ambos órganos, por lo que su corrección debería ser considerada. No infrecuentemente existe un componente nutricional o de pérdida dada la frecuencia del uso de anti-tromboticos y terapia anticoagulante, así como la absorción disminuida por congestión visceral. Considerando que la Eritropoyetina (EPO) tiene propiedades anti inflamatorias y anti apoptoticas, la utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) tendría ventajas teóricas. Sin embargo, la estimulación de los receptores EPO puede promover o exacerbar una hipertensión arterial, independiente del aumento de la viscosidad sanguínea (89). De esta manera no todos los beneficios teóricos son confirmados en estudios clínicos, de hecho el estudio CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiencia) con algo más de 1400 pacientes que fueron asignados a altas metas de Hb (13,5 gr/dl) o bajas metas (11,5 gr/dl), en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica y cuyos puntos finales eran cardiovasculares, fue suspendido precozmente por la mayor tasa de eventos en la rama de altas metas (90). Otros estudios como en CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) no han demostrado que la normalización de la Hb disminuya los eventos cardiovasculares (91). En contraste algunos estudios clínicos, analizados en un reciente meta-análisis, han mostrado mejoría de la función cardiaca, reducción del tamaño ventricular, de la capacidad de ejercicio, así como de los niveles de BNP en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia, pero han fallado en demostrar mejoría de la supervivencia (92). Estos resultados generan bastante confusión de si el uso de AEE es beneficioso, y de cual es el nivel objetivo y seguro de Hb. En un artículo de revisión, Kazory and Ross (52), proponen una estrategia en la corrección de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca o renal. En esta toman como objetivo terapéutico una Hb entre 10 y 12 gr/dl, con una Hb menor de 10 gr/dl se debe considerar siempre y estudiar la posibilidad de deficiencia de hierro y/o vitaminas, las que de estar presentes deben ser suplementadas, y una vez que este tratado se utilizara AEE para las metas antes mencionadas (Hb 10 a 12 gr/dl).

CONCLUSIÓN

El SCR en una entidad sólo recientemente reconocida, que está en plena fase de definición, estudio de su patogénesis y fisiopatología, que

reúne a internistas, cardiólogos, nefrólogos e intensivistas, y en el último tiempo a hematólogos. Si bien la presencia de compromiso de la función renal es frecuente en los pacientes cardiopatas, especialmente en aquellos con insuficiencia cardíaca, no es menos frecuente el compromiso cardiovascular y miocárdico expresado como IC en los pacientes con enfermedad renal terminal. La concomitancia de compromiso de ambos sistemas dificulta su manejo y ensombrece el pronóstico. De hecho primeramente descrito el SCR como el empeoramiento de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o descompensada y luego crónica, es un importante marcador pronóstico. Ronco et al a su

gerido una clasificación que abarca todo el espectro de la concomitancia de patologías Cardioresnal. Por último la anemia pudiese ser otro componente en el SCR. Hasta el momento no se han sugerido definiciones operacionales, y estrategias terapéuticas que aborden este tema como una entidad única. Es importante en su manejo evitar los nefrotóxicos, el control adecuado de los factores de riesgo asociados, disminuir el uso de diuréticos cuando corresponda, optimizar la terapia de la IC tanto en la fase aguda de descompensación como en la crónica. En la actualidad hay múltiples nuevas estrategias farmacológicas en estudio, las cuales deberían ser usadas con cautela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ronco C. Cardioresnal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of the systematic definition. *Int J Artif Organs* 2008;31:1-2.
2. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardioresnal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
3. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997; 18:1771-9.
4. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More malignant than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur Heart J* 2001; 3:315-22.
5. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-25.
6. Konstam MA. Systolic and diastolic dysfunction in heart failure? Time for a new paradigm. *J Card Fail* 2003; 9:1-3.
7. McMurray JJ y Stewart S. Heart failure. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83:596-602.
8. Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22:623-6.
9. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:229-41.
10. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Task Force on practice guideline. *Circulation* 2005;112:154-235.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (update 2005) *Eur Heart J Suppl* 2005;7:J 15-20.
12. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-31.
13. Hunt SA., Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis G. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(15):1-90.
14. Senni M, Tribouilly CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98: 282-9.
15. Vukasovic JL, Castro P, Sepúlveda L, et al. Características de la Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada. Resultados del registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO. *Rev Med Chile* 2006;134:539-548.
16. Castro P, Vukasovic JL, Garcés E., Sepúlveda L, et al. Insuficiencia cardíaca en hospitales chilenos: Resultados del registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO. *Rev Med Chile* 2004;132:655-662.
17. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic function and diastolic heart failure: part I y II. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93 y 1503-1508.
18. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1050-6.
19. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
20. Rubinger D. Management of refractory congestive heart failure—a nephrological challenge. *Nephrol Dial Transplant* 2005;(Suppl 7):S37- S40.
21. Arora N, Dellsperger K. Heart failure and dialysis: New thoughts and trends. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2007;23:72-5.
22. Silverberg D, Wexler K, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:163-70.
23. Gotlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Cardiol Failure* 2002;8:136-41.
24. United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:S1-S279.
25. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med.* 2002;136:604-615.
26. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and Hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney*

Dis. 1997;29:368-75.

27. Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1793-800.
28. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2001;161:1207-1216.
29. Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:415-8.
30. United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:S1-S279. [15].
31. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39: s1-266.
32. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2001;161:1207-16.
33. William M. McClellan. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005;89: 419-445.
34. Coresh J., Selvin E., Stevens L., Manzi J. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-2047.
35. Otero A., de Francisco A.- Gayoso P.- García F. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):1-9.
36. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Y. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351: 1296-1305.
37. Amenábar JJ, García López F, Robles NR y cols. Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 2002; 22: 310-317.
38. USRDS; the united states renal data system. USRDS 2003 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (S5): 1-230.
39. Keit DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization *Arch Inter Med* 2004; 164: 659-663.
40. Górriz JL, Castelao AM, De Álvaro F, Portolés J, Luño J, Navarro J, Cases A. One year mortality and risk factors management in diabetic vs non-diabetic patients with CKD stages 3-4. Merena Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Supl.).
41. Ljungman S, Kjeksus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 479-487.
42. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 325: 293-302.
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols. 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: 2560-2573.
44. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25(4 Pt 1):587-94.
45. McClellan WM, Langston RD, Presley R, et al. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(17):1912-9.
46. Fonarow GC., Adams KF jr., Abraham WT et al. Risk stratification for in hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293: 572-580.
47. Heywood JT., Elatre W., Pal RC. Et al. Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:173-180.
48. Smith GL., Lichtman JH., Bracken MB., et al. Renal Impairment and Outcome in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-1996.
49. Go AS, Loa JC. Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 296-302.
50. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2112-2119.
51. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevandans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *European Heart Journal* 2005; 26: 11-17.
52. Kasory A. y Ross E. Anemia: The Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure?. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:639-647.
53. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcome. *Heart Fail Rev* 2008;13:387-392.
54. Yuong JB, Abraham WT., Albert NM et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-230.
55. Tang WH, Tong W., Jain A. et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-576.
56. McClellan W., Aronoff SL., Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;1501-1510.
57. Bahlmann KH., Kielstein JT, Haller H., et al. Erythropoietin and progression of CKD. *Kidney Int Suppl* 2007;107:S 21-25.
58. Johnson ES., Thorp ML., Yang X. et al. Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:559-565.
59. Pfeffer MA., Burdmann EA., Chen C. et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease *N Engl J Med* 2009;361:2019-2032.
60. Drüeke TB., Locatelli F., Clyne N., et al Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia *N Engl J Med* 2006;355:2071-2084.
61. Singh AK., Szczech L., Kezhen L. et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-2098.
62. Pappas KD., Gouva CD., Katopodis KP et al. Correction of anemia with erythropoietin in chronic kidney disease (stage 3 y 4): effects on cardiac performance. *Cardiovasc Drug Ther* 2008;22:37-44.
63. Herzog CA., Muster HA., Li S. et al. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004;10:467-472.

64. Reinglas J, Haddad H, Ross AD and Mielniczuk L. Cardiorenal Syndrome and heart failure *Curr Opin Cardiol*;25:141-147.
65. 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: 136-14.
66. Liu PP. Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective. *Can J Cardiol* 2008; 24 (Suppl B):B25-B29.
67. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105:485-491.
68. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221-226.
69. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm* 2008; 2008:135625.
70. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl):S9-S16.
71. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3046-3052.
72. Gauthier N, Anselm AH, Haddad H. New therapies in acute decompensated heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:134-140.
73. Ronco C, Ricci Z, Brendolan A, et al. Ultrafiltration in patients with hypervolemia and congestive heart failure. *Blood Purif* 2004; 22:150-163.
74. 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; 49:675-683.
75. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:597-599.
76. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 96:191-199.
77. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111:1487-1491.
78. Aaronson KD, Sackner-Bernstein J. Risk of death associated with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *JAMA* 2006; 296:1465-1466.
79. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001; 7:92-100.
80. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1531-1540.
81. Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatient nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I] trial). *Am J Cardiol* 2006; 98:226-229.
82. Armstrong PW, Rouleau JL. A Canadian context for the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) trial. *Can J Cardiol* 2008; 24 (Suppl B):B30-B32.
83. Riter HG, Redfield MM, Burnett JC, Chen HH. Nonhypotensive low-dose nesiritide has differential renal effects compared with standard-dose nesiritide in patients with acute decompensated heart failure and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2334-2335.
84. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, 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; 297:1332-1343.
85. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1963-1971.
86. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297:1319-1331.
87. 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; 105:1348-1353.
88. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl):S75-S88.
89. Ksiazek A, Zaluska WT, Ksiazek P. Effect of recombinant human erythropoietin on adrenergic activity in normotensive hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2001; 56:104-110.
90. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-2098.
91. Drüecke TB, Locatelli F, Clyne N. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-2084.
92. Jin b., Lou X., Lin H., Li J and Shi H. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(3):249-253.
93. Kramer BK, Schweda F, Kammerl M, Riegger GA. Diuretic therapy and diuretic resistance in cardiac failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 4):39-42.
- 74b. Montejó JD., Bajo MA., del Perso G. y Segas R. Papel de la diálisis peritoneal en el Tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. *Nefrología* 2010; 30(1):21-27.
- 75b. Gotloib L., Fudin R., Yukubovich M., Vienken J. Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 29 (Suppl 7):vii 32- vii36.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.