

# Insuficiencia cardíaca y síndrome cardio-renal

Diego F. Echazarreta\*

## Resumen

El síndrome cardio-renal (SCR) se manifiesta como un cuadro clínico que involucra la afectación de ambos órganos, potenciándose en sus efectos deletéreos de forma tal que el daño renal y el miocárdico progresan aceleradamente, dificultando enormemente su manejo. Considerando los resultados de diferentes registros de insuficiencia cardíaca (IC), podemos inferir que aproximadamente el 33% de los pacientes ingresados a las unidades coronarias con diagnóstico de IC descompensada presenta algún grado de insuficiencia renal (IR). El SCR puede tratarse de una asociación por la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular con enfermedad renal crónica (ERC) o por un efecto directo del daño cardíaco sobre el daño renal o viceversa. Sin embargo, la hipótesis más probable es que exista un nexo fisiopatológico común entre ambos a través del daño endotelial. El tratamiento actual involucra el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la arginina-vasopresina, inhibidores de la aldosterona, hipolipemiantes, eritropoyetina, recientes técnicas de ultrafiltración y diálisis. Los pacientes portadores de un SCR deben ser derivados precozmente para efectuar una estratificación de riesgo inicial que nos permita individualizar el tratamiento de la falla renal y cardiovascular a través de un abordaje fundamentalmente interdisciplinario. La identificación de pacientes en riesgo, el desarrollo de protocolos conjuntos y la prevención secundaria son los pilares fundamentales que nos permitirán evitar mayores complicaciones en este subgrupo de pacientes. Finalmente, se debe recordar que el principal objetivo de nuestras estrategias es evitar la iatrogenia que consiste en abordar, sistemáticamente (sin considerar el costo-beneficio de las actuales herramientas farmacológicas), un cuadro clínico cada vez más complejo como es el síndrome cardio-renal.

*Insuf Card 2010;(Vol 5) 1:92-96*

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca - Síndrome cardio-renal - Estratificación de riesgo - Insuficiencia renal

## Summary

### *Heart failure and cardiorenal syndrome*

*Cardiorenal syndrome (CRS) is manifested as a clinical condition that involves the participation of both organs, its deleterious effects are enhanced so that the renal and myocardial damage progresses rapidly, complicating their treatment. Considering the results of different registers of heart failure (HF), we can infer that about 33% of patients admitted to coronary care units, with a diagnosis of decompensate HF have some degree of renal insufficiency (RI). The CRS may be an association by the coexistence of cardiovascular risk factors with chronic kidney disease (CKD) or by a direct effect of cardiac damage on kidney damage or vice versa. However, the most likely scenario is that there is a common pathophysiological link between them through the endothelial injury. Current treatment involves the use of inhibitors of angiotensin converting enzyme, antagonists angiotensin II, diuretics, beta blockers, inhibitors of arginine-vasopressin, aldosterone inhibitors, lipid lowering drugs, erythropoietin, recent ultrafiltration techniques and dialysis. The patients with a CRS should be referred early to make an initial risk stratification which will allow us to individualize treatment of renal failure and cardiovascular diseases through an essentially interdisciplinary*

<sup>#</sup>IV Weekend de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Ciudad de Mendoza, República Argentina. 28 y 29 de Noviembre de 2008.

\* Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Hospital San Juan de Dios de La Plata. Cátedra de Postgrado de Cardiología, Universidad Nacional de La Plata. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Diego Federico Echazarreta  
Tel/Fax: 0054 221 4528807 E-mail: dechaza@uolsinetis.com.ar

Recibido: 09/03/2009

Aceptado: 10/11/2009

*approach. The identification of patients at risk, the development of common protocols and secondary prevention are the cornerstones that enable us to avoid further complications in this subgroup of patients. Finally, we must remember that the main objective of our strategies is to avoid iatrogenic, addressing systematically (without considering the cost-benefit of current pharmacological tools) a clinically increasingly complex as cardiorenal syndrome.*

**Keywords:** Heart failure - Cardiorenal syndrome - Risk stratification - Kidney failure

### Resumo

#### *Insuficiência cardíaca e síndrome cardio-renal*

*Síndrome cardio-renal (SCR) manifesta-se como um quadro clínico que envolve a participação de ambos os órgãos, seus efeitos deletérios são reforçadas de tal forma que o dano renal e miocárdico progride rapidamente, dificultando o seu tratamento. Considerando os resultados de diferentes registros de insuficiência cardíaca (IC), podemos inferir que cerca de 33% dos pacientes internados em unidades coronarianas, com diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada têm algum grau de insuficiência renal (IR). O SCR pode ser uma associação pela coexistência de fatores de risco cardiovascular com doença renal crônica (DRC) ou por um efeito direto do dano cardíaco em danos nos rins, ou vice-versa. No entanto, o cenário mais provável é que haja uma ligação fisiopatológica comum entre ambos através da lesão endotelial. O tratamento atual envolve o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina II, diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da arginina-vasopressina, inibidores da aldosterona, hipolipemiantes, eritropoietina, técnicas de ultrafiltração e diálise. Os pacientes com SCR devem ser encaminhados cedo para fazer uma estratificação de risco inicial nos permite individualizar o tratamento de insuficiência renal e doenças cardiovasculares através de uma abordagem essencialmente interdisciplinar. A identificação de pacientes de risco, o desenvolvimento de protocolos comuns e prevenção secundária são os pilares que nos permitem evitar mais complicações neste subgrupo de pacientes. Finalmente, lembre-se que o principal objetivo das nossas estratégias é o de evitar iatrogenia de usar, sistematicamente (sem considerar o custo-benefício das atuais ferramentas farmacológicas), uma clínica cada vez mais complexas como a síndrome cardio-renal.*

**Palavras chave:** Insuficiência cardíaca - Síndrome cardio-renal - Estratificação de risco - Insuficiência renal

### Definición

El síndrome cardio-renal (SCR) se manifiesta como un cuadro clínico que involucra la afectación de ambos órganos, potenciándose en sus efectos deletéreos de forma tal que el daño renal y el miocárdico progresan aceleradamente, dificultando enormemente su manejo. En la fase avanzada del SCR, aparece la sobrehidratación y la resistencia a los diuréticos. Muchos de los fármacos para la insuficiencia cardíaca (IC) actúan a través del riñón, por lo que son frecuentes los efectos secundarios renales. La muerte de causa cardíaca en pacientes portadores de insuficiencia renal crónica es entre 10 y 20 veces mayor que en la población general. La falta de intervención decidida por miedo a los efectos secundarios puede llevar a la muerte del paciente con IC. El deterioro de la función renal es frecuente en la descompensación de la IC y tiene valor pronóstico. Un aumento de 0,3 mg/dl de creatinina sérica (Cr) en hospitalizados por IC se presenta en un tercio de los pacientes y tiene un valor predictivo de mortalidad a corto y largo plazo. Predice la 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 de muerte a los 6 meses en un 67%<sup>1</sup>.

La IC y la enfermedad renal, a su vez, comparten factores de riesgo que complican su evolución en forma recíproca, independientemente de la patología inicial. La diabetes,

la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo y la dislipemia junto a los antecedentes de enfermedad aterosclerótica y edad avanzada definen a un subgrupo de pacientes con peor pronóstico en la evolución del síndrome. Sin embargo, existe escasa evidencia que nos permita inferir conclusiones sobre su evolución u opciones terapéuticas, considerando que los pacientes con valores de creatinina sérica mayor a 2,3 mg/dl son generalmente excluidos de los ensayos clínicos controlados.

### Prevalencia

Considerando los resultados de diferentes registros de IC podemos inferir que aproximadamente el 33% de los pacientes ingresados a las Unidades Coronarias con diagnóstico de IC descompensada presenta algún grado de insuficiencia renal (IR), definiendo a la misma como la presencia de un filtrado glomerular <60 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>. A su vez, la presencia de valores de creatinina sérica >1,5 mg/dl se relaciona significativamente con el aumento de las complicaciones de origen cardiovascular<sup>2-4</sup>. A la inversa, el 43,6% de las muertes en pacientes con insuficiencia renal crónica obedece a complicaciones de origen cardiovascular. A su vez, los valores de urea y creatinina en el Registro Adhere fueron de vital importancia, junto a la presión arterial sistólica (PAS), para identificar subgrupos con peor pronóstico.

En un estadio avanzado de la enfermedad renal (EAER), la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y enfermedad coronaria alcanza al 75% y al 40% respectivamente. Aproximadamente, un 50% de los pacientes con EAER padece un infarto de miocardio tras 2 años del inicio de la diálisis cuya evolución conlleva alta mortalidad<sup>5</sup>.

Como conclusión, debemos reconocer que la IR tiene una prevalencia muy alta en pacientes con IC y que la misma marca un peor pronóstico en la evolución de este grupo de pacientes.

## Fisiopatología

Poco sabemos de los mecanismos intrínsecos que dominan el SCR cuyos fundamentos fisiopatológicos son algo más complejos que el bajo gasto e hipoperfusión renal. Puede tratarse de una asociación por la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular con la enfermedad renal crónica (ERC) o por un efecto directo del daño cardíaco sobre el daño renal o viceversa. Sin embargo, la hipótesis más probable es que exista un nexo fisiopatológico común entre ambos a través del daño endotelial. Para explicar este nexo se han implicado tres tipos de factores:

a- Mecanismos de regulación local como la fibrosis (VGFE), el exceso de dimetilarginina asimétrica (ADMA) que regula en baja los niveles de óxido nítrico (ON), el estrés oxidativo, la microinflamación, el daño endotelial directo o la disminución de células residentes para la regeneración endotelial.

b- Mecanismos de regulación sistémica como la estimulación simpática, la activación de eje renina-angiotensina, los efectos profibróticos y procalcificantes de la parathormona (PTH), los péptidos natriuréticos o la proteína C reactiva.

c- Sobrecarga de presión por la rigidez arterial y la HTA; y la sobrecarga de volumen (anemia, retención hídrica) como causa de HVI. La afectación cardíaca retroalimenta el circuito al deteriorar la función renal por bajo gasto.

La visión actual del SCR incluye diversos escenarios en los que, de forma aguda o crónica, el fracaso orgánico primario puede ser tanto del corazón como del riñón. Los efectos directos e indirectos de la disfunción de cada uno de estos órganos pueden iniciar y perpetuar el daño en el otro órgano. Aquí se presenta una clasificación publicada<sup>6</sup> recientemente, que divide al SCR en 5 subtipos, considerando la naturaleza bidireccional (cardíaca y renal) de este síndrome. Se tiene en cuenta la fisiopatología, el período de tiempo y la naturaleza de la patología cardíaca y renal concomitante:

**A- SCR tipo 1 ó agudo:** refleja un empeoramiento brusco de la función cardíaca (ej. *shock* cardiogénico, edema agudo de pulmón con función ventricular izquierda preservada, descompensación de IC crónica e IC de predominio derecho) que ocasiona secundariamente daño renal.

**B- SCR tipo 2 ó crónico:** refleja el deterioro crónico de la función cardíaca (ej. IC crónica) que causa insuficiencia renal crónica progresiva.

**C- SCR tipo 3 ó síndrome renocardíaco agudo:** empeora-

miento brusco de la función renal (ej. isquemia renal aguda o glomerulonefritis) que causan disfunción cardíaca aguda (insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia).

**D- SCR tipo 4 ó síndrome renocardíaco crónico:** estado de insuficiencia renal crónica (glomerulopatía crónica) que contribuye a disfunción cardíaca, hipertrofia cardíaca, y/o aumento de riesgo de eventos cardiovasculares.

**E- SCR tipo 5 ó secundario:** condición sistémica (ej. sepsis) que causa ambas disfunciones: cardíaca y renal.

Entre los marcadores de peor pronóstico relacionados con el SCR, podemos mencionar: el péptido natriurético cerebral (BNP), la vasopresina, el óxido nítrico, la troponina T, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina 6 y el cistatin C (recientemente descrito como marcador de estrés renal)<sup>7,8</sup>.

Los pacientes portadores de un síndrome de insuficiencia cardíaca con mayor riesgo de fracaso renal presentan bajas eliminaciones de sodio a pesar de altas dosis de diuréticos, aumento de la relación urea/creatinina y ácido úrico (fallo pre-renal), una presión arterial sistólica menor a 80 mm Hg lo que aumenta la dependencia del filtrado glomerular a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hiponatremia y dependencia máxima de las prostaglandinas con efectos perjudiciales de los antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Debemos resaltar, a su vez, el empeoramiento del pronóstico en pacientes portadores de IC que padecen anemia. A medida que la hemoglobina disminuye, la IC presenta grados más avanzados con deterioro progresivo y consecuente de la función renal. Cuando un paciente presenta IC, anemia e IR, aumenta 6 veces más sus probabilidades de fallecer a los 2 años y 59 veces más el riesgo de requerir diálisis<sup>9,10</sup>.

## Tratamiento

### Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la aldosterona II

Estos grupos de fármacos son la pieza clave en el tratamiento de la IC con disfunción sistólica y que además pueden frenar la progresión de la ERC, especialmente, en pacientes diabéticos. Pero, por otro lado, pueden deteriorar el filtrado glomerular de forma crítica en fases avanzadas de ERC. El estudio ELITE compara captopril y losartan en pacientes ancianos con IC y entre un 25% y un 30% de los pacientes de ambos grupos deterioraron la función renal (aumento de Cr superior a 0,3 mg/l). El programa CHARM ha demostrado una mejoría pronóstica de la mortalidad en IC, aunque en este estudio se incluyen sólo pacientes con deterioro moderado de función renal. En el estudio CONSENSUS los pacientes con IC y con creatinina sérica entre 2 y 3,4 mg/dl mejoran su pronóstico tras la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Un 30% deteriora su función renal que se recupera si se suspende el tratamiento. Resulta interesante que los pacientes que deterioran la FR son los que más se benefician de su uso a nivel cardíaco y suspenderlo asocia mayor mortalidad

cardíaca. En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los IECA son de primera elección respecto a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) que se deberían utilizar sólo en caso de intolerancia-alergia o si el paciente está tratado con ARA II de base por otro motivo. Los ARA II aceptados para el tratamiento de la IC serían losartán (ELITE, ELITE II), valsartán (Val-HeFT en IC, Valiant en IC post-infarto de miocardio) y candesartán (CHARM en IC)<sup>11-13</sup>. Se debe empezar el bloqueo del eje SRAA con dosis bajas e ir aumentando hasta alcanzar la máxima tolerada, controlando la función renal a la semana de su introducción o tras cada aumento de dosis, con una buena hidratación y evitando el uso de AINE. Mantenerlo siempre que el deterioro de la función renal no sea importante y persistente o aparezca hiperkalemia severa. En estos pacientes, se debe descartar una estenosis de arteria renal. El bloqueo dual del eje renina-angiotensina con el uso combinado de dosis menores de ambos fármacos presenta resultados prometedores en el control de la progresión de la ERC. Existen datos contradictorios en el CHARM y el Val-HeFT. El paciente con FR normal debe recibir el tratamiento de su IC de forma adecuada antes de decidir un bloqueo con IECA-ARA II. No existen datos sobre el doble bloqueo para el control de la IC en fases avanzadas de ERC.

### Diuréticos

En estas fases de ERC, sólo los diuréticos de asa tienen suficiente potencia. Debe recordarse que existe un umbral diurético que debe superarse, alcanzando la dosis efectiva en el tratamiento de la IC. Si no responde a 20 mg, mejor doblar dosis que acortar el intervalo de administración. Si aparece una resistencia, debemos descartar el incumplimiento y el exceso de sal en dieta. Las tiazidas a dosis bajas consiguen sinergia diurética. La bumetanida o torasemida podrían tener mayor biodisponibilidad en situaciones de IC y problemas de absorción por edema intestinal. En situaciones agudas de ICC, se recomienda la vía endovenosa para asegurar la disponibilidad. No se ha demostrado beneficio de la dopamina a dosis diuréticas beta adrenérgicas (1-3 mcg/kg/min), ni de la infusión continua de furosemida<sup>14</sup>.

### Beta bloqueantes

Los beta bloqueantes se encuadran en el arsenal terapéutico clásico para la IC. Sin embargo, su uso real por los nefrólogos es escaso en el entorno de la ERC y, especialmente, de la diabetes mellitus. La importancia pronóstica y el impacto en la IR de los beneficios de los IECA y beta bloqueantes no han sido sometidos a ningún ensayo clínico randomizado. En un estudio de 754 pacientes con IC, fue más prevalente la IR y esta situación se reportó como un factor pronóstico independiente tanto de disfunción diastólica como sistólica. En el mismo, la reducción en la mortalidad fue semejante en pacientes con y sin IR<sup>15</sup>.

### Antagonistas de los receptores de arginina-vasopresina

Los antagonistas de la vasopresina actúan sobre los recep-

tores V<sub>2</sub> del túbulo contorneado distal y del colector. Su efecto sobre las aquoporinas permite un efecto diurético. Sin embargo, aún se encuentra pendiente el desarrollo de estudios en fase 3 para su evaluación en el contexto del SCR.

### Nesiritide

Ante la ausencia de tratamientos validados mediante ensayos clínicos controlados en el SCR, nesiritide fue introducido como una nueva opción, basándose en sus beneficios sobre la actividad cardíaca y renal. En pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, nesiritide produce vasodilatación con reducción significativa de la presión arterial y de las presiones de llenado ventricular izquierdo con aumento del volumen sistólico. Este efecto hemodinámico se acompaña de natriuresis y diuresis sin mejoría del *clearance* de creatinina.

Nesiritide no parece mejorar la función renal en pacientes con IC descompensada. La función renal empeora comparado con el basal y esto podría ser referido a la insuficiencia renal, alteraciones hemodinámicas, al balance del sodio, severidad de la IC o dosis de la droga<sup>16</sup>.

### Inhibidores de la aldosterona

Los efectos deletéreos de la aldosterona a nivel cardíaco son conocidos, ya que la producción cardíaca de aldosterona aumenta en la medida que aumenta el grado de la IC a través de la inducción de la aldosterona sintetasas por estimulación de la angiotensina. También, se sabe que la angiotensina II activa sobremanera los receptores de mineralocorticoides en las arterias coronarias y en las células del músculo liso vascular arterial aórtico. Este aumento local de aldosterona puede estimular la producción de enzima convertidora de angiotensina en el sistema renina angiotensina local y de esta manera generar otro círculo vicioso. El estudio EPHEUS (*Epleronone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) ha demostrado importantes beneficios en la IC (fracción de eyección del ventrículo izquierdo -FEVI- promedio del 33%), en el IAM entre 3 y 14 días, pero sólo en pacientes con creatininemias menores a 2,5 mg% o con kalemias superiores a 5 mEq/l o recibiendo otros diuréticos ahorradores de potasio. En él, se destaca que el 87% de los pacientes recibió un IECA y el 75% un beta bloqueante, permitiendo inferir los beneficios del antagonismo de la aldosterona<sup>17</sup>.

### Hipolipemiantes

En las guías NCEPAT-III (*The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel*), se sugiere que en ausencia de datos de estudios randomizados en pacientes con IRC, es razonable asumir que las intervenciones recomendadas por el NCEPAT-III deben reducir la aterosclerosis en pacientes con enfermedad cardiovascular e IRC asociada. El grupo de trabajo concluye, que de acuerdo a la literatura, la expectativa de riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en pacientes con IRC es del 20% (69222), por lo tanto se justifica que la IRC es considerada un equivalente al riesgo de enfermedad cardiovascular, bajando agresivamente el

colesterol. Estas guías se aplican directamente a pacientes con estadio I a IV de IRC y aporta guías específicas sólo para estadio V<sup>18</sup>.

### Eritropoyetina

Datos desde cohortes de seguimiento con más de 5000 pacientes con IRC han demostrado que cerca de la mitad de ellos evidenciaba una hemoglobinemia (Hb) <12 g/dl. Con el progreso de la IRC desde los estadios 1 al 3, el riesgo de presentar una concentración de Hb <12 g/dl, se incrementa el doble. La anemia es frecuente en pacientes con IC y su incidencia parece estar incrementada con el empeoramiento de la misma (9% en IC clase funcional I y 79% en clase funcional IV). Los cambios hemodinámicos compensatorios que resultan de la anemia, por la reducida liberación y utilización del O<sub>2</sub>, como el aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto, resultan en mayor isquemia miocárdica, HVI, dilatación del VI e IC<sup>19</sup>.

### Técnicas de diálisis

La insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento en el seno de ERC puede ser subsidiaria de técnicas de ultrafiltración. Se ha comenzado a utilizar la ultrafiltración semanal venovenosa por vía periférica con buenos resultados. La diálisis peritoneal continua ambulatoria puede ser un tratamiento alternativo para mantener el equilibrio hemodinámico adecuado al conseguir ultrafiltraciones suaves y programadas y que puede representar en un futuro no lejano ser incluida en el arsenal terapéutico en este tipo de pacientes, al permitir al mismo tiempo prescribir tratamientos farmacológicos que, sin diálisis, no serían posibles e incluso se ha publicado, a confirmar, que podría mejorar la función miocárdica y renal. Es frecuente el inicio de la diálisis en pacientes con IC refractaria que aún mantienen ERC grado 4, e incluso 3, por este motivo.

### Manejo integral

El manejo se basa en la individualización de tratamiento, el seguimiento próximo y la integración entre niveles asistenciales: la atención especializada (cardiólogos y nefrólogos) y primaria, algo que nuestro actual sistema sanitario no nos facilita. Los pacientes portadores de enfermedad renal crónica avanzada deben contar con una evaluación cardiológica periódica (clínica, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico 2D Doppler color) y un seguimiento estrecho, ya que muchos pueden presentar isquemia silente que debe ser detectada precozmente. Se debe evitar el uso de nefrotóxicos y especialmente antiinflamatorios y es de fundamental importancia estimar la función renal de los pacientes cardiopatas para ajustar las dosis de determinados fármacos y favorecer la nefroprotección.

### Conclusiones

Los pacientes portadores de un SCR deben ser derivados precozmente para efectuar una estratificación de riesgo inicial que nos permita individualizar el tratamiento de la falla renal y cardiovascular a través de un abordaje

fundamentalmente interdisciplinario. La identificación de pacientes en riesgo, el desarrollo de protocolos conjuntos y la prevención secundaria son los pilares fundamentales que nos permitirán evitar mayores complicaciones en este subgrupo de pacientes.

Finalmente, se debe recordar que el principal objetivo de nuestras estrategias es evitar la iatrogenia que consiste en abordar, sistemáticamente (sin considerar el costo-beneficio de las actuales herramientas farmacológicas), un cuadro clínico cada vez más complejo como el que aquí hemos tratado de analizar.

### Referencias bibliográficas

1. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O' Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Young J, Krumholz HM. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-14.
2. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2112-2119.
3. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevandans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *European Heart Journal* 2005;26:11-17.
4. Portolés Pérez J, Cuevas Bou X. Síndrome cardiorrenal. *Nefrología* 2008;(Supl. 3):29-32.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl.12):S16-S23.
6. Ronco C. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
7. van Kimmenade RRJ, Pinto Y, Januzzi JL Jr. When renal and cardiac insufficiencies intersect: is there a role for natriuretic peptide testing in the cardio-renal syndrome? *European Heart Journal* 2007;28:2960-2961.
8. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, Nieminen MS for the FINN-AKVA Study group. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *European Heart Journal* 2007;28:1841-1847.
9. Sultán MG, Osso JNL. ¿Síndrome cardiorrenal o renocardíaco? Un desafío médico. Parte I. *Insuf Card* 2006;1;3:131-135.
10. Gilbertson DT, et al. The importance of anemia in chronic kidney disease. *JASN* 2002;13 Suppl Abstract SA 848.
11. Pitt B, Segal R et al. Randomized trial of losartan vs captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study ELITE I). *Lancet* 1997;349:747-52.
12. Pitt B, Poole Wilson P, et al. Effect of losartan compared with captopril and mortality in patients with symptomatic heart failure. Randomized trial the losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-87.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
14. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation* 1997;96:1847-1852.
15. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003;Suppl S207-S210.
16. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worse renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-1491.
17. Jorde UP, Vittorio T, Katz SD, et al. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:1055-1057.
18. Nogueira J, Weir M. The unique character of cardiovascular disease in chronic kidney disease and its implications for treatment with lipid-lowering drugs. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:766-785.
19. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-1510.