

INSUFICIENCIA CARDIACA EN EL PACIENTE ANCIANO

Insuficiencia cardíaca, disfunción renal y anemia: síndrome cardiorenal

Jorge Thierer*

La insuficiencia cardíaca (IC) se ha transformado en una entidad de crecimiento incesante en las últimas décadas, a expensas de dos fenómenos: el envejecimiento progresivo de la población y el progreso experimentado por la medicina en general y la cardiología en particular, que ha mejorado el pronóstico de patologías antes seguramente fatales: infartos extensos, valvulopatías pasadas de tiempo quirúrgico, y por qué no, la misma IC. Pacientes que antaño hubieran muerto de forma inmediata hoy sobreviven, pero más expuestos a padecer IC. El problema de la IC es particularmente notable en los ancianos, por una serie de razones que desgranaremos en las siguientes páginas, y a ello debemos sumar la coexistencia de otras patologías que los afligen y que también tienen que ver con delinear su pronóstico y tratamiento. Entre ellas se destacan la disfunción renal y la anemia, tan imbricadas entre sí y con la IC, que algunos autores han acuñado el término de “anemia cardio-renal”.

Quedan en el tintero los trastornos nutricionales, la DBT, la dislipemia, etc. En realidad, no hacemos más que ratificar que la IC es una enfermedad sistémica, y que su abordaje debe ser amplio y multidisciplinario. Tal vez hablar de comorbilidades sea un error, y los pacientes presenten en realidad cuadros que deben ser reclasificados. Más allá de la terminología, sólo una comprensión adecuada de los múltiples fenómenos que presentan nuestros pacientes nos permitirá ser verdaderamente útiles para ellos.

(Rev Insuf Cardíaca 2007; vol II; 4: 175-186)

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) se ha transformado en una entidad de crecimiento incesante en las últimas décadas, a expensas de dos fenómenos: el envejecimiento progresivo de la población y el progreso experimentado por la medicina en general y la cardiología en particular, que ha mejorado el pronóstico de patologías antes seguramente fatales: infartos extensos, valvulopatías pasadas de tiempo quirúrgico, y por qué no, la misma IC. Pacientes que antaño hubieran muerto de forma inmediata hoy sobreviven, pero más expuestos a padecer IC. El problema de la IC es particularmente notable en los ancianos, por una serie de razones que desgranaremos en las siguientes páginas, y a ello debemos sumar la coexistencia de otras patologías que los afligen y que también tienen que ver con delinear su pronóstico y tratamiento. Entre ellas se destacan la disfunción renal y la anemia, tan imbricadas entre sí y con la IC,

que algunos autores han acuñado el término de “anemia cardio-renal”. Dedicaremos la segunda parte del trabajo a este punto.

La insuficiencia cardíaca en los ancianos

Epidemiología y fisiopatología

La prevalencia de IC aumenta con la edad, pasando de menos del 5% en menores de 65 años a alrededor del 8% en mayores de 80 años^{1,2}. Es la causa más importante de internación en ancianos. Los mayores de 65 años representan el 80% de todas las internaciones por IC en EEUU y el 88% de todas las muertes por esa causa.

La mayor prevalencia de esta patología en ancianos tiene que ver con los cambios estructurales a nivel cardiovascular y el aumento en la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y enfermedad coronaria (EC).

¿Cuáles son las causas de estos hallazgos?

Podemos citar razones morfológicas y funcionales asociadas al proceso de envejecimiento³⁻⁵:

En el corazón:

- Hipertrofia, con aumento del espesor parietal sin alteración en las dimensiones cavitarias. Hay modesto aumento del tamaño de los miocitos; pero, simultáneamente, la pérdida de hasta un 35% de los miocitos presentes en la edad adulta.
- Engrosamiento y calcificación de las válvulas aórtica y

* Jefe de la Sección Insuficiencia Cardíaca y Director de Investigación del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Rep. Argentina. Secretario Científico del Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología

Correspondencia: Dr. Jorge Thierer
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.
Blanco Encalada 1543
1428 - Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina

Trabajo recibido: 12/06/2007
Trabajo aprobado: 05/07/2007

mitral, y sobre todo en hipertensos, dilatación de la raíz aórtica que puede llegar a causar insuficiencia aórtica.

- Incremento del componente intersticial, con aumento de colágeno I y fibronectina. A ello se suma el depósito de amiloide, más frecuente cuanto más añosa la población⁶.
- Alteración en el manejo del calcio a nivel del retículo sarcoplásmico.
- Atenuación de la reserva vasodilatadora coronaria y fenómeno de isquemia, aún en ausencia de coronariopatía por disminución de la densidad capilar y aumento de la masa miocárdica.
- Como consecuencia de los fenómenos citados, hay disminución de la *compliance* ventricular. Se prolonga el tiempo de relajación, el llenado ventricular temprano declina y la precarga se hace progresivamente más dependiente de la contracción auricular. Las presiones de llenado cavitarias aumentan en reposo y durante el esfuerzo.
- La mayor prevalencia de fibrilación auricular (FA) en el contexto citado contribuye a la aparición de síntomas.
- Aumento de los fenómenos degenerativos con depósito de lípidos y lipofuscina, proveniente de la peroxidación de membranas mitocondriales.
- Deterioro de la tasa de síntesis proteica y de la fosforilación oxidativa mitocondrial.
- Disminución de la respuesta cronotrópica por alteración del sistema agonista receptor y reducción del número de células sobre todo en el nódulo sinusal.
- Función ventricular en general mantenida en reposo, con deterioro de la capacidad de respuesta frente al estímulo adrenérgico⁷.

En la vasculatura:

- Engrosamiento de la íntima con incremento de tejido conectivo, calcio y lípidos. Las células endoteliales pierden homogeneidad en lo que hace a tamaño y orientación. El flujo intraluminal se torna por ende menos laminar y favorece la progresión de la aterosclerosis.
- Hipertrofia de las células musculares lisas de la media, con fragmentación de las fibras elásticas y mayor calcificación.
- Como corolario de lo anterior: incremento de la rigidez arterial y disminución del área de sección transversal del lecho vascular periférico.
- La consecuencia: aumento de la impedancia a la eyección ventricular izquierda que incrementa la disfunción diastólica y mayor compromiso de la presión arterial ante cambios mínimos de volumen intravascular.

A nivel sistémico:

- Mayor incidencia y prevalencia de los mayores predictores de IC: HTA, diabetes (DBT), EC.
- Disminución de la actividad física y mayor tendencia al sedentarismo, así como disminución de la masa muscular asociada al proceso de envejecimiento, con el lógico decondicionamiento periférico que genera, junto con los cambios centrales, disnea y fatiga de esfuerzo.
- Disminución de la capacidad del riñón para manejar adecuadamente los volúmenes.

La mayor presencia de comorbilidades (anemia, depresión, enfermedad pulmonar, hepática, tiroidea, enfermedad venosa, obesidad, decondicionamiento periférico) hace que los sínto-

mas de IC sean inespecíficos. Al mismo tiempo, síntomas poco usuales de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) pueden ser la única manifestación: deterioro cognitivo, irritabilidad, náuseas, diarrea. Ello hace que el diagnóstico sea más difícil⁸. Por esta razón, se ha propuesto el dosaje de BNP (péptido natriurético), pero en los ancianos los valores de corte son mayores, así como la prevalencia de disfunción renal que aumenta los valores⁹.

El problema de las comorbilidades

¿De dónde tomar la información sobre los ancianos con IC?

Los datos que presentaremos corresponden en general a registros poblacionales, y se acercan más a la realidad que los que surgen de estudios randomizados. Los pacientes incluidos en los estudios randomizados son vistos en general por cardiólogos, y representan sólo una parte del total de los pacientes con IC. La gran mayoría de los estudios se ha centrado en los pacientes con disfunción sistólica. En casi todos, hay un límite superior de edad y los pacientes con mucha enfermedad coincidente, o con disfunción renal significativa no son incluidos. La prevalencia de comorbilidades es alta en el contexto de la IC^{10,11}. Cada una de ellas puede complicar el curso de la IC. Más allá de la influencia que cada una tiene en el desarrollo de la enfermedad, la presencia de comorbilidades determina el consumo de una verdadera polifarmacia, incrementando el riesgo de eventos adversos. La depresión oscila según los registros entre el 11% y el 35% de los casos, y aumenta el riesgo de no adherencia a la medicación. La presencia de alteraciones visuales (90% de los mayores de 70 años) y auditivas (un tercio de los pacientes) condiciona también disminución en la capacidad de autocuidado y menor *compliance* con las indicaciones y la medicación. El deterioro cognitivo juega un rol fundamental. Su prevalencia aumenta con la edad e influye sobre el tratamiento y el cumplimiento de las prescripciones. Debe también recordarse, que la IC es un factor de riesgo para la aparición de depresión y deterioro intelectual, por diversos mecanismos que incluyen la hipoperfusión cerebral y la acción de los mismos factores de riesgo que generaron la IC: HTA, DBT, enfermedad vascular. Los ancianos son más propensos a mostrar falta de capacidad para entender la compleja red de información oral y escrita que se les suministra para el cuidado de su enfermedad y la falta de soporte social es otro punto crítico, que en algunas series aumenta en forma independiente el riesgo de eventos mayores. Por eso, la conformación de grupos multidisciplinarios es fundamental para evitar la internación y reinternación.

Sobran los ejemplos en la literatura. En 116 pacientes añosos (edad mediana de 86 años) en los cuales en la internación se hace diagnóstico de IC, se evidencia alta tasa de comorbilidades: 29% incontinencia, 26% de antecedentes neurológicos, 41% de pacientes con patología musculoesquelética, deterioro cognitivo en más de la tercera parte, tratamiento con drogas psicotrópicas en el 39%. Ninguno tiene el problema cardíaco como el único¹².

En uno de los estudios más significativos, se presentan los datos de 86094 pacientes mayores de 65 años, institucionalizados en 5 estados de EEUU entre 1992 y 1996 con diagnóstico de IC¹³. De ellos, casi tres cuartas partes eran mujeres. La edad

media era de 85 ± 8 años. La tasa de comorbilidades fue elevada: anemia en el 20%, enfermedad cerebrovascular en el 18%, demencia vascular en el 29%, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en el 19%, depresión en el 17% de los casos. Más del 80% de los pacientes tenía disminución moderada a severa de la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria y el 57%: deterioro cognitivo moderado a severo. Más del 70% tenía al menos 4 diagnósticos adicionales al de IC. El 88% usaba 4 medicaciones o más. El 50% recibía digoxina, diuréticos el 45%, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) el 26%, beta bloqueantes el 4% (tener en cuenta los años del registro). El uso de IECA fue influido negativamente por la edad avanzada, el deterioro funcional y el tipo de institución: menos uso en los geriátricos con más camas.

También en un estudio transversal de 122630 beneficiarios del MEDICARE mayores de 65 años, se determinó el papel que juegan las patologías que acompañan a la IC¹⁴. La edad media fue de 80 años. Sólo el 10% de los pacientes era seguido por un cardiólogo, un 53% por un generalista y el 38% restante por otro tipo de especialista. El 70% de los pacientes tenía 3 comorbilidades no cardíacas o más; las más frecuentes fueron HTA, DBT y EPOC. De hecho, el 75% de los pacientes presentaba alguna de las tres. Durante un año el 65% de los beneficiarios presentó al menos una internación; la mitad de ellas fueron consideradas potencialmente prevenibles, y de ellas más de la mitad fueron por IC. La probabilidad de internación para aquel paciente sin ninguna comorbilidad fue del 35%; ascendió al 72% para el que presentaba 5 ó más y a un 94% para el que tenía 10 ó más. La probabilidad de internación prevenible por IC para aquel paciente sin ninguna comorbilidad fue del 10%; se duplicó para el que presentaba 5 ó más y se triplicó para el que tenía 10 ó más. La presencia de insuficiencia renal (IR) crónica, trastorno renal agudo, enfermedad pulmonar crónica, trastorno respiratorio de vías aéreas bajas y DBT fueron los principales predictores de internación prevenible por ICC; las mismas más trastornos cerebrovasculares y psíquicos predijeron la internación prevenible por cualquier causa y mayor mortalidad.

En un estudio ilustrativo con pocos pacientes¹⁵, se compararon 41 pacientes admitidos en una guardia cardiológica con 58 recibidos por una guardia geriátrica, todos con diagnóstico de IC. Los admitidos en guardia geriátrica presentaron mayor prevalencia de sexo femenino, edad casi 20 años mayor (85 vs 68 años de media), y una fracción de eyección (FE) aproximadamente 20 puntos mayor (56% vs 38% de media). Los pacientes geriátricos presentaron mayor deterioro cognitivo, menor grado de autovalidez, menor audición, peor índice de calidad de vida y menor utilización de beta bloqueantes e IECA.

Un análisis de la internación por IC y mortalidad a corto y mediano plazo, en un hospital grande de EEUU en 2323 pacientes mayores de 65 años, revela que desde 1989 a 2000 se verificó un aumento ligero en la proporción de mujeres, mayores de 80 años y con mayor tasa de comorbilidad¹⁶. La duración de la internación promedio se acortó entre el comienzo y el final del período de 6,7 a 5,1 días, y la mortalidad a 30 días bajó del 10% al 5%. De igual modo, la mortalidad al año bajó del 36% al 26%.

En 2062 pacientes mayores de 65 años internados en geriátricos en una región de Canadá, la prevalencia de IC fue del 15%¹⁷. La edad media de los pacientes: 87 años. Eran: diabéticos el 30%, hipertensos el 45% y casi la mitad, coronarios. La prevalencia de comorbilidades fue lógicamente elevada: 35% de EPOC, 59% de demencia. El uso en esa población de IECA, beta bloqueantes y espirolactona fue del 51%, 16% y 10%, respectivamente. Digoxina fue empleada en sólo el 32% de los pacientes. Sólo al 11% se le había prescrito dieta hiposódica y en el 60% de los pacientes no se había hecho control de peso el último mes.

En un estudio de 34587 pacientes mayores de 65 años del MEDICARE, dados de alta con diagnóstico de ICC entre 1998 y 1999¹⁸, se evidencia que casi el 60% son mujeres; la FE, medida en la mitad de los pacientes, fue del 39%; la prevalencia de comorbilidades fue alta: casi el 40% de DBT, el 33% de EPOC, el 18% de accidente cerebrovascular (ACV). Casi la mitad de los pacientes son muy añosos: mayores de 80 años. La prevalencia de HTA, DBT y EC disminuye a lo largo de diferentes estratos de edad; la de ACV, demencia e IR, aumenta. La prevalencia de mujeres aumenta con la edad, así como la FE, que de cualquier manera se conoce en menos pacientes cuanto más añosos. Hiponatremia e hiperkalemia son más frecuentes en los más viejos; hipercolesterolemia es menos frecuente. Todos estos datos condicionan el manejo de los pacientes. El uso de digital, diuréticos y beta bloqueantes disminuye con la edad.

En el estudio Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) de 5010 pacientes, el 46% era mayor de 65 años. Comparados con los menores de esa edad, presentaron prevalencia algo mayor de sexo femenino, clase funcional (CF) III-IV, etiología isquémica e igual FE. La tensión arterial sistólica (TAS) fue mayor, la tensión arterial diastólica (TAD) menor, al igual que la frecuencia cardíaca (FC). Las cifras de urea y creatinina fueron mayores. El uso de IECA y beta bloqueantes fue menor, mientras que el de diuréticos y calcioantagonistas fue mayor. Los niveles de noradrenalina, endotelina y BNP fueron mayores en los viejos, mientras que la actividad de la renina plasmática fue menor. La tasa de eventos mayores y menores fue superior en los mayores de 65 años¹⁹.

La influencia de la edad sobre la mortalidad es un tema de discusión en IC. En este estudio del hospital Gregorio Marañón²⁰, se divide a los pacientes en mayores y menores de 75 años. Los mayores tienen mayor prevalencia de sexo femenino (68% vs 48%), menor prevalencia de obesidad, hipercolesterolemia y EC diagnosticada. ¿Refleja esto la mayor prevalencia de mujeres, que los coronarios mueren antes o que hay subdiagnóstico? La mayor tasa de comorbilidades puede justificar la menor búsqueda. Se hizo menos frecuentemente ecocardiograma (55% vs 78%) pero la prevalencia de FE mayor del 50% fue mayor: 55% vs 40% , así como la de estenosis aórtica (12% vs 7%). Respecto del tratamiento, más diuréticos y aspirina, y menos beta bloqueantes y anticoagulación (11% vs 43%), pese a que la mitad de los pacientes tenía FA. Como variable categórica, la edad dicotomizada en 75 años fue el más fuerte predictor independiente de mortalidad (HR 1,7; IC 95 1,5-2,1). Como variable continua, la edad se asoció a un aumento de mortalidad del 4% por año.

En nuestro país y desde el área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) realizamos la encuesta OFFICE IC, sobre el manejo ambulatorio de pacientes con IC. Allí también analizamos el tema que nos ocupa: sobre 2201 pacientes, 655 (29%) tenían 75 años o más, con una edad media de 80,8 años; y 1546 fueron menores, con una edad media de 61,9 años. Entre los pacientes más añosos hubo más prevalencia de mujeres (48% vs 30%), HTA (79% vs 70%), disfunción renal (9% vs 6%) y cobertura médica (92% vs 63%), así como menos tabaquismo (9% vs 18%), DBT (16% vs 25%) e infarto previo (26% vs 31%). Mayor número de pacientes añosos estaba en CF III-IV (31% vs 25%) y no presentaba ritmo sinusal (44% vs 31%). La función ventricular fue evaluada en menor proporción (83% vs 91%) y más frecuentemente se halló función sistólica conservada (33% vs 25%). Menos pacientes recibieron beta bloqueantes (61% vs 73%), bloqueantes del sistema renina angiotensina (87% vs 93%) y anticoagulación (24% vs 31%). La falta de bloqueantes del sistema renina angiotensina se vinculó a suspensión por efectos adversos y la de beta bloqueantes se asoció más a contraindicación. En el análisis multivariado, se asociaron significativamente a pertenecer al grupo de pacientes mayores: el sexo femenino, la presencia de cobertura médica, la HTA, la ausencia de DBT y tabaquismo, la función ventricular conservada, y la falta de beta bloqueantes²¹.

En conclusión, los ancianos están subrepresentados en los grandes estudios, pero son al menos la mitad de los pacientes en el mundo real. La prevalencia de IC con función sistólica conservada o con deterioro leve como en los jóvenes, es alta. Es frecuente la prevalencia de patologías coexistentes que complican el diagnóstico y el tratamiento.

Tratamiento

El tema de la medicación representa un problema: es factible que los pacientes con más comorbilidad, incontinencia, ortostatismo, etc., sean los más propensos a presentar eventos adversos por el uso de la medicación y por lo tanto la reciban menos. Al mismo tiempo son los más enfermos, y tal vez los que más se benefician.

Una serie de consideraciones deben ser hechas antes de encarar específicamente cada una de las opciones de tratamiento teniendo en cuenta lo siguiente:

1) La presencia de problemas asociados que explican numerosos casos de descompensación o mala respuesta al tratamiento instituido:

- a. Tránsito alimentario, con ingesta excesiva de sodio vinculada a disminución de las capacidades olfativas y gustativas.
- b. Trastornos vinculados a dentición incompleta que llevan a malnutrición.
- c. Infecciones fundamentalmente urinarias y respiratorias que favorecen la descompensación del cuadro estable hasta entonces.
- d. Trastornos cognitivos y económicos así como mala contención familiar y depresión que llevan al incumplimiento de la medicación.
- e. Alteraciones en la absorción, distribución (por disminu-

ción de la albúmina e incremento de la grasa corporal), metabolismo y excreción (hepatoentérica y renal) de las drogas prescritas.

- 2) Recordar que los ancianos son más sensibles dado el deterioro del sistema de conducción del impulso eléctrico a las drogas dromotrópicas negativas; que la malfunción barorreceptora y autonómica los hace más sensibles a la hipotensión inducida por diuréticos y vasodilatadores, que la disfunción renal los predispone a mal manejo de los electrolitos: hiponatremia, hiperkalemia; que por la extensión de EC están más expuestos a que la hipotensión o la taquicardia inducidas por vasodilatadores generen isquemia.
- 3) Considerar la corrección de defectos reversibles: cirugía valvular, alivio de la isquemia, control de la respuesta de la FA, marcapasos en presencia de bloqueo AV de alto grado.
- 4) Tener en cuenta la medicación concomitante: drogas ansiolíticas, antiinflamatorias, etc., y de condiciones patológicas concomitantes: Parkinson, incontinencia urinaria, constipación crónica, etc.
- 5) Prevenir el reposo que predispone a escaras, trombosis venosa y embolia de pulmón.

Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada

Hay ausencia de estudios randomizados de grandes dimensiones en pacientes con IC diastólica, con algunas excepciones, entre ellas el *CHARM Preserved*²² que evaluó candesartán en pacientes con IC y FE > 40%. Hubo menos internaciones en el grupo tratado con droga activa, sin reducción significativa de la mortalidad.

El tratamiento de la IC con función sistólica conservada o levemente deteriorada debe orientarse a la reducción de la ingesta de sal; el uso juicioso de diuréticos evitando la sobredosis, que en pacientes con reducción de la *compliance* ventricular puede generar caída del volumen minuto; control adecuado de la presión arterial y reducción de la FC. Es fundamental la detección y alivio de la isquemia, que en pacientes ancianos suele ser infradiagnosticada^{23,24}.

Para las guías americanas de ICC, son indicaciones:

Clase 1 en el tratamiento de la IC con función conservada: el control de la HTA, de la respuesta ventricular en la FA y el uso de diuréticos para aliviar la congestión.

Clase 2A: la revascularización en los pacientes coronarios con evidencia de isquemia.

Clase 2B: la restauración del ritmo sinusal en la FA y el uso de beta bloqueantes, IECA, antagonistas de angiotensina y calcioantagonistas en hipertensos controlados, o de digital²⁵.

¿Qué sucede en el mundo real?

Los mayores de 75 años reciben menos tratamiento y dosis más bajas de beta bloqueantes e IECA²⁶.

En Alberta (Canadá) entre 1994 y 1999, hubo 11854 internaciones por nueva IC en mayores de 65 años, un 50% del total de las internaciones²⁷. El uso de beta bloqueantes subió del 7% en 1994 al 21% en 1999 y el de IECA-antagonistas de la angiotensina del 31% al 44%. La mortalidad anual ajustada en los mayores de 65 años fue del 18,2% (IC 95%: 14,2% a 22,2%) en los que recibieron beta bloqueantes, del 22,3% (IC 95%: 21% a 23,7%) en los tratados con IECA-antagonistas de la angiotensina y del 16,6% (IC 95%: 13,3% a 20%) en los que

recibieron ambos tipos de drogas, frente al 30% (IC 95%: 28,8% a 31%) en los que no recibieron ninguna. La reducción absoluta de riesgo fue del 13%. Estos últimos, más frecuentemente, fueron tratados en centros rurales u hospitales menos complejos con menor disponibilidad de hemodinamia, y seguidos más frecuentemente por médicos generalistas. Lo interesante de este estudio es que generaliza los hallazgos de los grandes estudios randomizados a una población habitualmente no considerada, más añosa y con elevada proporción de disfunción diastólica. No hubo diferencias en la evolución de aquellos en los que se percibió que podía o no haber contraindicaciones para la medicación.

En más del 90% de los estudios de beta bloqueantes, la edad media fue inferior a 65 años. En un estudio observacional canadiense sobre 11942 pacientes mayores de 65 años dados de alta con nuevo diagnóstico de ICC entre 1994 y 1998, el 10% recibió beta bloqueantes²⁸. La chance de ser tratado con estas drogas fue mayor en isquémicos, hipertensos, tratados con IECA o diuréticos, y menor en los más añosos, con mayor comorbilidad, historia de bradicardia-bloqueo AV o enfermedad respiratoria. En análisis multivariado, el uso de beta bloqueantes se asoció a una reducción del 28% en la mortalidad y del 18% en las internaciones por ICC. El uso de IECA se asoció a reducción del 41% en la mortalidad. En ambos casos, dosis más altas se asociaron a mayor beneficio.

El nebivolol en un grupo de pacientes mayores de 65 años mejora la FE un promedio de 6 puntos²⁹. Es bien tolerado (el 65% alcanza la dosis objetivo de 10 mg/día) sin exceso de eventos adversos respecto del placebo.

En el estudio SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*)³⁰ en 2128 pacientes de 70 años o más con IC conocida o FE < 36%, se adjudicó en forma aleatoria nebivolol en dosis de hasta 10 mg/día (promedio de 7,7 mg/día) o placebo. La FE promedio fue del 36% y el 37% fueron mujeres. Hubo reducción significativa del punto final primario muerte u hospitalización (31,1% vs 35,3%) a expensas de la internación, sin una reducción significativa de la mortalidad.

Un registro interesante por la cantidad de pacientes involucrados es el COLA II (*Carvedilol Open Label Assessment II*). Pacientes de más de 70 años en CF II-IV, con FE < 40% y que fueron tratados con carvedilol, reclutados entre 2002 y 2003. Se incluyó a 1009 pacientes: 402 entre 70 y 75 años, 310 de 75 a 79 años y 297 de 80 ó más. La proporción de hombres y DBT disminuyó con la edad. La tolerancia al tratamiento beta bloqueante disminuyó con la edad: 84% en los menores de 75 años, 77% en los otros dos grupos. Las dosis promedio fueron de 33, 30 y 29 mg/día. En análisis multivariado, la edad avanzada fue uno de los predictores de menor tolerancia, junto con menor TAS, menor FE y la patología respiratoria obstructiva³¹. Este estudio demuestra que aún los pacientes mayores de 75 y 80 años tienen buena tolerancia al tratamiento beta bloqueante con carvedilol (77%).

Tocaremos el punto del tratamiento con IECA y espirolactona más en detalle al referirnos a disfunción renal.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) es frecuente en ancianos por diferentes razones: cuestiones de índole cultural, patología osteoarticular y dolores crónicos, etc. Debe que-

dar claro que aumenta la internación por IC, y que por lo tanto su uso debe hacerse en forma juiciosa³².

La elevada prevalencia de patologías concomitantes más las dificultades en el tratamiento ya citadas explica por qué los ancianos están más expuestos a internarse y reinternarse por IC. La valoración de la función ventricular en internación y el alta con un tratamiento acorde, posible a lo indicado por la evidencia puede juzgarse un primer paso para reducir el riesgo de readmisión. La educación sobre la naturaleza de la enfermedad, el consejo dietético adecuado para evitar la ingesta de sodio en exceso y la hiperhidratación, así como la insistencia en el control de peso (o el reconocimiento precoz de los signos de retención hidrosalina), y el instar a la actividad física para preservar la capacidad funcional nunca serán demasados.

En EEUU, el estudio OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate life-saving treatment In hospitaliZed patients with Heart Failure*)³³ será una base de datos de internación por IC y un programa de mejora de la atención de los pacientes y de educación médica. Buscará aumentar la indicación hospitalaria de beta bloqueantes e IECA. A ello se suma la evidencia de que programas multidisciplinarios para prevenir la reinternación en ancianos pueden ser efectivos³⁴.

Síndrome cardiorenal

Insuficiencia cardíaca y disfunción renal

En condiciones normales, el riñón recibe el 15 a 19% del flujo sanguíneo.

En el contexto de la IC, la forma más frecuente de IR aguda es la pre-renal, con caída del flujo plasmático renal y activación refleja de los sistemas vasoconstrictores: simpático, renina angiotensina, vasopresina. En este caso la osmolaridad urinaria es alta y el sodio urinario inferior a 20 meq/l. En algunas ocasiones se produce una IR aguda atribuible a compromiso hemodinámico marcado, drogas nefrotóxicas o contraste. En este caso la osmolaridad urinaria es menor, y el sodio urinario es > 40 meq/l.

En el contexto de la ICC, la coexistencia con disfunción renal entraña un problema.

¿A qué definimos como IR?

Se acepta como valor de corte para determinar su presencia un filtrado glomerular³⁵ ≤ 60 ml/min/1,73 m².

¿Por qué la disfunción renal se asocia a la IC?

Los factores de riesgo cardiovascular son también factores de riesgo para disfunción renal. Por otra parte la disfunción renal puede *per se* generar mayor deterioro cardiovascular al ser responsable de HTA, anemia, sobrecarga de volumen, hiperparatiroidismo secundario y anormalidades del metabolismo fosfocálcico. La acumulación de productos glicosilados terminales implica un aumento del *stress* oxidativo, y la de ADMA (dimetil arginina asimétrica), que inhibe la síntesis de óxido nítrico, un mayor riesgo de disfunción endotelial. La anemia debida a la disfunción renal por déficit relativo de eritropoyetina genera circulación compensadora hiperdinámica e hipertrofia excéntrica, que es dos veces más frecuente que la concéntrica en la IR. Desde el punto de vista metabólico el hiperparatiroidismo secundario genera hipercalcemia e hiperfosfatemia, con calcificación coronaria y valvular y disfunción en-

dotelial, con sobrecarga de calcio en los miocitos³⁶. La disfunción renal predispone a la aparición de aterosclerosis por la alta prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, pero también por la presencia de factores no tradicionales, entre ellos malnutrición, trastornos del sueño, alteración del balance óxido nítrico/endotelina, *stress* oxidativo. El valor pronóstico de la microalbuminuria puede pasar por expresar mayor daño renal, disfunción endotelial o inflamación.

A su vez, la IC puede exacerbar la disfunción renal. La asociación de disfunción renal con la severidad de la IC puede deberse a mayor compromiso hemodinámico, con hipoperfusión renal y por lo tanto aumento en la retención de sodio y agua; activación de sistemas vasoconstrictores; tal como se señaló, la presencia de antecedentes comunes, como HTA, DBT y aterosclerosis; y finalmente el uso de drogas potencialmente nefrotóxicas como los diuréticos y los IECA³⁷.

Disfunción renal en la internación

En la internación, los valores basales de urea y creatinina tienen valor pronóstico a corto plazo.

En dos estudios aleatorizados con nesiritide, se evaluó la capacidad predictiva de diferentes parámetros de función renal al momento de la internación. En análisis multivariado, el nitrógeno ureico sanguíneo y la relación nitrógeno ureico sanguíneo/creatinina plasmática fueron predictores de mortalidad al año, relegando a la creatinina plasmática y el *clearance* calculado. Se postuló que la urea, pese a ser una medida inestable de función renal, supera en valor pronóstico a la creatinina justamente porque está expresando también el grado de compromiso hemodinámico y mayor activación neurohormonal³⁸. En el registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*), con más de 100.000 internaciones por IC, el nitrógeno ureico con punto de corte en 43 mg%, la creatinina con punto de corte en 2,75 mg% y la TAS dicotomizada en 115 mm Hg diferencian poblaciones de riesgo³⁹. La secreción tubular y la excreción renal de ácido úrico están reducidas en los pacientes con IC internados, correlacionándose con disminución del *clearance* de creatinina⁴⁰.

Más allá de la función renal basal, tiene también valor pronóstico para mortalidad y reinternación, la evolución de la función renal en la internación. De acuerdo con cuál sea la definición de empeoramiento de la misma, su incidencia es variable. En un estudio con 1002 pacientes internados, si se consideran aumentos de 0,1 mg%, un 72% presenta disfunción renal; si se exige un valor de corte más elevado, de 0,5 mg%, sólo el 20% empeora respecto de la basal, lo presenta un 55%, si se exige un 50% de aumento sólo el 3%. La mejor curva ROC se obtiene con un punto de corte de 0,3 mg% de aumento (ello sucede en casi el 40% de los casos) con una creatinina final de 1,5 mg% o más⁴¹. El empeoramiento de la función renal entendido como aumento de la creatinina en internación de 1,3 mg% se dio en otro estudio, en el 27% de una cohorte de 1004 pacientes internados. Fueron predictores la historia de IC y DBT, la HTA y una creatinina basal mayor de 1,5 mg%. El riesgo de muerte en la internación, de complicaciones y de estadía prolongada fue 7, 2 y 3 veces mayor, respectivamente, en los pacientes que empeoraron la función renal.

La disfunción renal no parece ser sistemáticamente consecuen-

cia de hipotensión, ni se vincula con la función ventricular. Factores neurohormonales, vasculares, comorbilidad y tratamientos instituidos pueden jugar un rol⁴². La disfunción renal es predictora en análisis multivariado de peor respuesta al tratamiento diurético y vasodilatador en internación, lo cual a su vez implica peor pronóstico alejado⁴³. Un estudio retrospectivo postula que, en pacientes internados por IC, la resistencia a los diuréticos, además de las causas usuales (disminución en la absorción, llegada al riñón y disminución de la absorción tubular por competencia con aniones orgánicos), puede deberse al mecanismo de *feedback* de fluido entre el riñón y el cuerpo, en el que al disminuir la presión arterial aumenta la reabsorción de sodio en el riñón⁴⁴. El presunto efecto renal de la dopamina se pierde en la IC severa⁴⁵. El uso de nesiritide no mejora la función renal⁴⁶. E incluso puede empeorarla⁴⁷. Los pacientes (un 23%) que al alta de una internación por IC no pueden recibir IECA por limitaciones cardiorrenales (hipotensión, disfunción renal, hiperkalemia) son más añosos, con mayor tiempo de evolución de la IC, menor TAS y natremia y creatinina inicial mayor. Su evolución alejada es peor, con mayor mortalidad⁴⁸. Toda esta evidencia demuestra el peso pronóstico que implica la disfunción renal al inicio y en la evolución de la internación.

Disfunción renal en el paciente ambulatorio

¿Qué sucede en la ICC?

En numerosos estudios randomizados, se han realizado análisis retrospectivos que evidencian el mal pronóstico alejado que impone la disfunción renal. Son limitaciones el hecho de tratarse en muchos casos de análisis retrospectivos y la pérdida de pacientes.

En muchas publicaciones, se considera el valor pronóstico del *clearance* de creatinina (no de la creatinina), la mayoría de las veces calculado por diversas fórmulas. La más empleada es la de Cockcroft Gault: ($\text{clearance} = (140 - \text{edad}) * \text{peso} / 72 * \text{creatinina plasmática}$). Ni ésta, ni otras han sido validadas en IC. Considera el peso del paciente, lo cual podría sobreestimar la función renal, si el paciente tiene sobrepeso o no está en peso seco.

Vayamos a lo reportado:

Los pacientes del estudio PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) con creatinina superior a 1,3 mg% tuvieron un RR para mortalidad de 1,32 (IC 95%: 0,98-1,78)⁴⁹.

En un subgrupo de 585 pacientes del DIG en los que se hizo caminata de 6 minutos, se evaluó la función renal con *clearance* calculado de creatinina por fórmula de Cockcroft. Los pacientes de los dos cuartiles inferiores fueron significativamente más añosos, con mayor proporción de mujeres, internación previa por IC y CF III-IV, así como mayor uso de diuréticos, y la distancia recorrida en la caminata fue menor. En el análisis multivariado, el *clearance* de creatinina fue predictor independiente de mortalidad (HR del cuartil inferior respecto del superior 1,5; IC 95: 1,1-2,1), junto con la capacidad funcional, la FE y la historia de internación por IC⁵⁰.

En 702 pacientes del estudio HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study), se determinó el *clearance* de creatinina por fórmula de Cockcroft Gault. Se dividió a la pobla-

ción entre aquéllas que tienen clearance menor de 40 ml/min (el 17%), entre 40 y 60 ml/min (el 40%) y mayor de 60 ml/min (el 43%), con creatinina promedio de 1,6; 1,2 y 1 mg%, respectivamente. Las pacientes con peor función renal fueron más añosas, hipertensas, diabéticas y más consumidoras de diuréticos. Su pronóstico alejado fue peor, con mortalidades anuales de 14%, 7,5% y 5%. Comparadas con las pacientes con clearance > 60, aquellas con clearance < 40 tuvieron un HR ajustado para mortalidad de 2,4 (IC 95%: 1,6-3,6) y aquellas con clearance entre 40 y 60 un HR ajustado de 1,5 (IC 95%: 1,1-2,1). No hubo diferencia según la función ventricular. Sí se vio que el uso de IECA interacciona con la función renal en la influencia sobre la mortalidad: en las mujeres tratadas con IECA el clearance entre 40 y 60 no impuso peor pronóstico, y el clearance < 40 se asoció a un HR de 1,7. En las no medidas, los HR fueron 2,1 y 3,1 respectivamente⁵¹.

Un subestudio del estudio PRIME II (second Prospective Randomized study of Ibopamine on Mortality and Efficacy)³⁷ comparó 429 pacientes con cardiopatía dilatada no isquémica con 995 pacientes de origen coronario. En seguimiento medio de poco más de 9 meses, murió el 18% de los no coronarios, y en análisis multivariado fueron predictores de mortalidad en los no coronarios: la FE, la CF, el uso de IECA y la función renal, con tendencia a mayor mortalidad cuanto peor la función y diferencias claras para el último cuartilo, con RR de 3 para el peor cuartilo (clearance < 53 ml/min) respecto del mejor (clearance > 90 ml/min). En los coronarios la mortalidad fue 25% y la disfunción renal fue un predictor algo menos potente (RR de 1,8 para el peor cuartilo; clearance < 42 ml/min) respecto del mejor (clearance > 73 ml/min).

En los estudios SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), se excluyó a los pacientes con creatinina > 2 mg%. En el SOLVD tratamiento, el 35% de los pacientes tenía clearance calculado < 60 ml/min, y en el SOLVD prevención el 20%⁵². En el SOLVD prevención, la disfunción renal moderada se asoció en análisis multivariado a un RR para mortalidad de 1,4 (IC 95%: 1,15-1,74), muerte por IC (RR 1,68; IC 95 1,16-2,44) e internación por IC, pero no muerte arrítmica. En el SOLVD tratamiento, la disfunción renal moderada se asoció en análisis multivariado a un RR para mortalidad de 1,4 (IC 95%: 1,2-1,65), muerte por IC (RR 1,5; IC 95%: 1,2-1,8) e internación por IC, pero no muerte arrítmica. El valor pronóstico de la disfunción renal fue independiente de la medicación basal.

¿Por qué la disfunción renal implica peor pronóstico?

Marcador de peor función cardíaca, mayor prevalencia de factores de riesgo, mayor discontinuación de IECA, o relación causal, todas ellas han sido mencionadas como razones.

En los estudios SOLVD, un subestudio considera el filtrado glomerular predicho por la fórmula MDRD⁵³. La creatinina media fue de 1,2 mg%, entre 0,5 y 2,4 mg%. El filtrado promedio fue de 70 ml/min/1,73m², entre 23 y 188. El 32% de los pacientes tiene un filtrado predicho menor a 60 ml/min. Son pacientes más viejos, con FE algo más baja, más prevalencia de diabetes, sexo femenino, hipertensión, CF III-IV y más consumidores de diuréticos. El 22% de los pacientes tenían Hto ≤ 39, y el 4% < 35%. Las características diferenciales coinciden con las de peor función renal. En el análisis multivariado, una caída de 10 ml en el filtrado se asocia a un RR de 1,064 (IC

95%:1,033-1,096) y una caída de 1 punto en el hematocrito, a un RR de 1,027 (IC 95%:1,015-1,038) para mortalidad. Hay fuerte interacción entre ambos factores: el peso pronóstico de cada uno es mayor en los peores estratos del otro. Son limitaciones de este trabajo que la fórmula MDRD no ha sido validada en IC y que hubo en SOLVD criterios de exclusión por función renal, por lo que no todo el espectro de la misma está representado.

¿Qué sucede en el “mundo real”?

Los reportes sobre el valor pronóstico de la IR surgen en general de los grandes estudios randomizados; son análisis post hoc en poblaciones restringidas porque en general se incluyen en pacientes con FE <35-40% y con disfunción renal cuanto mucho moderada.

En la comunidad, los pacientes con disfunción renal son más ancianos, con mayor prevalencia de DBT, HTA y signos de falla retrógrada. No tienen peor función ventricular ni más signos de bajo gasto⁵⁴.

En un análisis prospectivo de 754 pacientes con IC se registra una prevalencia de 16% de clearance calculado <30 y 40 % de clearance entre 30 y 59⁵⁵. La disfunción renal acarrea mal pronóstico, con efecto similar en pacientes con disfunción sistólica o función sistólica conservada. Cada caída de clearance de 1 ml/min se asoció a un RR de 1,01 respecto del valor anterior, corrigiendo por el valor de hemoglobina (Hb).

En un estudio canadiense de pacientes con IC y coronariopatía demostrada, se vio que la mortalidad anual fue del 5% en aquellos pacientes con clearance de creatinina calculado > 60 ml/min, del 15% en aquellos con clearance entre 30 y 60 y del 28% en los que tenían clearance inferior a 30 ml/min⁵⁶. El 39% tenía clearance inferior a 60 ml/min. A medida que el clearance disminuye lo hace también el uso de beta bloqueantes, IECA, aspirina y estatinas y aumenta el uso de nitratos. En el análisis multivariado, la función renal (junto con la DBT, la edad, los hallazgos de la coronariografía y la enfermedad pulmonar o vascular periférica) fue predictor independiente de mortalidad: HR de 1,49 para los pacientes de clearance entre 30 y 60 y 3,19 para aquellos con clearance inferior a 30 ml/min respecto de los que tenían clearance superior a 60 ml/min. El uso de beta bloqueantes y estatinas se asoció a mejor pronóstico en todos los estratos de la función renal; con los IECA sólo se vio efecto positivo en los pacientes con clearance por arriba de 60 ml/min, mientras que en los que tenían menos, la falta de efecto puede adjudicarse a interacción con el uso de aspirina.

Además de los reparos respecto del uso de IECA en los pacientes con disfunción renal, también los diuréticos generan controversia. Se ha vinculado el uso de dosis altas de diuréticos con aumento de la mortalidad, como argumento contra su uso⁵⁷. En realidad, uno puede entender que los pacientes con mayor necesidad de diuréticos son los que peor se encuentran. El uso de tolvaptán, antagonista de la vasopresina que aumenta el clearance de agua libre sin generar alteraciones electrolíticas o activación neurohormonal, ha despertado nuevas esperanzas. El estudio ACTIV (*Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure*)⁵⁸ demostró que el tolvaptán en dosis de 30 a 90 mg/día, comparado con placebo, genera reducción significativa de peso y normalización de la natremia en pacientes hiponatremicos

sin alterar la función renal ni generar hipotensión o taquicardia. No hubo influencia sobre los puntos finales clínicos (tal vez por bajo poder por número insuficiente de pacientes), pero un análisis *post hoc* mostró tendencia a menor mortalidad en los pacientes hiponatremicos y con disfunción renal. El estudio EVEREST (*Efficacy of Vasopressin antagonism in hEart failuRE*)⁵⁹ evaluó en pacientes sintomáticos con FE < 40% si el tolvaptán en dosis de 30 mg/día era capaz de reducir la mortalidad y la internación por IC. El estudio fue guiado por número de muertes y se detuvo al llegar a los 1065.

Los resultados del programa de desarrollo clínico EVEREST, mostraron que una dosis diaria de tolvaptán oral mejoraba los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) en pacientes hospitalizados, con un perfil favorable de seguridad/tolerabilidad a corto y largo plazo.

En los estudios a corto plazo, tolvaptán produjo una mejora estadísticamente significativa relativa al placebo en la conclusión inicial, el compuesto de estado clínico global evaluado por el paciente y cambio en el peso global en el día 7 o alta (P=0,0004, P<0,0001). Aunque las mejoras en ambas escalas estuvieron numéricamente a favor de tolvaptán, el cambio en el peso corporal medio en el día 7 o alta fue significativamente mayor con tolvaptán que con placebo en ambos ensayos a corto plazo. Las reducciones de peso de 3,35 kilogramos (kg) y 2,73 kg (P<0,0001) y 3,77 kg y 2,79 kg (P<0,0001), se vieron en cada ensayo con tolvaptán y placebo, respectivamente.

En el estudio a largo plazo, el uso de tolvaptán no fue distinto del placebo en ninguno de las dos conclusiones principales del estudio a largo plazo: muertes por todas las causas (P=0,68) o la conclusión combinada de muertes y hospitalizaciones cardiovasculares (CV) por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (P=0,55). En un análisis pre-especificado de no inferioridad para placebo, tolvaptán se consideró no inferior al placebo para ambas de las conclusiones primarias. Así, tolvaptán ni mejoró ni empeoró los resultados a largo plazo de la mortalidad u hospitalización para la insuficiencia cardíaca relativa al placebo.

En los últimos años, a partir de la publicación del RALES (*Randomized ALdactone Evaluation Study*)⁶⁰ el número de pacientes tratados con espironolactona aumentó notablemente.

En un análisis retrospectivo reciente de los Veteranos⁶¹, se ve que la incidencia de hiperkalemia y disfunción renal con el uso de espironolactona es mayor que la reportada en los estudios randomizados. A una tercera parte de los pacientes no se les realiza ningún estudio de laboratorio en los siguientes 3 meses de haber empezado a recibir espironolactona. De los pacientes seguidos con laboratorio, un 15% presenta hiperkalemia y un 6% hiperkalemia severa. Un 9% desarrolla IR y de ellos la mitad presenta hiperkalemia. El riesgo de presentar hiperkalemia en seguimiento es del 35% en los pacientes con creatinina superior a 1,5, frente al 9% en los que tienen menos, y del 30% si se excluye a los pacientes con creatinina superior a 25 mg%. En los que tienen más de 2,5 de creatinina, hay hiperkalemia en más del 60% de los casos. El uso de beta bloqueantes puede contribuir a favorecer la hiperkalemia al disminuir la secreción de renina.

En otro reporte, en 125 pacientes tratados con espironolactona, se observó desarrollo de hiperkalemia en el 36% en seguimiento medio de 11 meses, con un 10% presentando cifras

superiores a 6 meq/l⁶². En el 55% de los pacientes la creatinina, aumentó un 20% ó más, y en el 24% un 50% ó más. No hubo relación con el uso de beta bloqueantes o IECA. En el análisis multivariado, predicen aumento del 50% de la creatinina la edad (RR 1,7; IC 95%: 1,03-2,91) y la FE (RR 0,84; IC 95 0,89-0,99 por cada 10% de aumento de la FE). Predicen aumento del potasio por arriba de 6 meq/l: la FE (RR 0,37; IC 95%: 0,15-0,85 por cada 10% de incremento) y la CF (RR 3,36; IC 95%: 1,17-9,69 por cada aumento de 1 CF). Por lo tanto pacientes añosos y con baja FE son los más propensos a presentar efectos adversos.

La indicación de espironolactona se hace muchas veces en condiciones inapropiadas. En un registro del MEDICARE de 2000, el 23% de pacientes con kalemia superior a 5 meq/l, el 14% de pacientes con creatinina superior a 2,5 mg% y el 17% de pacientes con *clearance* calculado inferior a 30 ml/min/1,73 m² fueron medicados con espironolactona⁶³.

Surge como conclusión obvia la necesidad de controlar a los insuficientes renales del seguimiento estricto de laboratorio y de evitar los suplementos orales de potasio.

Insuficiencia cardíaca y anemia

La prevalencia de anemia en la población con IC es variable y depende del valor de corte elegido⁶⁴. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay anemia cuando la Hb es menor de 13 g% en el hombre y 12 g% en la mujer. Muchos de los estudios realizados en IC han tomado valores de corte inferiores, de entre 12 y 12,5 g%, sin tener en cuenta tampoco que en la mujer posmenopáusica tal vez el valor de corte debería ser igual al del hombre, considerando además, que el grueso de las mujeres con IC son posmenopáusicas. Sí está claro que la prevalencia de anemia aumenta con la CF, yendo del 9% al 79% de CF I a IV⁶⁵, del 0% al 66%⁶⁶ ó del 7% al 26%⁶⁷. Ello depende de las definiciones y puntos de corte utilizados, así como de la población considerada. Debe tenerse en cuenta que en las mujeres, los valores de Hb baja son casi 2 veces más frecuentes que en el hombre⁶⁸. La diferencia de sexos debería tenerse en cuenta a la hora de definir prevalencia de anemia: el valor de corte para anemia en mujeres posmenopáusicas debe ser igual al de los hombres; con el valor de corte menor para mujeres, la verdadera prevalencia en mujeres puede infraestimarse. Pero la prevalencia debería ajustarse también por la edad: las mujeres son mayores que los hombres. Esto puede sobreestimar la diferencia⁶⁹.

Los mecanismos por los cuales hay anemia en la IC son variados⁷⁰⁻⁷². Puede haber anemia de causa nutricional, puede deberse a pérdida de hierro en tomadores crónicos de AAS, pero la mayoría de las veces parece ser anemia de enfermedades crónicas, en la que la activación inflamatoria juega un rol importante. La elevación de las citokinas puede deprimir la función de la médula ósea y generar un estadio de resistencia a la eritropoyetina⁷³. La disfunción renal que acompaña a la IC en muchos casos cursa con una disminución relativa de los niveles de eritropoyetina. De allí que aún cuando en muchos pacientes la eritropoyetina esté elevada, sus valores siguen siendo bajos, respecto del grado de anemia. El uso de IECA genera una disminución de la producción de eritropoyetina⁷⁴. La ane-

mia vinculada a enfermedades crónicas cursa con morfología eritrocitaria normal y depósitos normales de hierro. La regulación de los niveles de eritropoyetina en la IC es compleja; por un lado la caída del volumen minuto y la perfusión renal lleva a aumento en la liberación de eritropoyetina; por el otro, el aumento en los niveles de citocinas genera disminución en la respuesta medular a la eritropoyetina con caída de la eritropoyesis. La anemia genera activación simpática refleja, aumento del volumen minuto, hiperdinamia y caída de la resistencia periférica y hemodilución. La expansión del volumen plasmático, sumada a la vasoconstricción por activación simpática, genera un incremento de la carga y remodelado con hipertrofia excéntrica. A ello debe sumarse la mayor probabilidad de isquemia en pacientes con hipertrofia e hipoperfusión subendocárdica⁷⁵. Finalmente, la anemia puede ser dilucional, por activación del sistema renina angiotensina y la vasopresina. La anemia dilucional no implica mejor pronóstico alejado, y en algunas series incluso es peor⁷⁶. En una cohorte de poco más de 1200 pacientes de Alberta (EEUU) con IC, recientemente diagnosticada, se detectó anemia en el 17%. En el 58%, es anemia de enfermedades crónicas, en el 21% déficit de hierro, en el 13% vinculada a otras patologías asociadas y en el resto por otras deficiencias⁷⁷.

La anemia genera sin duda disminución de la capacidad funcional, y tiene además valor pronóstico. Valores menores de Hb se asocian a mayor mortalidad alejada. Horwich y col. en una base de 1061 pacientes CF III-IV encuentran mortalidad creciente, siendo la Hb un predictor independiente de mayor mortalidad, con un 13% de aumento por cada caída de 1 g%⁷⁸. De igual modo en el SOLVD, se demuestra un aumento del 6% en la mortalidad por cada caída de 1 punto en el hematocrito⁷⁹.

Pronóstico

Tanto estudios aleatorizados como registros poblacionales confirman el valor pronóstico de la anemia en el contexto de la IC. En los estudios SOLVD, la prevalencia de anemia (Hto < 39 en hombres y 36 en mujeres) fue del 18%. La incidencia de anemia en el año siguiente fue del 11,3% en la rama enalapril y del 7,9% en la rama placebo (OR ajustado), considerando cambios en creatinina y cambios en peso, para eliminar la confusión por efecto sobre la función renal, con dilución o caída en la producción de eritropoyetina de 1,52, (IC 95%: 1,22-1,89). La anemia prevalente al inicio del estudio se asoció a un OR para mortalidad en el seguimiento de 1,44; la anemia incidente durante el estudio se asoció a un OR para mortalidad de 2,08. La caída de un punto de hematocrito se asoció a un aumento del 3% en la mortalidad en la rama placebo, y del 2% en la rama enalapril⁸⁰.

En el ELITE II (*Evaluation of Losartan In The Elderly II*), valores de hematocrito inferiores a 12,5 g% ó superiores de 16,5 g% se asociaron a peor evolución alejada, condicionando una curva en U⁸⁰. Otros estudios no han verificado esa relación en U con el pronóstico⁸¹.

En el PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*), se demuestra un aumento de la mortalidad del 3% por cada punto de caída en el hematocrito, pero el grueso del

riesgo se concentra en el quintilo más bajo, donde el riesgo aumenta 11% por cada punto de caída⁸².

La prevalencia de anemia varía según la población considerada; en el registro poblacional InCHF y en el estudio randomizado Val-HeFT, pese a tratarse de poblaciones diferentes con diferente FE, prevalencia de factores de riesgo y tratamiento, la anemia es predictor independiente de mortalidad, con aumento del riesgo del 9,7% y 7,8 %, independiente por cada g% de caída de la Hb, respectivamente⁸³.

En un análisis retrospectivo del Val-HeFT, se define una prevalencia de anemia del 23%. Los anémicos son más añosos, con peor función renal y signos de retención hídrica. Su peso es menor, y sus valores de BNP y PCR (proteína C reactiva), mayores. Tanto la presencia de anemia como la caída de la Hb en la internación se asocia a peor evolución alejada⁸⁴.

Conclusiones similares se pueden extraer de un subestudio del RENAISSANCE (*Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines*), que evaluó etanercept en el tratamiento de la IC. La caída de la Hb en seguimiento a 24 semanas se asoció a un incremento de la masa ventricular, medida con resonancia magnética, y a peor evolución, mientras que la corrección de la anemia se tradujo en mejor pronóstico⁸⁵.

Hallazgos similares se dan en los registros poblacionales.

En una cohorte de 190 pacientes ancianos con IC, la anemia (Hb < 12 g%) se ve en el 42% de los pacientes; es predicha por sexo femenino y disfunción renal y se asocia a mayor mortalidad. También en este estudio, se evidencia una curva en U con el rango óptimo para mortalidad cuando la Hb está entre 13,5 y 15 g%⁸⁶.

En un análisis de la base de datos de Duke, considerando todos los pacientes con IC sometidos a coronariografía entre 1995 y 2003, se reúnen 4951 pacientes de los cuales, de acuerdo con la OMS, el 39% presenta anemia. Si bien la anemia impone un peor pronóstico, ello se evidencia sobre todo en los pacientes sin lesión significativa (19% de aumento en la mortalidad por cada g% de caída de Hb) que en los pacientes con lesión de 3 vasos (7% de aumento en la mortalidad por cada g% de caída de Hb). Ello hace suponer que factores diferentes de la isquemia son los responsables de los efectos perniciosos de la anemia⁸⁷.

En un subestudio del OPTIMIZE-HF en más de 48000 pacientes internados con IC y considerando la Hb de ingreso en cuartiles (menos de 10,7; 10,7-12,1; 12,1-13,5; más de 13,5 g%), surge que los cuartiles más bajos tienen mayor prevalencia de sexo femenino, peor función renal, internación más prolongada y peor evolución hospitalaria y alejada⁸⁸.

En una población de 1.063.495 pacientes del MEDICARE, se determina en 1999 una prevalencia de anemia del 5% y de IC de casi el 10%. Entre los anémicos, la incidencia de IC en 2000 es del 12% frente al 6% en los no anémicos (HR ajustado de 1,29). La mortalidad en los anémicos que desarrollan IC es mayor que en los no anémicos (HR ajustado 1,28). Puede que la anemia señale pacientes con más enfermedades asociadas que llevan a la IC; puede que la anemia sea un marcador de la misma; o que sea causante de la IC, al generar cambios hemodinámicos e isquemia⁸⁹.

Los estudios que no encuentran valor pronóstico independien-

te para la anemia son realmente escasos⁹⁰.

Tratamiento

¿Cómo intervenir sobre los pacientes con IC y anemia?

El uso de eritropoyetina sigue siendo debatido. En pacientes renales crónicos en diálisis con historia de cardiopatía, subir el hematocrito a valores superiores al 40% se ha asociado a más efectos adversos que llevarlo al 30%⁹¹, pero en otro ensayo llevar la Hb a 13,5 g% se asoció a mejor evolución que dejarla en 10 g%⁹². No en todos los estudios en renales crónicos, la elevación del hematocrito a valores normales fue perjudicial⁹³. En la IC, no hay aún mucha experiencia. Estudios no controlados, o controlados con pocos pacientes, empleando eritropoyetina subcutánea y hierro endovenoso muestran mejoría de la capacidad funcional, caída de las internaciones y disminución de la necesidad de diuréticos⁹⁴. En un primer estudio piloto en 26 pacientes con eritropoyetina recombinante y hierro endovenoso para llevar la Hb a 12 g%, se logra mejoría de la capacidad funcional y de la FE de 8 puntos⁹⁵. En un siguiente estudio abierto y randomizado en 32 pacientes CF III-IV con Hb media de 10,8 g%, la eritropoyetina genera mejoría franca de la CF y disminución de la estancia hospitalaria⁹⁵. En un estudio de Mancini en 26 pacientes randomizados en forma simple ciega 2,1 a eritropoyetina o placebo, el tratamiento activo generó aumento de la Hb y de la capacidad de esfuerzo (de 11 a 12,7 ml/kg/min). En algunos de ellos, se produjo aumento de la masa globular con caída del volumen plasmático sin aumento de la dosis de diurético⁹⁶.

Se han postulado efectos antiapoptóticos, neurotróficos, antioxidantes y proangiogénicos para la eritropoyetina. Potencialmente el tratamiento de la anemia con eritropoyetina puede ser riesgoso, al incrementar la incidencia de HTA, trombosis por hiperagregabilidad plaquetaria y disfunción endotelial con aumento de la producción de endotelina⁹⁷. El estudio CREATE (*Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*) evaluará si la corrección temprana de la anemia, cuando la Hb está entre 11 y 12,5 g% para llevarla entre 13 y 15 g%, versus tratar sólo cuando la Hb es menor de 10,5 g% para llegar a un objetivo de 11,5 g%, se traduce en mejor evolución y mayor reducción de la masa ventricular.

Las dificultades planteadas llevan a generar consenso acerca de que el síndrome de anemia-cardiorenal debe ser encarado conjuntamente por clínicos, cardiólogos y nefrólogos, y tender a tratar al paciente cuando presenta manifestaciones iniciales de anemia o disfunción renal^{98,99}.

Conclusión

Nos hemos referido a temas que parecieran escapar de la esfera cardiológica. Y sólo a algunos de ellos. Quedan en el tintero los trastornos nutricionales, la DBT, la dislipemia, etc. En realidad, no hacemos más que ratificar que la IC es una enfermedad sistémica, y que su abordaje debe ser amplio y multidisciplinario. Tal vez hablar de comorbilidades sea un error, y los pacientes presenten en realidad cuadros que deben ser reclasificados. Más allá de la terminología, sólo una comprensión

adecuada de los múltiples fenómenos que presentan nuestros pacientes nos permitirá ser verdaderamente útiles para ellos.

Summary

Heart failure, renal dysfunction and anaemia: cardiorenal syndrome

Heart failure (HF) has become an entity of incessant growth in the last decades, at the expense of two phenomena: the population's progressive aging; and the progress experienced by the medicine in general and the cardiology in particular, that has improved the prognosis of pathologies before surely fatal: extensive heart attacks, valvulopathies out of surgical time, and why not, HF itself. Patients who would have died immediately at a past time, today would survive, but with a biggest exposure to HF. Heart failure is a particularly remarkable problem in elderly people, due to a series of reasons to those which we should add the coexistence of other pathologies that afflict them and that also are related to the definition of its prognosis and treatment. Among them, renal dysfunction and anaemia stand out, so imbricate to each other and to the HF that some authors have coined the term of "cardio-renal anaemia."

Nutritional dysfunctions, diabetes, dyslipemia, among others, are still in the inkwell. In fact, we haven't made more than ratify that HF is a systemic illness, and that its boarding should be wide and multidisciplinary. Perhaps it's a mistake to speak about comorbidities, when what patients really show are profiles which should be reclassified. Beyond the terminology, an appropriate understanding of the multiple phenomena that our patients present will only allow us to be truly useful for them.

Resumo

Insuficiência cardíaca, disfunção renal e anemia: síndrome cardiorenal

A insuficiência cardíaca (IC) se transformou numa entidade de crescimento incessante nas últimas décadas, às expensas de dois fenômenos, o envelhecimento progressivo da população e o progresso experimentado em geral pela medicina e a cardiologia em particular, isso melhorou o prognóstico de patologias antes certamente fatais: infartos extensos, valvulopatias passadas de tempo cirúrgico, e por que não, o próprio IC. Pacientes que teriam morrido de forma imediata hoje sobrevivem, mas com uma predisposição maior para IC. O problema da IC é particularmente notável em pessoas idosas, devido a uma série de razões que vamos desenvolver nas seguintes páginas, e a isso devemos somar a coexistência de outras patologias que nos afligem e que também estão relacionadas com delinear seu prognóstico e tratamento. Entre elas, destacam-se a deficiência orgânica renal e a anemia tão imbricadas entre si com a IC, que alguns autores cunharam com o termo de "anemia cardiorenal."

Deficiências orgânicas nutricionais, diabete, dislipemia, etc. entre outras, ainda estão no tinteiro. Na realidade, nós não

fizemos mais que ratificar que o IC é uma doença sistêmica, e que sua abordagem deve ser ampla e multidisciplinária. Talvez seja um erro falar sobre comorbidades, e os pacientes realmente apresentem problemas que deveriam ser classificados. Além da terminologia, só uma compreensão apropriada dos fenômenos múltiplos que nossos pacientes apresentam nos permitirão ser verdadeiramente úteis para eles.

Referencias bibliográficas

1. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997;241:387-94.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
3. Wei J. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992;327:1735.
4. Besse S, Delcayre C, Chevalier B, et al. Is the senescent heart overloaded and already failing? A review. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:581.
5. White M, Roden R, Minobe W, et al. Age related changes in? Adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994;90:1225.
6. Lie J, Hammond P. Pathology of the senescent heart: anatomic observations of 237 autopsy studies 90 to 105 years old. *Mayo Clinic Proc* 1988;63:552.
7. Ogawa T, Spina R, Martin W, et al. Effects of aging, sex and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation* 1992;86:494.
8. Rich M. Office management of heart failure in the elderly. *Am J Med* 2005;118:342-348.
9. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
10. De Geesta S, Steemanc E, Leventhal M, et al. Complexity in caring for an ageing heart failure population: concomitant chronic conditions and age related impairments. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2004;3:263-270.
11. Ulf Dahlstrom. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7: 309-316.
12. Liena C, Gillespie N, Struthers A, et al. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002;4:91-98.
13. Gambassi G, Forman D, Lapane K, et al. Management of heart failure among very old persons living in long-term care: Has the voice of trials spread? *Am Heart J* 2000;139:85-93.
14. Braunstein J, Anderson G, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226-33.
15. De Geest S, Scheurweghs L, Reynders I, et al. Differences in psychosocial and behavioural profiles between heart failure patients admitted to cardiology and geriatric wards. *Eur J Heart Fail* 2003;5:557-567.
16. Feinglass J, Martin G, Lin E, et al. Is heart failure survival improving? Evidence from 2323 elderly patients hospitalized between 1989-2000. *Am Heart J* 2003;146:111-4.
17. Shibata M, Sonoff C, Tsuyuki R. Utilization of evidence-based therapies for heart failure in the institutionalized elderly. *Eur J Heart Fail* 2005. Artículo en prensa.
18. Havranek E, Masoufi F, Westfall K, et al. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure Project. *Am Heart J* 2002;143:412-7.
19. Baruch L, Glazer R, Aknay N, et al. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Val-sartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004;148:951-7.
20. Manuel Martínez-Sellés M, GarcíaRobles J, Prieto L, et al. Heart failure in the elderly: age-related differences in clinical profile and mortality. *Int J Cardiol* 2005;102:55-60.
21. Patiño I, Vulcano N, Ylari E, y col. Insuficiencia cardíaca en ancianos: una entidad diferente? Office IC. Abstract presentado en Congreso SAC 2004.
22. Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
23. Aurigemma G, Gaasch W. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097-1105.
24. Angeja B, Grossman W. Evaluation and Management of Diastolic Heart Failure. *Circulation* 2003;107:659-663.
25. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).
26. Hulsmann M, Berger R, Mortl D, et al. Influence of age and in-patient care on prescription rate and long-term outcome in chronic heart failure: a data-based substudy of the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail* 2005;7:657-661.
27. Johnson D, Jin Y, Quan H, et al. Beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/ receptor blockers prescriptions after hospital discharge for heart failure are associated with decreased mortality in Alberta, Canada. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1438-45.
28. Sin D, McAlister F. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;113:650-656.
29. Edesa I, Gasiorb Z, Witab K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENE-CA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631-639.
30. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
31. Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:302-7.
32. Heerdink E, Leufkens H, Herings R, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-12.
33. Fonarow G, Abraham W, Albert N, y col Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): Rationale and Design. *Am Heart J* 2004;148:43-51.
34. Rich M, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:1190-5.
35. Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
36. Maxwell A, Ong H, Nicholls P, et al. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:125-130.
37. Smilde T, Hillege H, Navis G, et al. Impaired renal function in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure: association with neurohormonal activation and survival. *Am Heart J* 2004;148:165-172.
38. Aronson D, Mittleman M, Burger A. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004;116:466-473.
39. Fonarow G, Adams K, Abraham W, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-580.
40. Ochiai M, Barreto A, Oliveira M, et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:468-474.
41. Gottlieb S, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-141.
42. Forman D, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-67.
43. Cioffi C, Stefanelli C, Tarantini L, et al. Hemodynamic response to intensive unloading therapy (furosemide and nitroprusside) in patients >70 years of age with left ventricular systolic dysfunction and decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:1050-1056.
44. De Pasquale C, Dunne T, Minson R, et al. Hypotension is associated with diuretic resistance in severe chronic heart failure, independent of renal function. *Eur J Heart Fail* 2005;7:888-891.
45. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, Di Serio C, Tarantini F, Boncinelli L, Baldereschi G, Valoti P, La Cava G, Olianti C, Masotti G, Marchionni N. Renal but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med* 2004;32:1125-1129.
46. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, Ayala T, arshall J, Minshall S, Greenberg N, Thattassery E, Fisher ML, Rao K, Gottlieb SS. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004;110:1620-1625.
47. Sackner-Bernstein J, Skopicki H, Aronson K. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-1491.
48. Kittleson, M, Hurwitz S, Shah M, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2029-2035.
49. The PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
50. Mahon N, Blackstone E, Francis G, et al. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1106-1113.
51. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1593-1600.

52. Dries D, Exner D, Domanski M, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-9.
53. Al-Ahmad A, Rand W, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-96.
54. Shlipak M, Massie B. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110:1514-1517.
55. McAlister F, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-1009.
56. Ezekowitz J, McAlister F, Humphries K et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1587-1592.
57. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Wang Y, Young JB, Krumholz HM. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147:331-338.
58. Gheorghade M, Gattis W, O'Connor C, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled study. *JAMA* 2004;291:1963-71.
59. Gheorghade M, Orlandi C, Burnett jr J, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: outcome study with tolvaptan (EVEREST) *J Card Fail* 2005;11:261-269.
60. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
61. Shah K, Rao K, Sawyer R, et al. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:845-849.
62. Svensson M, Gustafsson G, Galatius S, et al. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004;10:297-303.
63. Masoudi F, Gross C, Wang Y, et al. Adoption of Spironolactone Therapy for Older Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction in the United States, 1998-2001. *Circulation* 2005;112:39-47.
64. Komajda M. Prevalence of anaemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004;10:S1-S4.
65. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anaemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7): 1737-1744.
66. Wisniacki N, Aimson P, Lyle M. Is anaemia a cause of heart failure in the elderly? *Heart* 2001;85(suppl D):4 (abstract).
67. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002;86(1):115-121.
68. Anker S, Steinborn W. Definition, type, frequency and prognostic impact of anaemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;suppl 2:217-220.
69. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005;149:391-401.
70. Coats A. The pathophysiological basis of anaemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; suppl 2:213-216.
71. Felker M, Adams K, Gattis W, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-966.
72. Okonko D, Anker S. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10:S5-S9.
73. Bolger AP, Doehner W, Sharma R, Coats AJS, Anker S. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circ* 2002;106 (Suppl 1):II- 570-II-571.
74. Chatterjee B; Nydegger UE, Mohacs P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(i) antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000;2(4):393-398.
75. Katz S, Mancini D, Androne A, et al. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; suppl 2: 221-224.
76. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-229.
77. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anaemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-225.
78. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
79. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-962.
80. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391-9.
81. Anker SD, Sharma R, Francis DF, Pitt B, Poole-Wilson PA. Coats AJS. Hemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure with a U-shaped curve: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2002;23:447 (abstract).
82. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anaemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
83. Maggioni A, Opasich C, Anand I, et al. Anaemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005;11:91-98.
84. Anand I, Kuskowski M, Rector T, et al. Anaemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure Results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112: 1121-1127.
85. Anand I, McMurray J, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-154.
86. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A. Prognostic importance of anemia in very elderly patients with heart failure on optimized therapy. *Eur J Heart Fail* 2005;4Suppl:156.
87. Felker GM, Stough WG, Shaw LK, O'Connor CM. Anaemia and coronary artery disease severity in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:54-7.
88. Young J, Stough WG, Albert N, et al. Anemia in a hospitalized heart failure population: characteristics and relationship to outcomes. A report from OPTIMIZE-HF. *J Card Fail* 2005;11:S191.
89. Sandgren P, Murray A, Herzog C, et al. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *J Card Fail* 2005;11:99-105.
90. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Poole-Wilson PA, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet* 2003;362:211-2.
91. Besarab A, Bolton WK, Browne JK; et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590.
92. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-1335.
93. Katz S, Mancini D, Androne A, et al. Treatment of Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *J Card Fail* 2004;10:S13-S16.
94. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, et al. The importance of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; suppl 2:225-230.
95. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1775-80.
96. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. The effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-299.
97. Smith K, Bleyer A, Little W, et al. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovascular Research* 2003;59:538-548.
98. Macin SM, Perna ER, Címbaro Canella JP, Coronel LM, Franciosi V y col. Efecto aditivo de los incrementos de urea y creatinina a la admisión sobre el pronóstico a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. *Rev Insuf Cardíaca* 2006; 1; 2:78-83.
99. Lobo Marquez LL, Alvarez S, De la Serna F. Síndrome cardiorrenal: relación amor/odio. *Rev Insuf Cardíaca* 2007; 2; 2:62-65.