

Síndrome cardiorenal. Una revisión



Dr. Jorge Thierer

Resumen

La presente revisión analiza los síndromes cardiorenales tipo 1 y 2, que se desarrollan a partir de la afectación cardíaca, siendo el compromiso renal consecuencia de la misma, destacando la profunda interacción entre ambos órganos. Se estudian la epidemiología, la fisiopatología, los aspectos diagnósticos y los pilares del tratamiento de cada uno de ellos, considerando los diferentes ensayos clínicos que aportan la evidencia fundamental para el manejo de los pacientes. Se destacan los diversos factores involucrados en su génesis: hemodinámicos, inflamatorios, neurohumorales, iatrogénicos.

Se aborda el cuestionamiento de su existencia como una entidad real, tal como se define y estudia actualmente, quedando planteada la necesidad de progresar en el conocimiento de sus aspectos diagnósticos y terapéuticos.

Se destaca finalmente la importancia de desarrollar medidas preventivas del daño que pueda provocar un órgano sobre el otro y de los demás factores involucrados.

Palabras clave: SÍNDROME CARDIORRENAL
REVISIÓN
DIAGNÓSTICO
TRATAMIENTO

Cardio-renal syndrome. A review

Summary

This review analyzes the cardio-renal syndromes type 1 and 2, which develop from cardiac involvement with renal involvement being a consequence of it, highlighting the strong interaction between both organs.

The epidemiology, the pathophysiology, the diagnostic aspects, and the pillars of the treatment of each of them are studied, considering the different clinical trials that provide the evidence for their management.

It highlights the various factors involved in its genesis: hemodynamic, inflammatory, neurohumoral and iatrogenic.

The controversy of its existence as a real entity, as it is currently defined and studied, is addressed, and the need to progress in the knowledge of its diagnostic and therapeutic aspects is raised.

Finally, the importance of developing preventive measures of damage that one organ may cause over the other and of the other involved factors, is highlighted.

Key words: CARDIO-RENAL SYNDROME
REVIEW
DIAGNOSIS
TREATMENT

1. Introducción

La relación estrechísima entre la función renal y la cardíaca ha sido reconocida desde hace muchos años^(1,2). Y que la disfunción de cada uno de estos órganos repercute sobre el normal funcionamiento del otro es también un dato tomado en cuenta cotidianamente en la evaluación de pacientes con afectación de uno u otro^(3,4). En la última década, a partir de publi-

caciones de Ronco y colaboradores, se popularizó el concepto de síndrome cardiorenal (SCR)⁽⁵⁻⁷⁾. Esta definición engloba un amplio espectro de condiciones y enfermedades en las que la disfunción renal y cardíaca coexisten y se solapan. Cinco tipos de SCR han sido descritos (tabla 1) de acuerdo al compromiso inicial del corazón (SCR 1 y 2), del riñón (SCR 3 y 4), o de ambos simultáneamente a partir de un factor patógeno

Unidad Insuficiencia Cardíaca CEMIC, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Jorge Thierer. Correo electrónico: sinuhe63@yahoo.com

Recibido Set 27, 2017; aceptado Nov 12, 2017

Tabla 1. Clasificación del síndrome cardiorrenal⁽⁶⁾

Tipo	Denominación	Descripción
1	Cardiorrenal agudo	Insuficiencia cardíaca aguda que lleva a falla renal aguda
2	Cardiorrenal crónico	Insuficiencia cardíaca crónica que lleva a falla renal crónica
3	Renocardiaco agudo	Insuficiencia renal aguda que lleva a insuficiencia cardíaca aguda
4	Renocardiaco crónico	Insuficiencia renal crónica que lleva a insuficiencia cardíaca crónica
5	Secundario	Enfermedad sistémica que lleva a fallas renal y cardíaca

común (SCR 5). En esta revisión nos centraremos en los SCR tipo 1 y 2, aquellos que se inician a partir de la afectación cardíaca y en los que la disfunción renal aparece como consecuencia de la misma.

2. Síndrome cardiorrenal tipo 1

2.1. Epidemiología

El SCR tipo 1 ocurre aproximadamente en 25% a 30% de los pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda (ICA)⁽⁷⁾. Esta cifra se basa en considerar la incidencia de empeoramiento de la función renal en la internación por insuficiencia cardíaca (IC) como sinónimo de SCR 1.

El trabajo clásico que estudió la incidencia de disfunción renal en el contexto de la internación fue el de Gottlieb y colaboradores sobre 1.002 pacientes. Se definió empeoramiento de función renal de diversas maneras: a) incremento de la creatinina de 0,1-0,5 mg/dl durante la internación; b) incremento de la creatinina de 10%-50%; c) incremento de la creatinina de 0,1 mg/dl-0,5 mg/dl, con una creatinina final $\geq 1,5$ mg/dl; d) creatinina ≥ 2 mg/dl; e) creatinina final ≥ 2 mg/dl, pero con un incremento previo entre 10% y 50%. Se exploró cuál de todas estas definiciones era la que mejor predecía mortalidad y duración de internación mayor de diez días. Un incremento de 0,1 mg/dl ocurrió en el 72% de los pacientes; un incremento mayor de 0,5 mg/dl solamente en el 20%. De igual manera la creatinina se incrementó 10% en más de la mitad de los pacientes, pero 50% solo en el 3%. Un incremento del orden de 0,1 mg/dl fue muy sensible para predecir mortalidad (más de 90%), pero muy poco específico (menos de 30%). Un incremento de 0,5 mg/dl fue mucho menos sensible (61%), pero lógicamente más específico (82%). El mejor punto de corte para predecir mortalidad fue un incremento en la creatinina de 0,3 mg/dl, con sensibilidad de 81% y especificidad de 62%. Ello ocurrió en el 39% de los casos⁽⁸⁾.

Como se verá más adelante, el empeoramiento de la función renal puede ser en realidad un pseudoempeoramiento; por otra parte, la elevación de la

creatinina por sí sola carece de suficiente sensibilidad (se presenta en forma tardía) y especificidad (puede ser simplemente consecuencia de hemoconcentración) para reflejar un verdadero daño renal. En los últimos años aparecieron nuevas escalas para definir la presencia de injuria renal aguda, que tratan de ser más certeras a la hora de señalar daño y mejorar la capacidad pronóstica de eventos: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease)⁽⁹⁾, AKIN (Acute Kidney Injury Network)⁽¹⁰⁾ y KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁽¹¹⁾. La tabla 2 presenta los criterios de cada una de ellas. Como se puede observar, diferencian categorías de aumento de la creatinina y plantean también diferentes períodos de tiempo en que dicho aumento debe presentarse y mantenerse, a diferencia del criterio básico de empeoramiento de la función renal, en que el aumento de 0,3 mg/dl respecto del basal puede presentarse en cualquier momento y no se requiere que persista.

Numerosos estudios se han realizado, en general tomando como definición el incremento de 0,3 mg/dl ya citado, pero considerando en algunos casos otros criterios: aumento de la creatinina de 0,5 mg/dl, o un incremento de 25% o el 50% del valor de ingreso, o una caída de 20% o 25% del filtrado glomerular, o un aumento de la cistatina C de 0,3 mg/dl.

En el metaanálisis de Damman y colaboradores, publicado en 2014, sobre un total de 23 estudios con 38.554 pacientes con ICA, el 23% presentó empeoramiento de la función renal. Después de un seguimiento medio de casi 14 meses, pero con elevada dispersión, el empeoramiento de la función renal fue predictor de exceso de riesgo de mortalidad: OR 1,75; IC 95% 1,47-2,08, $p < 0,001$ ⁽¹²⁾.

Ahora bien, debe recordarse que entre los pacientes internados por IC muchos tienen disfunción renal al ingreso. A modo de ejemplo se pueden tomar los datos obtenidos del registro ADHERE, el más importante realizado hasta la fecha por la cantidad de internaciones consideradas. En base a la función renal basal, en 118.465 pacientes interna-

Tabla 2. Criterios RIFLE, AKIN y KDIGO para definir injuria renal aguda⁽⁹⁻¹¹⁾

RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease)	
Riesgo:	Aumento de la creatinina basal $\geq 1,5$ veces, o caída del filtrado glomerular $\geq 25\%$
Injuria:	Aumento de la creatinina basal ≥ 2 veces, o caída del filtrado glomerular $\geq 50\%$
Falla:	Aumento de la creatinina basal ≥ 3 veces, o caída del filtrado glomerular $\geq 75\%$, o un valor de creatinina ≥ 4 mg/dl, con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dl
* En todos los casos el aumento de creatinina puede darse dentro de los 7 días de la internación y debe persistir más de 24 horas.	
AKIN (Acute Kidney Injury Network)	
Estadio 1:	Aumento de la creatinina 1,5 a 1,9 veces el valor basal, o un incremento $\geq 0,3$ mg/dl Alternativamente, volumen urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 6-12 horas
Estadio 2:	Aumento de la creatinina 2 a 2,9 veces el valor basal. Alternativamente, volumen urinario $< 0,5$ ml/kg/h 12 horas
Estadio 3:	Aumento de la creatinina ≥ 3 veces el valor basal, o creatinina ≥ 4 mg/dl, con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dl, o inicio de terapia de reemplazo renal. Alternativamente, volumen urinario $< 0,3$ ml/kg/h 24 horas
* Los cambios del valor de creatinina deben ocurrir dentro de un período de 48 horas durante la internación.	
KDIGO (Kidne Disease Improving Global Outcomes)	
Estadio 1:	Aumento de la creatinina $\geq 1,5$ veces el valor basal (en un lapso de 7 días), o un incremento $\geq 0,3$ mg/dl (en un lapso de 48 horas). Alternativamente, volumen urinario $< 0,5$ ml/kg/h durante 6-12 horas
Estadio 2:	Aumento de la creatinina ≥ 2 veces el valor basal. Alternativamente, volumen urinario $< 0,5$ ml/kg/h 12 horas
Estadio 3:	Aumento de la creatinina 3 veces el valor basal, o a un valor ≥ 4 mg/dl, o inicio de terapia de reemplazo renal. Alternativamente, volumen urinario $< 0,3$ ml/kg/h ≥ 24 horas

dos fueron definidos cinco grupos: solo el 9% tenía función renal normal (filtrado glomerular > 90 ml/min/1,73 m²); el 27,4% tenía disfunción renal leve (filtrado entre 60-89 ml/min/1,73 m²); el 43,5% tenía disfunción renal moderada (filtrado entre 30-59 ml/min/1,73 m²); el 13,1% disfunción renal grave (filtrado entre 15-29 ml/min/1,73 m²), y el 7% insuficiencia renal terminal (filtrado < 15 ml/min/1,73 m² o diálisis crónica). Los niveles de BNP aumentaron del grupo 1 al 3, fueron algo menores en el 4 y mucho menores en el 5. Los pacientes del último grupo estaban en diálisis y por ello se puede suponer en ellos mejor manejo de los volúmenes. El ancho del QRS aumentó de 103 mseg promedio en el grupo 1 a 119 mseg en el grupo 4, mientras que en el grupo 5 fue de 107 mseg. Ello confirma la idea de que en los pacientes del grupo 5 el cuadro predominante era la disfunción renal, pese a deberse la internación a un cuadro de IC. Los pacientes de los grupos 1 a 4, en cambio, eran pacientes con falla cardíaca progresiva⁽¹³⁾.

Estos datos implican que más del 60% de los pacientes internados por IC tienen un filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m². ¿En cuántos de

ellos la cifra de creatinina inicial no es ya al menos 0,3 mg/dl mayor que la que presentan en condiciones de estabilidad? Dicho de otra manera, ¿cuántos de los pacientes internados presentan un SCR 2 de base inestabilizado, cuántos son genuinos SCR 1, y cuántos son SCR 5?

2.2. Fisiopatología

En la génesis del SCR 1 deben considerarse mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos. Se debe recordar que la presión de perfusión renal surge de la diferencia entre la presión arterial media y la presión en vena renal. El mecanismo de autorregulación renal permite absorber caídas de la tensión arterial hasta una presión arterial media de 75 mmHg sin que la función renal se vea afectada, pero cuando la caída es más significativa se produce disminución del filtrado glomerular⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Entre los mecanismos hemodinámicos que llevan al empeoramiento de la función renal se debe citar, en primer lugar, la caída del volumen minuto que se traduce en hipoperfusión renal con caída del flujo plasmático renal. A ello se debe sumar la congestión sistémica, con aumento de la presión en ve-

na renal, y por ende aumento de la presión intersticial y peritubular. La caída de la presión en el componente arterial del glomérulo y el aumento en el componente venoso se traduce en caída de la tasa de filtrado glomerular⁽¹⁷⁾.

En los pacientes en que solo hay congestión, sin hipoperfusión, la caída de filtrado es poco significativa; cuando se suma la hipoperfusión renal, el compromiso es mayor⁽¹⁸⁾. Si bien durante mucho tiempo se adjudicó a la falla cardíaca anterógrada la mayor responsabilidad en la caída del filtrado, diferentes estudios confirman el rol central que juega la congestión⁽¹⁹⁾.

En el estudio ESCAPE las mediciones con catéter de Swan-Ganz mostraron que el único predictor hemodinámico en análisis multivariado de deterioro de función renal fue la presión en aurícula derecha, aun cuando el coeficiente *r* fue bajo: 0,17, revelando que el empeoramiento de la función renal en el contexto de la IC aguda es un fenómeno multicausal⁽²⁰⁾. Numerosos estudios presentan hallazgos similares al ESCAPE, vinculando hallazgos clínicos o ecocardiográficos de congestión con la disfunción renal en el contexto de la IC^(21,22).

Una visión más amplia del problema hace hincapié en el aumento de la presión abdominal. De hecho, un incremento de la presión abdominal por encima de 12 mmHg se traduce en oliguria, pero en el contexto de la ICA el compromiso ya está presente con cifras menores, lo cual puede deberse a mecanismos que van más allá de lo hemodinámico, como se verá a continuación⁽²³⁾.

Lo cierto es que la relación entre la IC, el aumento de la presión intraabdominal y la disfunción renal ha llevado a algunos autores a postular una denominación que supera los términos conocidos, ya que se refiere al síndrome cardioabdominorrenal⁽²⁴⁾.

Entre los mecanismos no hemodinámicos surge, en primer lugar, la activación neurohormonal. Como consecuencia de la caída de la perfusión sistémica hay activación del sistema nervioso simpático, con vasoconstricción renal y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con vasoconstricción de la arteriola eferente glomerular e incremento en la reabsorción de sodio. Hay, por otra parte, estímulo para la liberación de la hormona antidiurética, con reabsorción de agua libre. La retención hidrosalina tiende a su vez a exacerbar el cuadro de IC.

La activación neurohormonal, sumada a la hipoperfusión y congestión de la pared intestinal que favorecen el pasaje de endotoxinas bacterianas a la circulación, son, a su vez, estímulo para la activación de fenómenos inflamatorios, con disfunción

endotelial, persistencia del edema peritubular, fibrosis e incremento del estrés oxidativo⁽²⁵⁾.

A las alteraciones humorales se deben sumar las de la inmunidad celular, jugando los macrófagos un rol importante en la retención de sodio y en la congestión. Parece haber un efecto marcado de los macrófagos en la regulación de la retención de sodio; una falla en la regulación de su acción puede contribuir al estado edematoso⁽²⁶⁾. También se postula que la disfunción de los monocitos, en este contexto, puede exacerbar fenómenos apoptóticos y se ha llegado a sostener que la patogenia del SCR está inmunológicamente mediada⁽²⁷⁾.

Por último, debe considerarse el efecto que el tratamiento de la ICA y de diferentes comorbilidades pueden ejercer sobre la función renal: dosis excesivas de diuréticos^(28,29), hipotensión generada por uso inadecuado de vasodilatadores⁽³⁰⁾, empleo de inhibidores de la enzima convertidora (IECA) en fase aguda⁽³¹⁾ y empleo de drogas diversas (antiinflamatorios no esteroides, drogas oncológicas o antibióticos, como colistín, vancomicina o aminoglucósidos)⁽³²⁾.

2.3. Diagnóstico

El diagnóstico del SCR reposa aún hoy en la determinación de la creatinina y la variación del filtrado glomerular. Sin embargo, estos marcadores distan de ser perfectos⁽³³⁾.

La concentración plasmática de creatinina es primariamente marcadora de filtrado glomerular, pero es insensible al daño tubular. Sus valores dependen de la edad, el sexo y la masa muscular. En pacientes con disminución de esta última puede, entonces, infraestimar la disfunción renal. Su cinética es lenta, de manera que expresa tardíamente la caída de la función. Por otra parte, su relación con la depuración plasmática no es lineal: un aumento modesto puede expresar un descenso significativo de la misma⁽³⁴⁾. Un aumento de la creatinina no discrimina injuria renal aguda, empeoramiento de la función renal o un cuadro de hiperazoemia prerrenal⁽³⁵⁾.

La tasa de filtrado glomerular es una determinación ampliamente disponible. Si bien su determinación exacta requiere de la recolección de orina durante 24 horas, diferentes fórmulas permiten calcularla, aunque con errores en los pacientes de mayor edad y ante valores extremos⁽³⁶⁾.

La urea plasmática es reabsorbida en los túbulos colectores por un sistema mediado por arginina vasopresina. En condiciones de bajo gasto la activación del SRAA y el sistema simpático generan reabsorción de sodio y agua; el flujo en el túbulo contorneado distal cae y se favorece la reabsorción de urea.

Por ello, la azoemia elevada es expresión de mayor activación neurohormonal. Sus valores están influidos por el catabolismo proteico y el estado nutricional⁽³⁷⁾.

La cistatina C es una proteína que filtra libremente por el glomérulo y es reabsorbida a nivel tubular. La cistatina C sérica refleja la función renal y la urinaria, específicamente la función tubular. Su valor permite una mejor valoración de la tasa de filtrado glomerular que la estimada a través de la creatinina, porque es independiente de la masa muscular y de la ingesta o catabolismo de las proteínas. Su determinación no está difundida y es costosa⁽³⁸⁾.

Han aparecido otros biomarcadores pero no están difundidos en la práctica clínica. Muchos de ellos expresan específicamente daño tubular y son marcadores precoces de injuria renal.

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL, por su sigla en inglés) es un marcador de daño tubular altamente sensible para la injuria renal, que aumenta en sangre y orina cuando los valores de creatinina aún no se han modificado. Es una determinación costosa y los valores en plasma no son específicos de daño renal, ya que pueden aumentar en estados inflamatorios o infecciosos. Se debe aclarar que no es solo producida por el epitelio tubular renal, sino que también se origina en neutrófilos activados y hepatocitos, e incluso en los cardiomiocitos en el contexto de la falla cardíaca⁽³⁹⁾. Parece ser más sensible incluso que la cistatina para predecir injuria renal aguda en pacientes internados por IC⁽⁴⁰⁾. Diferentes puntos de corte han sido propuestos para la NGAL plasmática en algunos estudios con buena capacidad discriminativa^(41,42). Sin embargo, en otros trabajos la NGAL, en virtud de su baja especificidad, no ha sido predictor independiente de daño renal⁽⁴³⁾.

Discrepancias similares se mencionan con la NGAL urinaria. En el estudio GALLANT, llevado a cabo en 186 pacientes con ICA, el valor de NGAL plasmática fue mejor predictor de un punto final combinado de mortalidad y reinternación a 30 días que el BNP⁽⁴⁴⁾. Más cercano en el tiempo, el estudio multicéntrico AKINESIS encontró en 927 pacientes internados por IC una incidencia de empeoramiento de función renal (definido por incremento de la creatinina $\geq 0,5$ mg/dl, o $\geq 50\%$ de la creatinina basal) de solo 7,8%, y la NGAL plasmática no demostró tener mejor capacidad discriminativa de empeoramiento de la función renal que la creatinina de ingreso⁽⁴⁵⁾.

El angiotensinógeno intrarrenal es sustrato del SRAA. El aumento en su eliminación urinaria ha sido recientemente señalado como un fuerte predic-

tor de empeoramiento de la función renal en el contexto de la internación⁽⁴⁶⁾ y como predictor independiente de eventos⁽⁴⁷⁾.

La molécula 1 de injuria renal (KIM 1, por su sigla en inglés) es un marcador precoz de daño tubular proximal detectable solo en orina. Al igual que la anterior es costoso y poco difundido⁽⁴⁸⁾. Su valor pronóstico ha sido últimamente puesto en duda⁽⁴⁹⁾.

Hay también información sobre el aumento, en el SCR 1, de la N-acetilbeta glucaminidasa (NAG), de origen en los lisosomas del túbulo proximal, y las proteínas unidas a ácidos grasos (FABP), proteínas citoplasmáticas cuya concentración plasmática aumenta ante el daño renal^(50,51).

Los péptidos natriuréticos (PN) están claramente incrementados en el contexto de la ICA; además, sus valores aumentan en el contexto del SCR 1 como consecuencia de la combinación de hipoperfusión renal y congestión⁽⁵²⁾. La caída de la función renal se acompaña de aumento de los PN y por tanto disminuye la especificidad para el diagnóstico de falla cardíaca. De allí que se postule un aumento del valor de corte en pacientes con disfunción renal al menos moderada⁽³⁵⁾. Aquellos pacientes con PN elevados y empeoramiento de función renal son los de peor pronóstico. En cambio, la presencia de empeoramiento de la función renal con valores normales de PN sugiere que la causa no es cardiológica, o que siéndola, el curso será más benigno⁽⁵³⁾.

Se ha postulado el empleo de diferentes biomarcadores en forma combinada para categorizar la injuria renal aguda y definir la severidad del SCR⁽⁵⁴⁾.

Si los marcadores de filtrado glomerular (creatinina, tasa de filtrado) son normales y también lo son los marcadores de daño tubular, hay muy bajo riesgo de desarrollar injuria renal aguda. Si el filtrado está disminuido y los marcadores específicos de daño tubular son normales estamos frente a una injuria renal aguda casi seguramente reversible, con riesgo bajo de progresión. Si los marcadores de filtrado son normales, pero son los de injuria tubular los que están incrementados, hay injuria renal subclínica, con riesgo moderado de progresión. Si ambos tipos de marcadores tienen elevación, la injuria renal está establecida y el riesgo de progresión es alto⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

De igual modo se ha planteado que la combinación de un marcador de congestión como el péptido natriurético (BNP) y uno de activación neurohormonal (cociente nitrógeno ureico plasmático/creatinina) permite diferenciar pronóstico. Pacientes con tasa de filtrado < 60 ml/min/1,73 m², pero con BNP y el cociente citados normales, tienen igual pronóstico que aquellos con filtrado > 60 ml/min/1,73 m². Entre los pacientes con filtrado < 60 ml/min/1,73

m², la presencia de uno de los marcadores elevado y el otro normal señala riesgo intermedio, y la elevación de ambos identifica a los pacientes de peor pronóstico⁽⁵⁸⁾.

Más recientemente se han señalado biomarcadores sobre los que falta aún mayor información. IGFBP7 y el inhibidor tisular de metaloproteinasas 2 (TIMP2) son dos proteínas urinarias, marcadoras de daño tubular vinculadas con la detención celular frente a eventos agudos. Un cociente TIMP2/IGFBP7 mayor de 2 ha sido señalado como un fuerte predictor de injuria renal aguda y muerte o necesidad de diálisis^(59,60).

2.4. Tratamiento

No ha habido hasta ahora estudio aleatorizado que demuestre, en forma inequívoca, resultados favorables con ninguna intervención en el contexto del SCR 1. Habida cuenta de lo mencionado en el apartado sobre fisiopatología, el tratamiento esencial del SCR 1 es el de la congestión, pero también han sido evaluadas otras estrategias.

2.4.1. Diuréticos endovenosos

Son drogas de primera elección en todo paciente internado por congestión. Generan alivio sintomático y mejoría hemodinámica con disminución de las presiones de llenado. Sin embargo, más allá de sus beneficios, generan una serie de efectos adversos: hipotensión, mayor activación neurohormonal –fundamentalmente del SRAA–, desbalance electrolítico y empeoramiento de la función renal. Por eso, hay quienes sostienen que el empleo de diuréticos endovenosos, aun cuando justificado muchas veces por el cuadro clínico, representa un factor pronóstico adverso⁽⁶¹⁾.

Un subanálisis del estudio ESCAPE mostró que cuando la dosis diaria de furosemida era ≤ 200 mg, la mortalidad hospitalaria osciló entre 10% y 15%. A partir de ese punto, aumentos sucesivos de la dosis diaria de diurético se vincularon en forma prácticamente lineal con incrementos de la mortalidad hospitalaria. Para una dosis de 1.200 mg/día, la mortalidad fue aproximadamente de 30%⁽⁶²⁾.

Es claro que los pacientes más enfermos necesitan más diuréticos. ¿Es la dosis de diurético responsable de la mayor mortalidad o es simplemente una expresión de mayor severidad del cuadro clínico?

Un análisis del registro ADHERE incluyó a 82.540 pacientes tratados con un solo diurético y no sometidos a diálisis. Consideraron altas dosis a las superiores a 160 mg/día de furosemida o equivalente de otro diurético, y bajas dosis a las inferiores. El 24% de los pacientes recibió altas dosis. Los pacientes con altas dosis eran algo más jóvenes, más fre-

cuentemente hombres, con mayor prevalencia de factores de riesgo y comorbilidades y con más tratamiento previo con diuréticos vía oral, betabloqueantes, IECA y antagonistas de la angiotensina II (ARAI). En análisis multivariado, el uso de altas dosis apareció vinculado a mayor deterioro de la función renal (evaluado como un incremento de la creatinina $\geq 0,5$ mg/dl o una caída del filtrado glomerular ≥ 10 ml/min), más frecuente iniciación de diálisis o internación en unidad coronaria, estadía más prolongada y mayor mortalidad⁽²⁸⁾.

Los diuréticos pueden perjudicar a los pacientes por diferentes mecanismos: mayor activación neurohormonal⁽⁶³⁾, disfunción renal⁽²⁹⁾, activación de fenómenos inflamatorios y alteraciones electro-líticas⁽⁶⁴⁾.

Frente a la necesidad de dosis altas de diuréticos puede plantearse la presencia de resistencia a los mismos. Los mecanismos responsables pueden ser varios: a) mala absorción que, lógicamente, no ocurre cuando se emplean diuréticos endovenosos; b) hipoperfusión renal, que disminuye la llegada del diurético al lugar en el que debe actuar; c) hipoalbuminemia, frecuente en los pacientes con cuadros más avanzados y con mayor activación inflamatoria (como la furosemida se une a la albúmina, si hay hipoalbuminemia, la llegada del diurético al sitio de acción es menor); d) acidosis; e) incremento en la reabsorción de sodio, característico de la mayor activación neurohormonal; f) hipertrofia del túbulo distal muchas veces generada por el empleo de dosis altas de diuréticos en forma crónica⁽⁶⁵⁾.

La necesidad de dosis altas de diuréticos está vinculada a un mayor deterioro de la función renal. ¿De qué manera se consigue generar un balance negativo empleando la dosis justa de diuréticos y sin deteriorar la función renal? En el estudio ESCAPE la utilización del catéter de Swan-Ganz no mejoró el porcentaje de pacientes que empeoraban la función renal en forma estadísticamente significativa, ni en los de filtrado bajo ni en los de filtrado normal a alto⁽²⁰⁾.

Alternativamente, se ha sostenido que la infusión continua de diuréticos se vincula a una respuesta más sostenida, menor activación neurohormonal, menos compromiso hemodinámico, menos desbalance electrolítico y menor probabilidad de que haya efectos adversos serios como, por ejemplo, la ototoxicidad⁽⁶⁶⁾.

El estudio DOSE⁽⁶⁷⁾ incluyó a 308 pacientes con IC crónica que ya recibían diuréticos de asa vía oral en dosis de entre 80 y 240 mg diarios y que ingresaban por un cuadro de ICA. En un diseño factorial 2 por 2 los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir diurético en infusión continua o en

bolo, y a recibir bajas o altas dosis. Se consideraba baja dosis el continuar con la misma dosis que venían tomando vía oral pero administrada, durante el estudio, en forma endovenosa. Alta dosis se consideraba el multiplicar la dosis vía oral por 2,5. La dosis promedio de furosemida o equivalente que venían recibiendo los pacientes era de 131 mg/día. De acuerdo con el diseño la cuarta parte de los pacientes recibió infusión continua en dosis baja, la cuarta parte infusión continua en dosis alta, la cuarta parte bolo en dosis baja y la cuarta parte bolo en dosis alta. En la comparación entre infusión continua y bolo no hubo diferencia en la mejoría sintomática (punto final primario de eficacia). En la comparación entre alta y baja dosis hubo una tendencia a que los pacientes en alta dosis mostraran mayor beneficio sintomático ($p = 0,06$). El punto primario de seguridad fue el cambio en el valor de creatinina a las 72 horas. Hubo tendencia a diferencia entre dosis baja versus dosis alta (la creatinina subió en promedio 0,04 mg/dl con baja dosis y 0,08 mg/dl con alta dosis); no hubo diferencia con infusión continua versus bolo. Entre los puntos finales secundarios a las 72 horas, altas dosis se vincularon con mayor mejoría de la disnea, mayor porcentaje de pacientes totalmente libres de congestión, más cambio en el peso con pérdida de volumen urinario y mayor caída en los niveles de NT-proBNP. Pero también fue mayor la proporción de pacientes con aumento de creatinina superior a 3 mg/dl: 23% con altas dosis versus 14% con bajas. Este incremento fue transitorio, los pacientes posteriormente volvieron a las cifras basales. No hubo diferencia significativa en la evolución de los pacientes.

2.4.2. Antagonistas de la hormona antidiurética

Otra alternativa planteada para el tratamiento de la congestión fue el empleo de antagonistas de la hormona antidiurética⁽⁶⁸⁾.

La hormona antidiurética o vasopresina está aumentada en el contexto de la IC. Actúa sobre receptores V1a generando vasoconstricción, fibrosis e hipertrofia y sobre los receptores V2 promoviendo retención de agua libre. Los vaptanes antagonizan a la hormona antidiurética actuando sobre los receptores V2, generando diuresis de agua libre, estando especialmente indicados en la hiponatremia dilucional^(69,70).

En el estudio ACTIV, de fase 2, pacientes con ICA, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40%, con más de 72 horas de internación sin que se hubieran resuelto las manifestaciones de congestión, fueron asignados en forma aleatoria a recibir tres dosis de tolvaptán de 30, 60 o 90 mg/día, o placebo. El tolvaptán generó mayor des-

censo de peso y mayor diuresis que el placebo y un incremento del sodio plasmático. No hubo diferencias en mortalidad, internación, rehospitalización o empeoramiento del cuadro de IC⁽⁷¹⁾.

El estudio EVEREST quiso demostrar que el tolvaptán podía mejorar el pronóstico. Incluyó a pacientes internados por IC con FEVI <40%, tensión arterial sistólica ≥ 90 mmHg y creatinina $\leq 3,5$ mg/dl, con signos de congestión. Se los asignó en forma aleatoria a tolvaptán 30 mg/día o placebo. El punto final primario fue mortalidad total y otro punto final fue el combinado de muerte cardiovascular o internación por IC. Como puntos secundarios se consideraron la pérdida de peso, el incremento de sodio y la evolución de la función renal. En un seguimiento mediano de prácticamente diez meses no hubo ninguna diferencia en los puntos finales clínicos. Hubo diferencia muy leve en la evolución de la función renal, con menor aumento de urea y mayor de creatinina con tolvaptán (0,08 vs 0,03 mg/dl), pero siempre en valores sin significación clínica⁽⁷²⁾.

2.4.3. Ultrafiltración

La remoción mecánica de fluidos es otra alternativa terapéutica. El empleo de diuréticos promueve la formación de un líquido hipotónico (la orina tiene aproximadamente 90 meq/l de sodio, frente a 135 a 140 meq/l que tiene el plasma) y genera, además, activación neurohormonal, disfunción renal y alteraciones electrolíticas⁽⁷³⁾.

La ultrafiltración genera la formación de un líquido isotónico, con contenido de sodio similar al del plasma y no genera activación neurohormonal. Por su mecanismo de acción no corrige las alteraciones del estado ácido base, kalemia, los niveles de urea ni es esperable que remueva citoquinas circulantes⁽⁷⁴⁾.

En una serie de estudios no aleatorizados la ultrafiltración fue superior a los diuréticos para aliviar los síntomas en pacientes con signos marcados de congestión⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾.

El estudio RAPID-CHF comparó 20 pacientes con tratamiento diurético y 20 pacientes con diuréticos más una única sesión de ultrafiltración de ocho horas en forma aleatorizada. La adición de ultrafiltración se tradujo en un balance negativo más intenso y fue bien tolerada⁽⁷⁸⁾.

El estudio UNLOAD incluyó a pacientes internados por IC que se encontraban congestivos. Se excluyó a los que tenían creatinina >3 mg/dl, tensión arterial sistólica <90 mmHg, hematocrito >45% o que requirieran drogas vasoactivas. En 71%, la FEVI era <40%; la creatinina promedio era 1,5 mg/dl. Cien pacientes recibieron ultrafiltración y 100 tratamiento convencional. Los pacientes some-

tidos a ultrafiltración tuvieron mayor pérdida de peso: 5 kilos frente a poco más de 3 en los pacientes en tratamiento convencional. A pesar de mayor alivio en la congestión no hubo diferencia significativa en el score de disnea, en la incidencia de hipotensión arterial ni en el empeoramiento de la función renal. A 90 días hubo sí reducción de la reinternación, de 32% en tratamiento convencional a 18% en la rama ultrafiltración⁽⁷⁹⁾.

El UNLOAD recibió críticas: no había un objetivo claro de tratamiento, la dosis de diurético fue subóptima, no se estableció en base a qué criterios la dosis de diurético podía aumentarse o disminuirse, y faltó un análisis económico⁽⁷⁴⁾.

Más recientemente se conocieron los resultados del estudio CARRESS, que comparó tratamiento diurético versus ultrafiltración en pacientes internados por IC en los que hubiera habido, entre 12 semanas antes y 10 días después de la internación, un aumento de la creatinina > 0,3 mg/dl y que al momento de la inclusión presentaran signos de congestión. En la rama ultrafiltración se proscribió el uso de diuréticos y se estableció un ritmo de remoción de fluidos de 200 ml/hora. En la rama diuréticos se estableció un algoritmo para que el volumen urinario se encontrara entre 3 y 5 litros diarios. El punto final fue un combinado de cambio en el peso (como expresión de la remoción de líquidos) y en la creatinina (como expresión de cambio en la función renal) a las 96 horas de la randomización⁽⁸⁰⁾.

Cuando habían sido incluidos 188 pacientes, el estudio fue suspendido por falta de evidencia de diferencias en el peso, con empeoramiento de la función renal en el grupo ultrafiltración. En la rama diuréticos la creatinina bajó un promedio de 0,04 mg/dl mientras que en la rama ultrafiltración aumentó una media de 0,23 mg/dl a las 96 horas ($p = 0,003$). A los 30 días la creatinina estaba por debajo del valor basal en ambos grupos, lo que señala que el aumento en el grupo ultrafiltración fue transitorio. El descenso de peso en ambos grupos osciló entre 5,5 y 5,7 kg, sin diferencias significativas. Hubo exceso de eventos adversos en la rama ultrafiltración, vinculados sobre todo con el procedimiento: infecciones, sangrados, falla renal. No hubo diferencia significativa en la incidencia de muerte o rehospitalización.

Un metaanálisis reciente⁽⁸¹⁾ considera ocho estudios aleatorizados (incluyendo CARRESS) con un total de 608 pacientes con ICA, en los que se comparó ultrafiltración con tratamiento diurético endovenoso. La creatinina media basal osciló entre 1,4 y 2,2 mg/dl. En general la calidad de los estudios fue limitada. La duración de la ultrafiltración osciló entre 8 y 72 horas, y la dosis media de furosemida en-

tre 153 y 314 mg/diarios. La ultrafiltración se asoció a mayor remoción de fluidos (1,28 litros más) y mayor descenso de peso (1,44 kg más). Hubo marcada heterogeneidad de resultados, tendencia a reducción de rehospitalización con ultrafiltración sin diferencia en mortalidad.

La ultrafiltración es más costosa que el tratamiento convencional y debería evaluarse si instaurarla en forma habitual, al reducir la reinternación, se traduce en disminución de costos. Se debe recordar, además, que exige anticoagulación y que existe riesgo de alteraciones o eventos adversos, entre ellos sangrado o infección⁽⁸²⁾.

La ultrafiltración no es una alternativa de primera línea, pero puede reservarse para los pacientes que, sea por disfunción renal o por resistencia incrementada a los diuréticos, no presentan una respuesta adecuada al tratamiento con los mismos. En los que persisten congestivos a pesar del mejor tratamiento diurético –e incluso muchas veces a pesar del apoyo con inotrópicos–, la ultrafiltración es una opción a considerar^(74,83).

2.4.4. Antagonistas de la adenosina

Otro factor que se ha vinculado con el empeoramiento de la función renal es la adenosina. La misma se forma a partir de la hidrólisis del ATP y actúa sobre los receptores A1 promoviendo, a nivel del riñón, vasoconstricción en la arteriola aferente y reabsorción de sodio, estimulando la liberación renal de renina⁽⁸⁴⁾.

El estudio PROTECT testó un antagonista de la adenosina: la rolofilina. Incluyó a pacientes que tuvieran internación por ICA dentro de las 24 horas de la internación con disnea persistente, con clearance de creatinina entre 20 y 80 ml/min y un valor de BNP > 500 pg/ml o de NT-pro BNP > 2000 pg/ml. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 a rolofilina o placebo. No hubo en los resultados diferencia significativa entre la droga y el placebo, lo cual prácticamente terminó con la hipótesis de la adenosina como un factor que deba ser antagonizado en la IC⁽⁸⁵⁾.

2.4.5. Vasodilatadores

El nesiritide es un análogo sintético del BNP. Durante algunos años se lo consideró la gran esperanza en el tratamiento de la IC, ya que por su carácter vasodilatador sin generar activación neurohormonal y su capacidad diurética y natriurética era el vasodilatador ideal⁽⁸⁶⁾.

Entre los estudios que se realizaron con nesiritide, uno llevó a su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), el VMAC, que se realizó en 489 pacientes in-

ternados por IC descompensada. Entre ellos, en 246 se colocó un catéter de Swan-Ganz. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nesiritide, nitroglicerina o placebo durante tres horas. A las tres horas hubo con nesiritide un descenso de la presión capilar pulmonar de 6 mmHg, de 4 con la nitroglicerina y de 2 con placebo. El uso de nesiritide alivió significativamente la disnea respecto del placebo, pero no respecto de la nitroglicerina. A 24 horas, la diferencia en la presión capilar pulmonar entre los tratados con nitroglicerina y nesiritide seguía siendo de 2 mmHg. Sin embargo, los pacientes ya no reportaron diferencias significativas en la disnea ni en el estado clínico global⁽⁸⁷⁾.

Otros estudios se realizaron comparando nesiritide con otros vasodilatadores, o bien con inotrópicos. En general, el nesiritide aparecía como una droga segura y efectiva desde el punto de vista hemodinámico⁽⁸⁸⁾.

En el año 2005 un metaanálisis señaló que el empleo de nesiritide, en diferentes dosis, considerando todos los estudios publicados, se relacionaba con un incremento en el riesgo de presentar deterioro de función renal (aumento de la creatinina >0,5 mg/dl). Se planteó que este exceso de riesgo estaría relacionado con el empleo de bolo intravenoso, con la hipotensión que podría generar el nesiritide y con el hecho de que siendo un antagonista del SRAA, su efecto puede equipararse al aumento de las cifras de creatinina que generan inicialmente los IECA⁽⁸⁹⁾.

Un segundo metaanálisis fue más allá al referir cierto exceso de riesgo de mortalidad con el empleo de nesiritide respecto de otras drogas, un RR de 1,74, en el límite de la significación estadística ($p = 0,059$)⁽⁹⁰⁾.

El estudio Ascend-HF⁽⁹¹⁾ incluyó a poco más de 7.000 pacientes internados por IC con FEVI <40%, o NT-pro-BNP >1.000 pg/ml, o evidencia de IC en la radiografía de tórax. Fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o nesiritide, primero en bolo, y posteriormente en una infusión continua que podía durar hasta siete días. Un punto final primario fue muerte o rehospitalización por IC a 30 días y el otro fue alivio de la disnea a 6 y 24 horas. Hubo, además, puntos finales secundarios relacionados con deterioro de la función renal, incidencia de hipotensión y mortalidad en forma aislada. No hubo diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los puntos citados. El nesiritide no ofrece ventajas respecto del tratamiento convencional.

La serelaxina es la forma recombinante de la relaxina humana 2. Se ha descrito su acción vasodilatadora, pero se le atribuyen además propiedades anti-remodelado, antiapoptóticas y antiinflamatorias.

Sus receptores se encuentran a nivel de los vasos y el corazón.

En el estudio Pre-RELAX-AHF⁽⁹²⁾, un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se testearon diferentes dosis de serelaxina endovenosa administrada durante 48 horas en 230 pacientes internados por ICA dentro de las 16 horas del inicio del cuadro, con tensión arterial sistólica >125 mm Hg y clearance de creatinina entre 30 y 75 ml/min/1,73 m², se demostró un alivio rápido de la disnea con la droga, sobre todo en dosis de 30 µg/kg/día, y hubo tendencia a mejor evolución, considerando un punto final combinado de muerte cardiovascular y reinternación por IC o falla renal.

El ensayo RELAX-AHF⁽⁹³⁾ tuvo criterios de ingreso similares. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir durante 48 horas serelaxina en dosis de 30 µg/kg/día o placebo. El estudio tuvo dos puntos primarios de eficacia: cambio en la sensación de disnea evaluada en una escala analógica visual entre la inclusión y el día 5, y mejoría de la disnea en una escala de Likert a las 6, 12 y 24 horas, respecto de la inclusión. Hubo además dos puntos secundarios de eficacia: días vivo y fuera del hospital a los 60 días de la inclusión, y proporción de pacientes que hubieran experimentado el punto final combinado de muerte cardiovascular, reinternación por IC o falla renal antes del día 60. Entre los puntos adicionales de eficacia se contaron la duración de internación y la tasa de eventos a 180 días. Fueron incluidos 580 pacientes en la rama placebo y 581 en droga activa. El uso de serelaxina se tradujo en mejoría significativa de la disnea evaluada por escala analógica visual; en cambio, no hubo diferencia significativa en el otro punto final primario ni en los dos secundarios. Pero con serelaxina se encontró en análisis *post hoc* menos mortalidad cardiovascular y total a 180 días. Este hallazgo disparó una serie de hipótesis.

También en este estudio se evaluó el empeoramiento de la función renal considerando un aumento de la creatinina de al menos 0,3 mg/dl (19,8% en la rama placebo, 10,9% en la rama serelaxina) o bien un aumento del mismo monto de la cistatina C (23,2% en la rama placebo, 16% en la rama serelaxina). Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas y, junto con los cambios favorables en otros biomarcadores (menor elevación de troponina T, mayor descenso de NTproBNP) fueron esgrimidas como posibles explicaciones del presunto efecto sobre la mortalidad⁽⁹⁴⁾.

El estudio RELAX AHF 2 planteó la inclusión de 6.600 pacientes similares a los del RELAX AHF con la idea de confirmar el efecto favorable sobre mortalidad de la serelaxina. De acuerdo a los datos pre-

sentados en el congreso europeo de IC en París en mayo de 2017, no hubo diferencia entre droga y placebo. Debe aguardarse la publicación del estudio para hacer comentarios adicionales, pero el empleo de serelaxina no parece ofrecer ventaja pronóstica⁽⁹⁵⁾.

2.4.6. Inotrópicos

La dopamina en dosis bajas (las llamadas “dosis renales”, entre 0,5 y 5 µg/kg/min) ejerce un efecto inotrópico y vasodilatador leve a lo que se agrega, por estímulo de los receptores dopaminérgicos renales, una disminución de la resistencia vascular renal, con aumento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. A ello se suma la *down regulation* de los receptores AT1, con lo que se opone al efecto vasoconstrictor y retenedor de sodio de la angiotensina II⁽⁹⁶⁾.

La información sobre el efecto nefroprotector de la dopamina en bajas dosis ha sido contradictoria. Si bien algunos estudios postularon dicho efecto, un metaanálisis puso en duda la capacidad de prevenir la injuria renal aguda o la necesidad de diálisis; otro, con mayor cantidad de pacientes, demostró la capacidad de incrementar en 24% el volumen urinario en las primeras 24 horas, pero coincidió con el anterior en la falta de beneficio clínico^(97,98).

Desde hace tiempo se ha planteado la utilidad de la dopamina para lograr una adecuada diuresis con preservación de la función renal en el contexto de la IC⁽⁹⁹⁾.

En el estudio aleatorizado DAD-HF, 60 pacientes internados por IC fueron adjudicados aleatoriamente a tratamiento durante ocho horas con furosemida en alta dosis (20 mg/hora) o bien en baja dosis (5 mg/hora) más dopamina en dosis de 5 µg/kg/min. Si bien el volumen urinario y el puntaje de disnea fueron similares en ambos grupos, el empeoramiento de la función renal, definido por un aumento de 0,3 mg/dl en la creatinina plasmática en las primeras 24 horas, aconteció en el 30% de los casos con altas dosis de furosemida y en solo 6,7% con bajas dosis de furosemida más bajas dosis de dopamina. Quedó planteado el interrogante de si la diferencia se debía al efecto perjudicial de las altas dosis de furosemida, a la utilidad de emplear dosis bajas o específicamente a un efecto protector de la dopamina en dosis renales⁽¹⁰⁰⁾.

En el estudio DAD-HF II, 161 pacientes internados por IC fueron adjudicados a tres esquemas de infusión continua durante ocho horas: altas dosis de furosemida, bajas dosis de furosemida más bajas dosis de dopamina (repetiendo el esquema del estudio DAD), y una tercera rama con solo furosemida en bajas dosis. No hubo diferencia entre las tres ramas en cuanto a mortalidad o reinternación a 60

días y un año; tampoco en el volumen urinario en las primeras 24 horas. El empeoramiento de la función renal fue mayor en la rama de altas dosis de furosemida que en la de bajas dosis solas o en combinación con bajas dosis de dopamina (24% vs 7% vs 11%). El agregado de dopamina no mejoró ningún parámetro de función renal respecto del grupo que recibió solo furosemida en dosis bajas. El estudio dejó la duda acerca de qué hubiera sucedido de ser mayor el tiempo de infusión y menor la dosis de dopamina⁽¹⁰¹⁾.

La respuesta ya la había dado un año antes el estudio ROSE⁽¹⁰²⁾, que incluyó a 360 pacientes internados por IC, con fracción de eyección mediana de 33% y filtrado glomerular medio de 42 ml/min/1,73 m². Los pacientes recibieron en forma abierta furosemida endovenosa (hasta 600 mg diarios), y se les adjudió aleatoriamente a dopamina en dosis de 2 µg/kg/min, nesiritide o placebo. El estudio se extendió durante 72 horas en cada paciente y no arrojó diferencia alguna en el volumen urinario acumulado, ni en el cambio de los valores de cistatina C. Un incremento de 0,3 mg/dl en la creatinina se vio en 22% en la rama placebo, 22% en la rama dopamina y 25% en la rama nesiritide. El estudio confirmó la falta de efecto de ambas drogas.

En suma, muchas de las intervenciones citadas no han demostrado reducir en forma significativa la incidencia de empeoramiento de la función renal, y, cuando lo han hecho, ello no se ha traducido en una mejoría pronóstica.

2.5. Significado del deterioro de la función renal

Frente a las publicaciones que sostienen una interpretación unívoca para el empeoramiento de la función renal, hay otras que hacen considerar el contexto en que el mismo acontece.

En un subanálisis del estudio ESCAPE, clásicamente citado, Testani y colaboradores demostraron que los pacientes que durante el tratamiento con diuréticos endovenosos presentaron hemoconcentración (definida por incremento de los valores de hematocrito, proteínas plasmáticas o albúmina específicamente), tuvieron mucha mayor probabilidad de evidenciar empeoramiento de la función renal. Sin embargo, la hemoconcentración se asoció en forma independiente a mejor sobrevida a 180 días⁽¹⁰³⁾. En otro estudio, los mismos autores demostraron que no solo importa la hemoconcentración sino también el momento en que se alcanza la misma. Consideraron la mediana de duración de internación como punto de corte para dividir la hemoconcentración en temprana o tardía. La mitad de los pacientes presentaron hemoconcentración en respuesta al tratamiento diurético; casi un 40% tem-

prana y un 60% tardía. Aquellos con hemoconcentración tardía recibieron una dosis diaria promedio de diuréticos mayor, en ellos la transición de diurético endovenoso a oral fue más tardía y fue mayor la pérdida de peso. En muchos de los pacientes con hemoconcentración temprana los valores de hematocrito y hemoglobina al alta terminaron siendo similares a los de ingreso, sugiriendo que la terapia decongestiva agresiva había sido abandonada. Solo aquellos con hemoconcentración tardía tuvieron mejoría pronóstica en seguimiento mediano de casi tres años y medio⁽¹⁰⁴⁾. El empeoramiento de la función renal en el contexto de la internación, por tanto, no parece asociarse inequívocamente a peor pronóstico; cuando expresa tratamiento agresivo de la congestión puede, incluso, vincularse a mejor evolución⁽¹⁰⁵⁾.

Esto lleva a considerar un tema crucial: definiciones basadas en cambios de los valores de creatinina generan categorías donde se confunden pacientes en los que están sucediendo cosas diferentes. En los pacientes que ven los nefrólogos un incremento de la creatinina representa por lo general, y sin dudas, deterioro de la función renal; entre los pacientes vistos por los cardiólogos, un aumento de la creatinina puede ser un deterioro genuino de la función, o la respuesta frente a un tratamiento exitoso, con diuréticos o IECA. El empeoramiento de la función renal en el contexto de la internación por IC puede ser un pseudoempeoramiento debido a “sobrediuresis”, deshidratación, uso de distintas medicaciones o antagonistas del SRAA. Un deterioro genuino de la función renal puede sí remitirnos al cuadro de SCR 1; un pseudodeterioro claramente no⁽¹⁰⁶⁾.

3. Síndrome cardiorenal tipo 2

La definición de SCR 2 plantea la preexistencia de un cuadro de IC crónica o disfunción ventricular asintomática que precede a la aparición de disfunción renal⁽⁷⁾.

Es sencillo demostrar la presencia de disfunción o insuficiencia renal en el contexto de la IC crónica. El metaanálisis de Damman, ya citado, reconoce en 263.965 pacientes con IC crónica de 28 estudios observacionales y aleatorizados una prevalencia de insuficiencia renal crónica (en general definida como filtrado glomerular < 60 ml/min, pero también en algunos estudios como un valor de creatinina > 1,5 mg/dl, 1,4 mg/dl o 2,5 mg/dl) de 32%⁽¹²⁾.

Es mucho más difícil demostrar que el compromiso cardíaco es anterior al renal. Ello requiere el seguimiento de pacientes con IC y función renal normal que presenten, en el tiempo, empeoramiento persistente de esta última. Ejemplos claros de

SCR 2 son la llamada nefropatía cianótica, en la que la insuficiencia renal aparece en la evolución de un paciente con una cardiopatía congénita, y la disfunción renal tardía que aparece en un paciente en el que podemos fechar con exactitud el comienzo de su historia de disfunción ventricular, por ejemplo, en un síndrome coronario agudo. Por ello, hay quienes plantean hablar de SCR 2/4 para referirse a pacientes con coexistencia de ambas disfunciones sin abrir juicio sobre la preexistencia de una de ellas⁽¹⁰⁷⁾.

La fisiopatología del SCR tipo 2 reconoce los mismos factores mencionados en el tipo 1. En el contexto de un cuadro crónico la activación neurohormonal e inflamatoria parece jugar un papel más importante que en uno agudo.

La activación del SRAA, promoviendo a través de la angiotensina II la vasoconstricción de la arteriola eferente (que genera la hiperfiltración glomerular que precede a la caída del filtrado), la fibrosis peritubular e intersticial, y el aumento de la reabsorción de sodio y fibrosis renal adicional a través de la aldosterona, son factores fundamentales para explicar la génesis del SCR 2. A ello se debe agregar la activación de fenómenos inflamatorios. La evidencia en humanos, de cualquier manera, es reducida y el grueso de los datos proviene de modelos animales⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾.

El diagnóstico de SCR 2 reposa inicialmente en los mismos criterios mencionados para SCR 1. Más allá de la medición de filtrado glomerular (la cistatina C parece tener un valor pronóstico de eventos cardiovasculares similar al de la estimación del filtrado glomerular por fórmula de MDRD) y de la creatinina basal, los marcadores de daño tubular han demostrado tener valor pronóstico, aunque los datos no son uniformes y el número de estudios es menor que en el caso del SCR 1⁽¹¹¹⁾.

La presencia de microalbuminuria (definida en general como un cociente albúmina/creatinina urinarias [ACU], entre 30 y 299 mg/g) y su capacidad predictiva han sido explorados en el contexto de diversos estudios observacionales y aleatorizados. Las causas de microalbuminuria en el contexto de la IC son variadas; se postulan fenómenos hemodinámicos, por la congestión que aumenta la presión venosa renal; disfunción endotelial que puede preceder o ser consecuencia de la IC; activación de fenómenos inflamatorios; activación del sistema renina angiotensina, con vasoconstricción de la arteriola eferente del glomérulo e hiperfiltración resultante^(112,113).

También la presencia de hipertensión arterial, diabetes y disfunción renal incrementan la incidencia de microalbuminuria.

En la encuesta NHANES, que provee datos demográficos y nutricionales representativos de la población estadounidense, la prevalencia de microalbuminuria en 1.214 personas con IC fue de 22%, y la de macroalbuminuria (cociente ACU \geq 300 mg/g) de 10%. La presencia de IC se asoció a un OR ajustado para la presencia de microalbuminuria de 1,89, (IC 95% 1,59-2,26)⁽¹¹⁴⁾.

En el estudio aleatorizado ALOFT, con aliskiren, que incluyó a pacientes con IC clase funcional (CF) II-IV se informó microalbuminuria en 33% (43% en diabéticos y 28% en no diabéticos) y macroalbuminuria en 11%. La presencia de microalbuminuria se asoció a menor edad, hipertensión, diabetes y peor función renal. El cociente ACU aumentó con los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de NT-proBNP, robusteciendo la idea de que la hemodinamia juega un rol en dicho incremento⁽¹¹⁵⁾.

En el programa CHARM, que exploró el efecto del tratamiento con candesartán en todo el espectro de la IC, se contó con el dato del cociente ACU en 2.310 pacientes. El 30% tenía microalbuminuria y 11% macroalbuminuria. La presencia de ambas se asoció, en análisis multivariado, a exceso de riesgo de mortalidad total o cardiovascular y de hospitalización por IC de entre 40% y 80%⁽¹¹⁶⁾. En el estudio GISSI HF (rosuvastatina vs placebo en pacientes con IC), el 19,9% presentó microalbuminuria y 5,4% macroalbuminuria. En análisis multivariado el HR de mortalidad fue, respecto de la normoalbuminuria, de 1,42 para microalbuminuria y de 1,70 para macroalbuminuria⁽¹¹⁷⁾.

Un registro japonés⁽¹¹⁸⁾ ha ido un paso más allá al demostrar, en el contexto de la IC, que la llamada microalbuminuria subclínica (valores de cociente ACU entre 10 y 30 mg/g) ya señala peor evolución alejada. ¿Qué es lo que falta en la literatura? Un análisis de la relación temporal entre la aparición de un cociente ACU elevado y la demostración de daño renal con los criterios tradicionales.

Se ha analizado el papel de otros biomarcadores en el contexto del SCR 2.

Poniatowski y colaboradores reportaron en 2009, en 150 pacientes con IC crónica y creatinina normal, que los valores de NGAL plasmática se asociaban en forma directa a la clase funcional y en forma inversa al filtrado glomerular⁽¹¹⁹⁾. Yndestad y colaboradores corroboraron estos hallazgos en otra cohorte de pacientes ambulatorios, demostrando correlación con los valores de NT-proBNP, creatinina, recuento leucocitario y proteína C reactiva, confirmando la asociación de NGAL con inflamación⁽¹²⁰⁾. En una cohorte de solo 46 pacientes con IC crónica se demostró que valores elevados de NGAL

se asociaban a mayor mortalidad a dos años⁽¹²¹⁾, pero en otros estudios el valor pronóstico independiente se pierde al ajustar por la función renal⁽¹²²⁾.

También la elevación de KIM 1 y NAG se verificó en una cohorte de pacientes con IC crónica, y ambos aparecieron como predictores de mala evolución⁽¹²³⁾.

Damman y colaboradores estudiaron a 2.130 participantes en el GISSI HF y demostraron que en análisis multivariado la elevación de la NAG (HR 1,22) como KIM 1 (HR 1,13) y NGAL (HR 1,10) son predictores de un punto final combinado de muerte cardiovascular e internación por IC⁽¹²⁴⁾. En cambio, en otro gran estudio que exploró el efecto de rosuvastatina en el contexto de la IC con baja fracción de eyección, el CORONA, al ajustar por valores de NT-proBNP y filtrado glomerular, los valores de NGAL carecieron de valor pronóstico en 1.415 pacientes⁽¹²⁵⁾.

Más allá de que entonces el valor pronóstico no sea uniforme para los marcadores de daño tubular en el contexto de la IC crónica, dicho valor pronóstico se refiere a eventos cardiovasculares y siguen faltando estudios que se refieran a su capacidad de predecir instalación de daño renal evaluado por los marcadores tradicionales⁽¹²⁶⁾.

El metaanálisis de Damman demuestra que la disfunción renal basal tiene valor pronóstico en el contexto de la IC crónica (OR 2,26, IC 95% 2,08-2,47), con mayor fuerza cuanto mayor sea la FEVI: OR de 2 para los pacientes con valores < 30%; 2,56 para aquellos entre 30% y 40%, y 3,22 con FEVI > 40%. También es pronóstico el empeoramiento de la función renal (con los mismos criterios citados al hablar de SCR 1) en un total de cinco estudios con 11.287 pacientes, que ocurre en el 24,5% de los casos, con un OR para mortalidad de 1,96, IC 95% 1,48-2,61⁽¹²⁾.

Sin embargo, así como en referencia al SCR 1 se señalaba la necesidad de discriminar la caída de filtrado puramente hemodinámica debida a una descongestión agresiva (que se asocia a buen pronóstico) de aquella en la que aparecen además datos de daño tubular, un reparo similar debe hacerse al considerar el empeoramiento de la función renal debido a progresión de la enfermedad cardiovascular o a la persistencia de factores que afectan corazón y riñón, diferenciándolo del que se verifica al inicio de diversos tratamientos que han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes. Se analizarán algunos ejemplos.

En el estudio CONSENSUS⁽¹²⁷⁾ (enalapril vs placebo en CF IV) un incremento de la creatinina > 30% ocurrió en 35% con enalapril y 17% con placebo⁽¹²⁸⁾. En el estudio SOLVD tratamiento (enalapril vs placebo en CF II-III) un aumento de la creatinina

por encima de 2 mg/dl se vio en 10,7% con enalapril y 7,7% con placebo⁽¹²⁹⁾. En ambos estudios el empleo de enalapril se asoció a reducción significativa de la mortalidad.

Considerando en forma conjunta los 6.337 pacientes de los estudios SOLVD tratamiento y SOLVD prevención una caída de al menos 20% en el filtrado glomerular en los primeros 14 días ocurrió en el 9,5% de los pacientes, algo más frecuentemente en el grupo enalapril. Dicho empeoramiento fue predictor independiente de mortalidad en la rama placebo, pero no en la rama enalapril⁽¹³⁰⁾.

En el programa CHARM (candesartán vs placebo) en pacientes en todo el rango de fracción de eyección) un aumento al doble del valor basal de creatinina ocurrió más frecuentemente con candesartán, pese a lo cual hubo con la droga reducción de mortalidad en CHARM Alternative y efecto neutro en CHARM Added y CHARM Preserved^(131,132).

En el estudio RALES (espironolactona vs placebo en CF III-IV) una caída > 30% del filtrado glomerular durante la fase de titulación se vio en 17% con espironolactona y 7% con placebo. Dicho empeoramiento se asoció a exceso de riesgo de mortalidad en el grupo placebo pero no en el grupo espironolactona^(133,134).

Es claro entonces que el empeoramiento de función en el contexto del tratamiento con inhibidores del SRAA no entraña el riesgo supuesto. Un aumento de hasta el 30% de creatinina, en general, suele revertir en el curso de uno a dos meses. De hecho, se considera que ese aumento significa que la droga está actuando⁽¹³⁵⁾.

Más recientemente se conocieron los resultados del estudio PARADIGM, que comparó sacubitrilo valsartán con enalapril en pacientes con IC y baja FEVI, predominantemente en CF II-III. Uno de los puntos finales secundarios fue el empeoramiento de la función renal (caída de al menos 50% en el filtrado glomerular, o una caída mayor de 30 ml/min/1,73 m² a un valor por debajo de 60 ml/min/1,73 m²). Con sacubitrilo valsartán fue mayor la incidencia de hipotensión sintomática, pero menor el incremento de la creatinina por encima de 2,5 mg/dl: 3,3% vs 4,5% (p = 0,007), y también menor el abandono de la medicación por deterioro de la función renal (0,7% vs 1,4%)⁽¹³⁶⁾. Se abre el campo para suponer que impedir la degradación del BNP puede contribuir a preservar algo más la función renal en la evolución de pacientes con IC crónica.

4. Conclusiones

El SCR es una entidad que desde el nombre alude a la profunda interacción entre corazón y riñón.

Cuando aún no existía como tal en la literatura médica, dicha interacción ya era conocida y analizada. De hecho, el primer modelo de interpretación de la IC, antes que aparecieran el modelo hemodinámico y luego el neurohormonal, fue justamente el modelo cardiorenal. Desde un punto de vista fisiopatológico lineal es tentador pensar a los SCR 1 y 2 como manifestaciones del efecto deletéreo de la falla cardíaca sobre la función renal. Pero conviene, justamente, hacer hincapié en la palabra lineal. Suponer un corazón enfermo en un organismo donde la función renal es absolutamente normal, es más sencillo cuanto menos sensible se es a la hora de definir dicha función. Como ya se ha dicho, el aumento de la creatinina es poco sensible y tardío en cuanto a detectar las manifestaciones iniciales de la disfunción renal. Otras determinaciones podrían señalar que cuando aparece la IC la función renal ya no es normal.

Edad, diabetes, hipertensión arterial son factores responsables de disfunción cardíaca y renal. Es, por tanto, más factible que al aparecer o manifestarse una de estas condiciones, la otra también se patentice. La interacción existe, sin duda, pero ¿es una condición consecuencia de la otra? De ser así, se podría suponer que en muchos pacientes de no aparecer la falla cardíaca no se manifestaría en el seguimiento la renal. ¿Es eso esperable en pacientes que tienen los factores de riesgo mencionados? ¿O se puede pensar que, en muchos casos, lo que sucede es que la falla cardíaca acelera la presentación de la falla renal o crea las condiciones favorables para que la misma se exprese? En ese caso, y como se dijo antes, ¿cuántos de los SCR 1, 2, 3 o 4 no serán en realidad SCR 5?

Como se vio al analizar la fisiopatología, más allá de los hemodinámicos, hay involucrados en la génesis del SCR factores de otro tipo, desde la inflamación y la activación neurohormonal hasta la iatrogenia. Es de suponer que a veces preceden, a veces coexisten y a veces son consecuencia de la falla cardíaca. Los caminos fisiopatogénicos son más intrincados y sinuosos de lo que se puede suponer. Súmese a ello las diferentes definiciones de empeoramiento de la función renal y lo lejos que se está de valoraciones estables. Es, sin duda, más confiable lo que se puede decir en el contexto de una internación, con mediciones diarias, que lo que surja del seguimiento ambulatorio. Un paciente que tiene entre dos determinaciones separadas por meses un aumento en el valor de creatinina de 0,35 mg/dl (iempeoró!) podría aparecer en otra categoría con una creatinina medida una semana antes u otra después que hubiera arrojado una diferencia con la inicial de 0,28 mg/dl (ino empeoró!). Conociendo la

variabilidad de las mediciones, ¿no se debería pedir a la definición una demostración de un cambio persistente antes de clasificar?

Hemos visto que no todos los cambios de la creatinina o el filtrado tienen el mismo significado, y que hay pseudoempeoramientos que en agudo y en crónico pueden señalar incluso mejor evolución. Y cuando se habla de evaluar daño tubular, la información sigue siendo todavía no concluyente, y aunque lo fuera, los biomarcadores citados están lejos de ser accesibles.

En suma, no sabemos si el SCR, tal como se define y estudia, es una entidad real. Es necesario progresar en las formas de diagnosticarlo y tratarlo. Quizá el mayor mérito radique en su nombre. Decir cardiorenal, así, todo junto, es recordar a cada momento la profunda ligazón entre ambos órganos, estar atentos a trabajar en la prevención del daño que pueda infligir uno al otro, así como en el deterioro debido a terceros factores.

Resumen conceptual

- La definición de SCR alude a la profunda interacción entre corazón y riñón.
- Edad, diabetes e hipertensión arterial son factores comunes a la disfunción de uno y otro órgano.
- Hay involucrados en su génesis factores hemodinámicos, inflamatorios y neurohormonales.
- El aumento de la creatinina es poco sensible y tardío para detectar la incidencia de disfunción renal.
- No todos los cambios de la creatinina o del filtrado glomerular tienen el mismo significado. Hay pseudoempeoramientos que en agudo y en crónico pueden señalar incluso mejor evolución.
- El empleo de biomarcadores de daño tubular es aún no concluyente y poco accesible.

Bibliografía

1. **Riley DJ, Weir M, Bakris GL.** Renal adaptation to the failing heart. Understanding the cascade of responses. *Postgrad Med* 1994; 95(8):141-6.
2. **Blake WD, Wegria R.** Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol* 1949; 157(1):1-13.
3. **Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, 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(17):2154-69.
4. **Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL.** Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7):582-8.
5. **Ronco C, Di Lullo L.** Cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin* 2014; 10(2):251-80.
6. **Ronco C.** Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol* 2010; 164:33-8.
7. **Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al.** Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(5):1406-16.
8. **Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al.** The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8(3):136-41.
9. **Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P.** Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4):R204-12.
10. **Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.** Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31.
11. **Khwaja A.** KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4):c179-84.
12. **Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL.** Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35(7):455-69.
13. **Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J.** High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13(6):422-30.
14. **Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al.** Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182:99-116.

15. **Valika AA, Costanzo MR.** The acute cardiorenal syndrome type I: considerations on physiology, epidemiology, and therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11(4):382-92.
16. **Legrand M, Payen D.** Understanding urine output in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1):13.
17. **Buglioni A, Burnett JC Jr.** Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure. Circulating hormones: biomarkers or mediators. *Clin Chim Acta* 2015; 443:3-8.
18. **Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C.** Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2012; 17(2):161-75.
19. **Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al.** Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7):589-96.
20. **Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al.** Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(13):1268-74.
21. **Damman K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ, et al.** Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(9):974-82.
22. **Testani JM, Khara AV, St John Sutton MG, Keane MG, Wieggers SE, Shannon RP, et al.** Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105(4):511-6.
23. **Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al.** Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(6):485-95.
24. **Malbrain ML, Roberts DJ, Sugrue M, De Keulenaer BL, Ivatury R, Pelosi P, et al.** The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46(5):433-50.
25. **Milo O, Cotter G, Kaluski E, Brill A, Blatt A, Krakover R, et al.** Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol* 2003; 92(2):222-6.
26. **Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al.** Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009; 15(5):545-52.
27. **Virzi GM, Torregrossa R, Cruz DN, Chionh CY, de Cal M, Soni SS, et al.** Cardiorenal syndrome type 1 may be immunologically mediated: a pilot evaluation of monocyte apoptosis. *Cardiorenal Med* 2012; 2(1):33-42.
28. **Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al.** Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology* 2009; 113(1):12-9.
29. **Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al.** Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147(2):331-8.
30. **Metra M, Teerlink JR, Voors AA, Felker GM, Milo-Cotter O, Weatherley B, et al.** Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't. *Heart Fail Rev* 2009; 14(4):299-307.
31. **McDonagh TA, Komajda M, Maggioni AP, Zannad F, Gheorghide M, Metra M, et al.** Clinical trials in acute heart failure: simpler solutions to complex problems. Consensus document arising from a European Society of Cardiology cardiovascular round-table think tank on acute heart failure, 12 May 2009. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(12):1253-60.
32. **Pazhayattil GS, Shirali AC.** Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7:457-68.
33. **Carubelli V, Lombardi C, Gorga E, Ravera A, Metra M, Mentz RJ.** Cardiorenal interactions. *Heart Fail Clin* 2016; 12(3):335-47.
34. **Carubelli V, Metra M, Lombardi C, Bettari L, Bugatti S, Lazzarini V, et al.** Renal dysfunction in acute heart failure: epidemiology, mechanisms and assessment. *Heart Fail Rev* 2012; 17(2):271-82.
35. **Cruz DN, Goh CY, Palazzuoli A, Slavin L, Calabrò A, Ronco C, et al.** Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. *Heart Fail Rev* 2011; 16(6):545-51.
36. **Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS.** Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354(23):2473-83.
37. **Schrier RW.** Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1(1):2-5.
38. **Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, et al.** Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31(22):2791-8.

39. **Akerstrom B, Flower DR, Salier JP.** Lipocalins: unity in diversity. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482(1-2):1-8.
40. **Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B, et al.** Comparison of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus B-type natriuretic peptide and cystatin C to predict early acute kidney injury and outcome in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 116(1):104-11.
41. **Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH.** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010; 16(1):49-54.
42. **Macdonald S, Arendts G, Nagree Y, Xu XF.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12:8.
43. **Breidhardt T, Socrates T, Drexler B, Noveanu M, Heinisch C, Arenja N, et al.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. *Crit Care* 2012; 16(1):R2.
44. **Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al.** Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(8):846-51.
45. **Maisel AS, Wettersten N, van Veldhuisen DJ, Mueller C, Filippatos G, Nowak R, et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury during acute heart failure hospitalizations: the AKINESIS study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(13):1420-1431.
46. **Yang X, Chen C, Tian J, Zha Y, Xiong Y, Sun Z, et al.** Urinary angiotensinogen level predicts AKI in acute decompensated heart failure: a prospective, two-stage study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(8):2032-41.
47. **Alge JL, Karakala N, Neely BA, Janech MG, Velez JC, Arthur JM.** Urinary angiotensinogen predicts adverse outcomes among acute kidney injury patients in the intensive care unit. *Crit Care* 2013; 17(2):R69.
48. **Medic B, Rovcanin B, Basta Jovanovic G, Radojevic-Škodric S, Prostran M.** Kidney injury molecule-1 and cardiovascular diseases: from basic science to clinical practice. *Biomed Res Int* 2015; 2015:854070.
49. **Grodin JL, Pérez AL, Wu Y, Hernández AF, Butler J, Metra M, et al.** Circulating kidney injury molecule-1 levels in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2015; 3(10):777-85.
50. **Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al.** Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):904-12.
51. **Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Shiada T, Tomita K, et al.** Serum heart-type fatty acid-binding protein level can be used to detect acute kidney injury on admission and predict an adverse outcome in patients with acute heart failure. *Circ J* 2015; 79(1):119-28.
52. **Palazzuoli A, Masson S, Ronco C, Maisel A.** Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. *Heart Fail Rev* 2014; 19(2):267-84.
53. **van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, et al.** Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(8):1621-7.
54. **Jentzer JC, Chawla LS.** A clinical approach to the acute cardiorenal syndrome. *Crit Care Clin* 2015; 31(4):685-703.
55. **McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, Endre ZH, Goldstein SL, et al.** Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182:5-12.
56. **Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, Wheeler DS, Manning PB, Chawla LS, et al.** Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(25):2753-62.
57. **Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL Jr.** When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2014; 42(9):2109-17.
58. **Testani JM, Damman K, Brisco MA, Chen S, Laur O, Kula AJ, et al.** A combined-biomarker approach to clinical phenotyping renal dysfunction in heart failure. *J Card Fail* 2014; 20(12):912-9.
59. **Latini R, Aleksova A, Masson S.** Novel biomarkers and therapies in cardiorenal syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 27:56-61.
60. **Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, Hoste EA, Bihorac A, Kashani K, et al.** Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) IGF-Binding Protein-7

- (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7):1747-54.
61. **Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network Investigators.** Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009; 2(1):56-62.
 62. **Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al.** Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(10):1064-9.
 63. **Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P.** Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57(1):17-22.
 64. **Iyengar S, Abraham WT.** Diuretics for the treatment of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2007; 12(2):125-30.
 65. **Iyengar S, Abraham WT.** Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2006; 3(1):41-5.
 66. **Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE.** Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003178.
 67. **Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al.** Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364(9):797-805.
 68. **Farmakis D, Filippatos G, Kremastinos DT, Gheorghiade M.** Vasopressin and vasopressin antagonists in heart failure and hyponatremia. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5(2):91-6.
 69. **Decaux G, Soupart A, Vassart G.** Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371(9624):1624-32.
 70. **Ghali JK, Tam SW.** The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. *J Card Fail* 2010; 16(5):419-31.
 71. **Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al.** Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(16):1963-71.
 72. **Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al.** Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297(12):1319-31.
 73. **Mielniczuk LM, Haddad H, Davies RA.** Ultrafiltration in the management of acute decompensated heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25(2):155-60.
 74. **Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U, Parenti E, Cremaschi E, Detrenis S, et al.** Ultrafiltration in heart failure. *Am Heart J* 2011; 161(3):439-49.
 75. **Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P.** Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(11):2047-51.
 76. **Liang KV, Hiniker AR, Williams AW, Karon BL, Greene EL, Redfield MM.** Use of a novel ultrafiltration device as a treatment strategy for diuretic resistant, refractory heart failure: initial clinical experience in a single center. *J Card Fail* 2006; 12(9):707-14.
 77. **Dahle TG, Blake D, Ali SS, Olinger CC, Bunte MC, Boyle AJ.** Large volumen ultrafiltration for acute decompensated heart failure using standard peripheral intravenous catheters. *J Card Fail* 2006; 12(5):349-52.
 78. **Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al.** Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(11):2043-6.
 79. **Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jes-sup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al.** Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(6):675-83.
 80. **Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al.** Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367(24):2296-304.
 81. **Chen HY, Chou KJ, Fang HC, Chen CL, Hsu CY, Huang WC, et al.** Effect of ultrafiltration versus intravenous furosemide for decompensated heart failure in cardiorenal syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron* 2015; 129(3):189-96.
 82. **Ross EA, Bellamy FB, Hawig S, Kazory A.** Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: cost, reimbursement, and financial impact. *Clin Cardiol* 2011; 34(5):273-7.
 83. **Wertman BM, Gura V, Schwarz ER.** Ultrafiltration for the management of acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(9):754-9.
 84. **Shah RH, Frishman WH.** Adenosine1 receptor antagonism: a new therapeutic approach for the treatment of decompensated heart failure. *Cardiol Rev* 2009; 17(3):125-31.

85. **Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, et al.** Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363(15):1419-28.
86. **Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al.** Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(4):246-53.
87. **Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF).** Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287(12):1531-40.
88. **Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U.** Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(5):798-803.
89. **Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD.** Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111(12):1487-91.
90. **Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K.** Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(15):1900-5.
91. **O'Connor CM, Starling RC, Hernández AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al.** Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365(1):32-43.
92. **Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, et al.** Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373(9673):1429-39.
93. **Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al.** Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9860):29-39.
94. **Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al.** Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2):196-206.
95. **Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Pang PS, Greenberg BH, Filippatos G, et al.** Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(6):800-809.
96. **Goldberg LI, Rajfer SI.** Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation* 1985; 72(2):245-8.
97. **Kellum JA, M Decker J.** Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29(8):1526-31.
98. **Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J.** Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142(7):510-24.
99. **Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A.** Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action. *Circulation* 2008; 117(2):200-205.
100. **Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisi C, et al.** Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail* 2010; 16(12):922-30.
101. **Tripodiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, et al.** Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol* 2014; 172(1):115-21.
102. **Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al.** Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310(23):2533-43.
103. **Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP.** Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010; 122(3):265-72.
104. **Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WH.** Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(6):516-24.
105. **Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al.** Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 2014; 35(19):1284-93.
106. **Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ.** Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35(48):3413-6.
107. **Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, et al.** Pathophysiology

- of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182:117-36.
108. **Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Hostetter TH, Brenner BM.** Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res* 1984; 55(5):669-75.
109. **Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N.** The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8):1459-62.
110. **Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, et al.** Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev* 2012; 17(2):177-90.
111. **Damman K, van der Harst P, Smilde TD, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, et al.** Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Heart* 2012; 98(4):319-24.
112. **de Jong PE, Curhan GC.** Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2120-6.
113. **Weir MR.** Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):581-90.
114. **Odutayo A, Hsiao AJ, Emdin CA.** Prevalence of albuminuria in a general population cohort of patients with established chronic heart failure. *J Card Fail* 2016; 22(1):33-7.
115. **Jackson CE, MacDonald MR, Petrie MC, Solomon SD, Pitt B, Latini R, et al.** Associations of albuminuria in patients with chronic heart failure: findings in the ALiskiren Observation of heart Failure Treatment study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(7):746-54.
116. **Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al.** Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374(9689):543-50.
117. **Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al.** Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3(1):65-72.
118. **Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, et al.** Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2014 Oct 30. [Epub ahead of print].
119. **Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S.** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(2):77-80.
120. **Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al.** Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30(10):1229-36.
121. **Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M.** Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res* 2009; 12(1):7-14.
122. **Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, Klein AL, Tang WH.** Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail* 2011; 17(6):472-8.
123. **Jungbauer CG, Birner C, Jung B, Buchner S, Lubnow M, von Bary C, et al.** Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(10):1104-10.
124. **Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Opasich C, et al.** Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32(21):2705-12.
125. **Nymo SH, Ueland T, Askevold ET, Flo TH, Kjekshus J, Hulthe J, et al.** The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA*. *J Intern Med* 2012; 271(5):436-43.
126. **Cruz DN, Gaiao S, Maisel A, Ronco C, Devarajan P.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(9):1533-45.
127. **CONSENSUS Trial Study Group.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-35.
128. **Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K.** Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70(4):479-87.
129. **SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293-302.

130. **Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG.** Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011; 4(6):685-91.
131. **Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al.** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 772-6.
132. **Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al.** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 777-81.
133. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, 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(10):709-17.
134. **Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al.** Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20):2082-9.
135. **Bakris GL, Weir MR.** Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160(5):685-93.
136. **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.** Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993-1004.