

Síndrome cardiorrenal: Nuevas perspectivas

Ernesto Lenin Chávez-López,* Omar Felipe Alemán-Ortiz,**
Claudia Carolina Nando-Villicaña,** Emma Rosas-Munive***

RESUMEN

La disfunción cardiaca y la renal coexisten con alta prevalencia. Se ha definido a esta entidad clínica como síndrome cardiorrenal y una de sus características principales es la resistencia al tratamiento. Se han descrito múltiples hipótesis para explicar su fisiopatología, como la desregulación hemodinámica y, recientemente, mecanismos neurohumorales e inmunológicos que intervienen en su desarrollo y perpetuación. Se clasifica de acuerdo con su forma de presentación y componentes fisiopatológicos. Existen distintos enfoques terapéuticos para controlar o limitar el progreso de la enfermedad. Esta revisión discute y analiza la información actual sobre la fisiopatología, la clasificación y el tratamiento de esta entidad.

Palabras clave: Síndrome cardiorrenal, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

La correlación entre la falla renal y la cardiaca tiene una alta prevalencia; sin embargo, hasta apenas años recientes se ha reconocido. En 2004, el *National Heart Lung and Blood Institute* acuña el término síndrome cardiorrenal (SCR) y lo define como la extrema desregulación cardiaca y renal, lo que conduce a una entidad sindrómica en la que el tratamiento para aliviar los síntomas congestivos de la insuficiencia cardiaca (IC) se ve limitado por la marcada disfunción renal.¹ Ronco y colaboradores establecieron en 2008 una clasificación basada en la disfunción orgánica inicial y la temporalidad.² Recientemente, Hatamizadeh y colaboradores propusieron la

ABSTRACT

There is a high prevalence of heart failure associated to kidney failure or viceversa. This association has been defined as a clinical entity: cardiorenal syndrome and one of its main characteristics is the resistance to treatment. Multiple hypotheses have been proposed to explain the pathophysiology of this syndrome, such as hemodynamic deregulation and recently, other neurohormonal and immunological mechanisms involved in the development and perpetuation of this pathology. Classifications have been based on the form of presentation or physiopathological manifestations. Different therapeutic approaches have been proposed to control or limit the progress of this disease. This review discusses and analyzes the current information on pathophysiology, different classifications and treatment.

Key words: Cardiorenal syndrome, heart dysfunction, kidney failure.

relación bidireccional del daño a través de vías hemodinámicas, neurohumorales e inmunológicas,³ interacción respaldada por estudios recientes (*Figura 1*).⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Insuficiencia cardiaca

La prevalencia de IC en los Estados Unidos es cercana al 10% en personas mayores de 65 años y en pacientes con más de 40 años la probabilidad de desarrollarla aumenta hasta 20%.⁵⁻⁸ Esta tendencia aumentó en las últimas décadas en países desarrollados,^{9,10} probablemente por la alta frecuencia de hipertensión arterial sistémica (HAS), mayor supervivencia de los pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) y el aumento de la población anciana.¹¹ Se estima que 30% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada (ICD) tienen antecedente de enfermedad renal crónica (ERC), 21% tiene elevación de creatinina de > 2.0 mg/dL y hasta 9% más de 3.0 mg/dL.⁶ Los componentes clínicos asociados con riesgo de desarrollar ICD son: la edad ≥ 75 años, HAS (72%), fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% (59%), cardiopatía coronaria (57%), sexo

* Servicio de Nefrología.

** Interno de Pregrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte.

*** Servicio de Cardiología.

Hospital General de México, Secretaría de Salud.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medicgraphic.com/revmexcardiol>

femenino (52%), diabetes mellitus (DM) (44%), fibrilación auricular (31%) y, como rasgo importante, ERC en el 30% de los casos; 30 a 50% pueden tener FEVI conservada, característica más frecuente en ancianos y mujeres, sobre todo si se asocia con la obesidad, ERC, DM, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cardiopatía coronaria, con pronóstico similar a la IC por disfunción sistólica.¹²⁻¹⁴

Las enfermedades del corazón ocupan los primeros lugares de mortalidad a nivel mundial, siendo la IC una causa directa. En México no se cuenta con datos precisos, aunque de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSANUT 2012), la prevalencia de HAS se ha mantenido constante en los últimos seis años.¹⁵ La frecuencia de IC es difícil de estimar por falta de información epidemiológica; sin embargo, un estudio multicéntrico, realizado en 2004, reveló que las dos causas más frecuentes de IC son HAS y cardiopatía isquémica. En este estudio, 44.9% de los individuos tenían DM y en 33% de los casos de IC sistólica la FEVI era < 30%.¹⁶

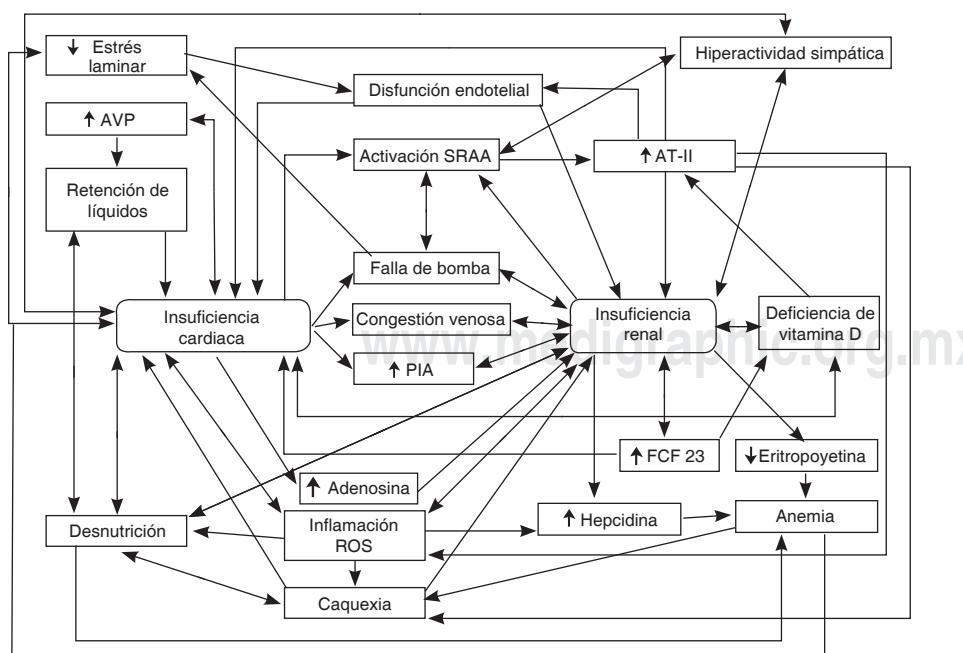
La disfunción renal es una patología comúnmente asociada a pacientes con IC, reportándose una prevalencia de 36 a 50% y hasta 25% de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan algún grado de IC; la frecuencia aumenta en pacientes que inician diálisis.¹⁷⁻¹⁹ Puede además presentarse daño renal agudo durante la descompensación de IC.²⁰

Insuficiencia renal crónica

La prevalencia de personas con algún grado de ERC en los EUA es cuando menos de 10% en mayores de 20 años. La disminución en la tasa de filtrado glomerular (TFG) a menos de 60 mL/min está asociada con incremento gradual de todas las causas de mortalidad. Asimismo, la proteinuria, desde niveles de microalbuminuria, se asocia con mayor incidencia de eventos cardiovasculares²¹ y, de manera general, cualquier grado de ERC se relaciona firmemente con la presentación de eventos coronarios,²² incluso más que la DM aislada.²³ Estudios abiertos han confirmado esta asociación.²⁴

Estudios epidemiológicos ubican a México como el país de mayor incidencia global de ERC.²⁵ El estudio de tamizaje para ERC en poblaciones adultas de riesgo más importante (*Kidney Early Evaluation Program*, KEEP) se realizó en sujetos con DM, HAS e historia familiar de ERC y encontró prevalencia de hasta 33%, con más de 70% en estadios 1 y 2 de la enfermedad.²⁶ El seguimiento muestra una incidencia de 14% en estos grupos.² En pacientes con terapias de remplazo renal la supervivencia es pobre (menor a 50% en el primer año), como se demostró en series realizadas en Jalisco, México.²⁸

La ERC implica la convergencia entre factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales (uremia, anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario, calcificaciones coronarias y valvulares, hiperhomocisteinemia, inflamación e incremento



Abreviaturas

AT-II: angiotensina II; AVP: arginina vasopresina; FCF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23; PIA: presión intraabdominal; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ROS: especies reactivas de oxígeno.

Modificado de: Hatamizadeh K. (2013) Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management.

Figura 1.

Interacciones fisiopatológicas en el síndrome cardiorrenal.

del estrés oxidativo).^{7,23,24} La coexistencia de ateroesclerosis acelerada y calcificación vascular implica un perfil cardiovascular desfavorable.²⁹ Adicionalmente, se ha identificado alguna forma de cardiopatía hasta en 80% de los pacientes sometidos a hemodiálisis,³⁰ y en relación a estos fenómenos, una alta incidencia de muerte súbita de origen cardiaco.³¹

CLASIFICACIÓN

La relación bidireccional del daño, la mutua interacción de ambos órganos en la regulación hemodinámica y el conocimiento de que existen otros mecanismos en el desarrollo del síndrome, le confieren gran complejidad. En 2008, Ronco y colaboradores clasificaron al SCR en cinco entidades fisiopatológicas.⁴ Recientemente, Hatamizadeh y colaboradores hicieron una propuesta basada en las manifestaciones clínicas más importantes (*Cuadro I*).³

SCR tipo 1: síndrome cardiorrenal agudo

El SCR tipo 1 se caracteriza por un rápido compromiso de la función cardiaca que genera lesión renal aguda (LRA). Puede ser dividido en cuatro subgrupos clínicos: edema pulmonar hipertensivo con función ventricular izquierda sistólica preservada, falla cardiaca descompensada aguda o crónica, insuficiencia ventricular derecha y choque cardiógenico.³² Los mecanismos de lesión son múltiples y complejos³³ y su importancia radica en la repercusión clínica y su abordaje.

La LRA es más grave en pacientes con fracción de expulsión deprimida, alcanzando una incidencia de 70% en choque cardiógenico.³⁴ La función renal es un factor de riesgo independiente para mortalidad a un año.³⁵ Este cambio también acelera la patología cardiovascular por activación de vías inflamatorias.³⁶ El principio clínico

básico es la LRA por hipoperfusión, perpetuado por la asociación de bajo gasto cardiaco y aumento marcado en la presión venosa que resulta en congestión renal.

La segunda alteración importante es la disminución de la respuesta a diuréticos como consecuencia de la retención de sodio a nivel distal³⁷ y postdiurético.³⁸ En algunos pacientes, el volumen sistólico no aumenta y la taquicardia sustenta la adecuación del gasto cardiaco. El bloqueo de estos mecanismos y la compensación inotrópico-dependiente puede precipitar el choque cardiógenico.³⁹

El diagnóstico precoz de la LRA sigue siendo un desafío. Existen marcadores clásicos como el aumento de la creatinina, pero esto se establece hasta 48 horas después de iniciado el daño.⁴⁰ El desarrollo de nuevos biomarcadores ha dado una nueva pauta, pues pueden preceder al incremento en la creatinina, e incluso, tener implicación pronóstica, como ejemplo la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL).^{41,42} La cistatina C parece ser un mejor marcador en ERC.⁴³ Ambos pueden predecir LRA a las 12 horas, aunque la NGAL superó a la cistatina C en determinación/tiempo.

Otros marcadores como la N-acetil-glucosamidas⁴⁴ y la interleucina 18 (IL-18)⁴⁵ se han propuesto como marcadores tempranos y de gravedad.

SCR tipo 2: síndrome cardiorrenal crónico

El SCR tipo 2 se presenta como IC congestiva crónica que causa en forma progresiva y potencialmente permanente ERC, entidad de mal pronóstico en edad avanzada, HAS, DM y síndrome isquémico coronario agudo (SICA).

Es probable que la IC crónica genere a largo plazo hipoperfusión renal y sobreexpresión de vasoconstrictores (epinefrina, angiotensina, endotelina) con disminución de la sensibilidad y la liberación de vasodilatadores endógenos (péptidos natriuréticos, óxido nítrico). La hipovo-

Cuadro I. Clasificación fisiopatológica de Hatamizadeh SCR.

Categoría	Definición
1) Hemodinámico	El compromiso hemodinámico es la principal manifestación clínica
2) Uremia	Predominan las manifestaciones urémicas
3) Vascular	Las manifestaciones cardiovasculares y/o renovasculares son los principales hallazgos clínicos
4) Neurohumoral	Desórdenes electrolíticos, ácido-básicos o disautonomía
5) Anemia y metabolismo del hierro	Anemia y/o desregulación del metabolismo del hierro son las manifestaciones clínicas más importantes
6) Metabolismo mineral	Desregulación del calcio y fósforo, incluyendo la vitamina D y FCF 23
7) Malnutrición-inflamación-caquexia	Malnutrición, caquexia y estados inflamatorios son las manifestaciones clínicas más importantes

SCR: síndrome cardiorrenal; FCF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

lema, la introducción temprana de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (S-RAA), la acción de los diuréticos y la hipotensión se han sugerido como promotores del síndrome.⁴⁶ La deficiencia de eritropoyetina y la activación de su receptor pueden promover apoptosis, fibrosis e inflamación cardiaca.^{47,48} Los agentes estimulantes de eritropoyesis en pacientes con IC crónica, ERC y anemia mejoran la función cardiaca y favorecen la reducción del péptido natriurético tipo B (BNP).⁴⁹

SCR tipo 3: síndrome renocardiaco agudo

El SCR tipo 3 se caracteriza por LRA que genera disfunción cardiaca aguda. Los mecanismos de lesión son múltiples. La sobrecarga de líquidos contribuye al desarrollo de edema pulmonar. La hiperkalemia puede producir trastornos del ritmo y de la conducción cardiaca. La uremia afecta directamente la contractilidad miocárdica mediante la acumulación de factores depresores, especialmente cuando existe pericarditis. La acidemia produce vasoconstricción pulmonar; tiene efecto inotrópico negativo e incrementa el riesgo de arritmias.^{50,51} Finalmente, la isquemia renal puede inducir inflamación y apoptosis a nivel cardiaco. Si la isquemia es de origen renovascular, puede generar disfunción diastólica asociada a HAS por activación excesiva del S-RAA.^{52,53}

Los biomarcadores de lesión cardiaca pueden ser auxiliares del diagnóstico y el tratamiento. Las troponinas cardíacas se correlacionan con la enfermedad renal. El BNP permite el diagnóstico de ICD aguda y crónica agudizada y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y de mortalidad global en pacientes con insuficiencia renal. En la IC, a pesar de los altos niveles de BNP sérico, su determinación no parece suficiente para prevenir el SCR.^{54,55}

La mieloperoxidasa es un marcador de metabolismo alterado, estrés oxidativo e inflamación en los miocitos. El estrés oxidativo produce necrosis y apoptosis en los miocitos y se asocia a disfunción endotelial y arritmias. Las citocinas inflamatorias como el TNF- α y las IL-1 e IL-6, se han propuesto como posibles biomarcadores en esta entidad.^{56,57}

SCR tipo 4: síndrome renocardiaco crónico

El SCR tipo 4 se caracteriza por una condición primaria de ERC que contribuye a decremento de la función cardiaca, hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares.⁵⁸

Las troponinas, dimetilarginina asimétrica, inhibidor del activador del plasminógeno 1, homocisteína, péptidos natriuréticos, proteína C reactiva, amiloide

sérico, hemoglobina y albúmina modificada por isquemia son los principales biomarcadores propuestos.⁵⁹

SCR tipo 5: síndrome cardiorrenal secundario

El SCR tipo 5 se caracteriza por la presencia simultánea de disfunción renal y cardiaca asociada con los trastornos sistémicos agudos o crónicos. Existen datos limitados acerca de la afección a otros sistemas orgánicos; sin embargo, se evidencia en enfermedades sistémicas como DM, amiloidosis, lupus eritematoso sistémico (LES) y sarcoidosis.^{60,61} La sepsis es la causa más común y grave que induce LRA y depresión miocárdica.^{62,63}

La viabilidad y aplicabilidad clínica de esta clasificación es difícil de establecer. A pesar de un mayor conocimiento de la fisiopatología y mejores herramientas diagnósticas, los elementos precursores del síndrome son difíciles de identificar; a menudo, las consecuencias orgánicas y clínicas son detectadas simultáneamente y es casi imposible determinar qué factor fue el precursor (*Cuadro II*).

FISIOPATOLOGÍA

Se presentarán por separado los mecanismos patogénicos con fines didácticos, ya que todos participan de forma simultánea y no excluyente.

Mecanismos hemodinámicos

Se pensaba que el SCR comenzaba con la disfunción ventricular izquierda que generaba disminución del flujo sanguíneo renal, con la resultante retención hídrica y aumento de la sobrecarga del corazón.⁵⁸ Pero la disfunción ventricular es un mecanismo cierto pero insuficiente, pues la asociación lesiva se ha observado incluso en pacientes con fracción de expulsión ventricular conservada.^{64,65} Adicionalmente, la elevación de la presión venosa central (PVC) limita la formación de orina y el flujo sanguíneo renal, sobre todo si es causada por compresión venosa extrínseca (por ejemplo, la ascitis),⁶⁶ pero el mecanismo no opera hasta que la presión intraabdominal es ≥ 20 mmHg,^{67,68} proceso similar al que ocurre en el síndrome compartimental abdominal.⁶⁹ Algunos estudios revelan que la insuficiencia tricuspídea y la congestión venosa son factores que disminuyen la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con IC descompensada y FEVI disminuida.^{70,71}

Mecanismos neurohumorales

Los siguientes sistemas integran mecanismos involucrados en el proceso; actúan como procesos compen-

Cuadro II. Causas condicionantes del síndrome cardiorrenal.

Tipo	Definición	Condicionantes
1	IC aguda complicada con insuficiencia renal aguda	Falla cardiaca aguda descompensada Procedimientos quirúrgicos cardiacos Choque cardiogénico Edema pulmonar hipertensivo IAM
2	IC crónica complicada con IRC	Falla cardiaca sistólica
3	Insuficiencia renal aguda causa IC aguda	Necrosis tubular aguda Glomerulonefritis Obstrucción de postcarga Embolismo renal arterial
4	IRC causa IC crónica	Nefropatía diabética Enfermedad poliquística renal Glomeruloesclerosis focal segmentaria
5	Enfermedad renal o cardiaca en presencia de alteración sistémica	Drogas tóxicas Mieloma múltiple Sarcoidosis Sepsis Enfermedad de células falciformes

SCR: síndrome cardiorrenal; IC: insuficiencia cardiaca; IAM: infarto agudo de miocardio; IRC: insuficiencia renal crónica.

Modificado de: Andrukonis K. (2014) Cardiorenal syndrome: understanding the connections between cardiac and renal disease.

satorios fisiológicos que, finalmente, contribuyen a mantener el deterioro orgánico.

Sistema nervioso autónomo: la persistente actividad adrenérgica altera la regulación de los receptores β -1 miocárdicos, disminuye el número de receptores β 1 y β 2 y afecta sus señales de traducción.^{72,73} Se desconoce si es un mecanismo de daño directo; sin embargo, el aumento de la activación simpática agrava la función cardiaca y renal.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona: se activa con la disminución de la perfusión renal. Su efecto principal, la vasoconstricción, resulta en un aumento de la postcarga y disminución del gasto cardíaco. La angiotensina II participa en la síntesis de citocinas renales, regula la proliferación celular, favorece la fibrosis y la apoptosis, provocando hipertrofia vascular y disfunción endotelial. Los receptores de mineralocorticoides presentes en los cardiomocitos y fibroblastos promueven la hipertrofia y la dilatación cardíaca.^{74,75} La actividad aumentada de aldosterona promueve la disfunción endotelial.⁷⁶

Arginina vasopresina: causa vasoconstricción a través de receptores V1 con aumento en la postcarga y promueve retención de agua mediante el receptor V2, cuya acción antidiurética agrava el componente hemodinámico.⁷⁷

Adenosina: la adenosina tiene efectos reguladores en la función renal a través de receptores A1. El efecto global es la disminución de la TFG, el aumento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y la resistencia a los diuréticos.^{78,79} Los niveles de adenosina se elevan tanto en falla cardiaca como en la hipoxia.^{80,81}

Mediadores inflamatorios y daño celular oxidativo

La mala adaptación hemodinámica causa activación del S-RAA. La angiotensina II produce la activación de la oxidasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y de la oxidasa del dinucleótido fosfatado de nicotinamida y adenina (NADPH) en las membranas del músculo liso vascular, los miocitos cardíacos y el epitelio tubular renal, produciendo radicales superóxido.^{82,83} Estos mecanismos contribuyen directamente a la lesión renal y regulan positivamente las citocinas, dando lugar a crecimiento celular anormal, inflamación y fibrosis. Existe asociación entre la gravedad de la enfermedad con el aumento de especies reactivas de oxígeno y NADPH.⁸⁴

La inflamación también contribuye a la anemia, por aumento de la hepcidina, que disminuye la disponibilidad de hierro e inhibe su liberación por los hepatocitos y macrófagos.⁸⁵

Disfunción endotelial

Las enfermedades cardíaca y renal se han asociado de manera independiente a disfunción endotelial,⁸⁶ generando actividad vasomotora anormal⁸⁷ con vasoconstricción e hipoxia. Las células endoteliales liberan óxido nítrico en respuesta al roce del flujo laminar.⁸⁸ La disminución de la tensión secundaria a la falla de bomba es un mecanismo potencial para disfunción endotelial,⁸⁹ al igual que la disminución de la viscosidad sanguínea por anemia.⁹⁰ El aumento del estrés oxidativo genera daño endotelial.⁹¹ La magnitud de la apoptosis se incrementa por el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la disminución del óxido nítrico.^{92,93}

Aterosclerosis

La ERC es una causa identificada de aterosclerosis acelerada y se asocia con la disminución de la TFG;^{86,87} asimismo, la enfermedad aterosclerótica puede inducir disfunción renal por isquemia.⁸⁸

Proteinuria

La albuminuria no sólo refleja daño glomerular, es un indicador sensible de disfunción endotelial generalizada y vasculopatía capilar. Existe una asociación exponencial entre albuminuria y riesgo cardiovascular por enfermedad coronaria; además, si la proteinuria es masiva puede causar retención de líquidos y agravar el compromiso hemodinámico.⁹⁴

Anemia y metabolismo del hierro

La ferropenia es usual, incluso con niveles de ferritina normales⁹⁵ y está fuertemente asociada a peor pronóstico. Por otra parte, la eritropoyetina puede prevenir la apoptosis y aumentar el número de miocitos.⁹⁶ En la clínica, la anemia puede facilitar o exacerbar la IC.^{97,98}

Atrofia muscular y caquexia

La caquexia es común en pacientes con ERC y falla cardiaca, siendo un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad.^{99,100} La pérdida de masa muscular y tejido graso puede explicarse por la anorexia de la enfermedad crónica. Las vías inflamatorias y neurohumorales participan en el proceso. La angiotensina II puede favorecer la pérdida de masa muscular y el incremento en la actividad de la oxidasa de NADPH, además de tener efecto anorexigénico.¹⁰¹ Los frecuentes defectos de absorción intestinal empeoran el estado nutricional.

Deficiencia de vitamina D

La IRC cursa con deficiencia de vitamina D, defecto observado en la insuficiencia cardiaca.¹⁰² La vitamina D forma parte de los procesos reguladores de la presión arterial y de la hormona paratiroides.¹⁰³ Un estudio mostró el efecto antihipertrófico cardiaco por medio del receptor de la vitamina D y su señalización a través de la vía de la calcineurina.¹⁰⁴

Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FCF 23)

El FCF 23 es una hormona liberada por osteocitos y osteoblastos en presencia de sobrecarga de fosfato (por ejemplo, en ERC), promoviendo su eliminación renal.¹⁰⁵ Permanece con una regulación positiva y exponencial conforme declina la TFG.^{106,107} Su incremento se asocia a hipertrofia del ventrículo izquierdo.¹⁰⁸ Asimismo disminuye la expresión de vitamina D contribuyendo a la calcificación arterial.¹⁰⁹ Estos cam-

bios forman parte de las alteraciones en la homeostasis mineral y ósea.¹¹⁰ Algunos estudios muestran que la elevación de FCF 23 es predictor independiente de la mortalidad en pacientes con IC sistólica.¹¹¹

FACTORES PRONÓSTICOS

Enfermedad cardiovascular con insuficiencia renal

El riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes se puede estimar mediante tres variables, dos de las cuales son reflejo de la función renal (creatinina > 2.75 mg/dL y nitrógeno ureico > 43 mg/dL) y la tercera, un parámetro hemodinámico, la presión arterial sistólica (PAS) ≤ 115 mmHg.⁷ La presencia de las tres variables eleva la mortalidad en casi 22%. El riesgo comienza a ser evidente con niveles de creatinina sérica mayor a 1.3 mg/dL y/o TFG < 60 mL/min.²⁹ Smith y colaboradores mostraron que hasta 63% de pacientes con IC presentaban algún grado de disfunción renal y 29% tenían disfunción de moderada a severa (creatinina ≥ 1.5 mg/dL, cistatina C 1.56 o TFG ≤ 53 mL/min). La mortalidad a un año en pacientes con grado leve de ERC fue de 38%, elevándose hasta 51% en enfermedad moderada o severa. Se observó aumento de 15% en la mortalidad por cada 0.5 mg/dL de elevación de creatinina sérica y 7% por cada 10 mL/min que disminuía la TFG.¹¹² Entonces, la disfunción renal es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular.^{30,113}

Enfermedad renal con enfermedad cardiovascular

Los pacientes con ERC muestran riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, que en conjunto son la principal causa de muerte en pacientes sometidos a diálisis (45%). El riesgo de muerte por enfermedad cerebrovascular (ECV) es hasta 10 o 20 veces mayor que en pacientes con función renal normal.^{31,114} Los pacientes con ERC en estadios 2, 3 y 4 presentan mayor probabilidad de morir por causas cardiovasculares: 19.5, 24.3 y 45.7%, respectivamente, y de progresar hacia la terapia de sustitución renal (TSR) en 1.1, 1.3 y 19.9%, respectivamente.¹¹⁵ Según el estudio MERENA, de España, los pacientes con TSR presentan alta incidencia de compromiso cardiovascular, con 75% de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), 40% de enfermedad coronaria y hasta 50% de riesgo de infarto agudo del miocardio en los dos primeros años del inicio de la intervención sustitutiva.¹¹⁶ Los pacientes con ERC que no han sido sometidos a diálisis frecuentemente presentan HAS (37%), dislipidemia

(13%), DM (16%) y anemia (8.6%), factores de riesgo cardiovascular y marcadores de mal pronóstico.¹¹⁷

DIAGNÓSTICO

Los criterios propuestos para el diagnóstico son: insuficiencia cardíaca (FEVI < 40%), insuficiencia renal y compromiso hemodinámico.³ La detección de las etapas tempranas del síndrome resulta difícil, ya que requiere experiencia clínica y alto grado de sospecha. Lo complejo de la entidad obliga a detectarla de manera temprana. Debido a que puede ser oligosintomática de manera inicial, se sugiere análisis específico en pacientes de alto riesgo (*Cuadro III*).

La velocidad de filtrado glomerular estimada (eVFG) es útil para monitorear la progresión de ERC. La creatinina sérica es un criterio para definir la severidad de daño renal (criterios RIFLE).¹¹⁷

El uroanálisis ayuda a identificar la naturaleza del daño renal. Una marcada proteinuria (> 3.5 g/día) sugiere enfermedad glomerular. La microalbuminuria es un indicador temprano de daño renal.¹¹⁸

Los biomarcadores prometen ser un medio de diagnóstico temprano en pacientes con LRA.^{106,107} La NGAL es producida en células nucleadas y se asocia con daño renal isquémico. Los niveles de cistatina C pueden ser marcadores tempranos de IRA;¹¹⁹ sin embargo, la evidencia aún es insuficiente para considerarla una herramienta definitiva.

Los electrolitos séricos son críticos. Los niveles de potasio elevado y de calcio bajo predisponen al desarrollo de arritmias. El electrocardiograma ofrece información para monitorear arritmias y cambios por isquemia. Los niveles de troponinas cardíacas pue-

den elevarse en pacientes con ERC, incluso sin datos de afección cardíaca.¹²⁰

La monitorización hemodinámica estrecha en pacientes susceptibles puede auxiliar al diagnóstico oportuno. Tanto el BNP, como el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-pro BNP) son utilizados como biomarcadores para IC descompensada y sobrecarga de volumen, aunque en pacientes con ERC son poco precisos.¹²¹ En la radiografía de tórax se puede evidenciar la falla cardíaca con la presencia de cardiomegalia, líneas B de Kerley y fluido alveolar.

TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe un tratamiento único para el SCR. El abordaje debe ser de forma multidireccional. No se ha demostrado que los tratamientos convencionales para insuficiencia cardíaca y renal ofrezcan beneficio adicional. El manejo de diuréticos e IECA, cuando la TFG es menor a 30 mL/min, debe llevarse a cabo con precaución. Las estrategias están encaminadas a proteger y, si es posible, lograr mejoría funcional (*Cuadro IV*).

Diuréticos

La congestión cardíaca (CC) causa síntomas de IC y contribuye a la remodelación cardíaca, por lo que la disminución de la CC es el principal objetivo de los diuréticos,^{122,123} tratamiento de elección en pacientes con IC en SCR; sin embargo, la excesiva diuresis puede empeorar la función renal y activar sistemas neurohumorales. La tasa de eliminación por diuréticos (TED) no debe exceder la tasa de movilización de fluido intersticial

Cuadro III. Pruebas diagnósticas del SCR.

Función renal		Función cardíaca	
eVFG	Monitor de progresión de SCR	Electrolitos séricos	Indicadores de riesgo para desarrollar arritmia
Creatinina sérica	Monitor de progresión en IRA	Troponinas cardíacas	Indicadores de daño al miocardio, inflamación o infección
Uroanálisis microscópico	Identificación de causas de daño renal	Electrocardiograma	Monitor para arritmias y procesos isquémicos
Microalbuminuria	Monitor de riesgo de desarrollar ERC	Radiografía de tórax	Indicador de falla cardíaca
Creatinina sérica + depuración de creatinina	Proyección estimativa de la función renal	Ecocardiograma	Monitor de la función cardíaca con estimación de FE
NGAL	Marcador en daño renal isquémico	Péptido natriurético B	Indicador de enfermedad cardíaca
Cistatina C	Marcador sensible y específico de IRA		
Electrolitos séricos	Indicadores del declive de la función renal		

SCR: síndrome cardiorrenal; eVFG: velocidad de filtrado glomerular estimada; IRA: insuficiencia renal aguda; NGAL: gelatinasa de neutrófilos asociada a lipocalina; FE: fracción de eyección.

(MFI). En pacientes con enfermedad renal terminal, la MFI se ha estimado en 12-15 mL/min.¹²⁴

Una alternativa es modificar la administración de diuréticos de asa a infusión continua en pacientes sin respuesta clínica. Otra alternativa para reducir la resistencia a diuréticos de asa es añadir agentes que actúan en la nefrona distal, como tiazidas o metolazona; alternativamente se pueden administrar altas dosis de antagonistas de receptor de la aldosterona, esquema más seguro en pacientes con IC crónica, aunque en pacientes con disfunción renal grave existe riesgo de hipercalemia.¹²⁵

Cuadro IV. Estrategias terapéuticas en el manejo del SCR.

Potenciales blancos terapéuticos en el manejo del SCR	
Blanco terapéutico	Estrategia terapéutica
Alteraciones hemodinámicas	Antagonistas de receptor V2 de vasopresina Bloqueadores del receptor de aldosterona Sensibilizadores de calcio Antagonistas del receptor de endotelina Activadores de miosina cardiaca
Uremia	Hemodiálisis de alto flujo
Ateroesclerosis, disfunción endotelial y tromboembolismo	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Bloqueadores del receptor de aldosterona Antagonistas del receptor de endotelina Óxido nítrico
Neurohumoral	Bloqueadores del receptor de aldosterona Bloqueadores del receptor de FCF23 Antagonistas del receptor A1 de adenosina Inhibidores de renina Simpatectomía renal
Anemia y alteraciones de hierro	Soporte nutricional (antioxidantes y ácidos grasos $\Omega 3$) Vitamina C Carnitina Terapia antihepcidina
Metabolismo mineral	Bloqueadores del receptor de FCF 23 Anticuerpos anti-FCF 23
Desnutrición-inflamación-caquexia	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Bloqueadores del receptor de aldosterona β bloqueadores Grelina Hormona del crecimiento Agentes antiinflamatorios y/o antioxidativos Corrección de la sobrecarga de volumen Agentes antimiotostatina

SCR: síndrome cardiorrenal; FCF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

Modificado de: Hatamizadeh K. (2013) Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management.

Ultrafiltración

Las congestiones pulmonar y sistémica son la principal causa de hospitalización en pacientes con falla cardíaca⁶ y contribuyen a resultados adversos.¹²⁶ Los registros europeos muestran que el manejo hospitalario de la congestión a menudo es poco satisfactorio.^{127,128} La resistencia al tratamiento diurético incrementa la morbilidad y la mortalidad.¹³⁰ El estudio ESCAPE mostró que los incrementos de la presión capilar pulmonar y sus cambios con la bipedestación, presentes con la sobrehidratación, son fuertes predictores de mortalidad tras el alta de los pacientes que tuvieron descompensación de IC.¹²⁹

Hasta 60% de los enfermos con SCR agudo que reciben diuréticos, presenta empeoramiento funcional renal.¹⁴² Esta complicación presagia pobres resultados pronósticos.^{130,131} El empleo de dosis elevadas de diuréticos de asa es asociado con enfermedad renal más grave,¹³² y en algunos estudios observacionales este hecho se ha asociado con peores resultados cardiovasculares.¹³⁰

La extracción mecánica de fluido (ultrafiltración [UF]) se ha propuesto como una alternativa razonable con pacientes en quienes fracasa el tratamiento farmacológico.¹³³ Guazzi y colaboradores informaron que, al reducir en 20% el volumen plasmático, paradójicamente se presenta una reducción de la actividad de renina plasmática y de los niveles séricos de norepinefrina y aldosterona.¹³⁴ Este y otros estudios observaron aumentos en la diuresis y la excreción de sodio posterior al tratamiento.^{135,136} Una gran ventaja es que estos beneficios parecen ser duraderos. De manera adicional, Agostini y colaboradores encontraron mejoría funcional en los parámetros respiratorios.¹³⁷ Estudios posteriores muestran disminución en la tasa de reingresos hospitalarios en pacientes manejados con UF, respecto a los tratados con diuréticos.¹³⁷ Muchos efectos benéficos parecen estar relacionados con un marcado descenso de la presión venosa sistémica^{138,139}

Muchas han sido las modalidades empleadas en pacientes con SCR agudo y crónico y los resultados encontrados son variables pero, en general, con tendencia favorable hacia esta modalidad de manejo. El mejor perfil clínico parece presentarse en las terapias que incluyen hemofiltración y hemodiafiltración (*Cuadro V*).¹³⁸

El estudio ULTRADISC acerca de los efectos de la ultrafiltración frente al abordaje con diuréticos en pacientes con alteraciones hemodinámicas, aunado a IC descompensada, mostró mayor mejoría clínica y mayores descensos de la aldosterona y el NT-pro BNP en el grupo de UF.¹⁴⁰

Vasodilatadores

El objetivo terapéutico principal al emplearlos es disminuir la congestión cardiaca, el volumen intravascular, las presiones de llenado cardiaco y los síntomas. El enfoque consiste en disminuir la resistencia vascular sistémica. Para tal efecto, se han usado nitroprusiato de sodio, nitroglicerina y nesiritide. Son de suma importancia cuando hay mala respuesta a los diuréticos o necesidad de resolver los síntomas rápidamente. La reducción de la postcarga resultante aumenta el gasto cardiaco y el flujo arterial, mejorando la función renal en ciertos pacientes, como en aquellos con miocardiopatía dilatada e insuficiencia mitral.^{141,142}

Inotrópicos

El efecto fundamental de cualquier agente inotrópico en SCR es mejorar la función cardiaca.¹⁴³ Están indicados en pacientes con inestabilidad hemodinámica (índice cardíaco < 2.0 L/min/m² e hipotensión), presión auricular derecha > 10 mmHg y empeoramiento de los síntomas a pesar de recibir la terapia convencional. También pueden ser beneficiosos en sobrecarga de líquidos y resistencia a diuréticos con insuficiencia renal y/o disfunción hepática.¹⁴⁴

La disfunción renal severa puede ser consecuencia del bajo gasto cardiaco y, por tanto, la necesidad de utilizar inotrópicos es crucial. Paradójicamente, su empleo se asocia con mayor mortalidad.¹⁴⁵ También pueden ser utilizados como un puente hacia el tratamiento definitivo (por ejemplo, trasplante renal) o, más a menudo, para disminuir la sobrecarga de volumen y la regurgitación mitral. En la práctica clínica se usan dobutamina, levosimendán y milrinona.^{146,147}

IECA's y ARA's

Su papel en insuficiencia cardiaca avanzada con SCR no está bien definido;¹⁴⁸ no se ha establecido de forma

precisa el momento indicado para iniciarlos. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica tratados con inhibidores de la ECA, la creatinina sérica fue estable durante un periodo de seis meses.¹⁴⁹ La vasodilatación de la arteriola renal eferente puede exacerbar la disfunción renal inducida por diuréticos.¹⁴⁴ A pesar de esto, los pacientes con IC pueden beneficiarse con esta opción.¹⁴⁸ Aun así, la tasa de prescripción de estos medicamentos está inversamente relacionada con la función renal en pacientes con IC.^{149,150} Los factores de riesgo para el empeoramiento de la función renal son su empleo en hipotensión, presiones de llenado ventriculares bajas, dosis altas de diuréticos de asa e hiponatremia.

En teoría, deben iniciarse en pacientes con congestión grave. Se recomienda disminuir la dosis del diurético al iniciarlos en pacientes con disminución de la función renal y utilizar dosis más bajas. Es importante evitar descensos abruptos de la presión arterial y mantener una estrecha vigilancia.¹⁵¹

DISCUSIÓN

El síndrome cardiorrenal se presenta como una compleja interacción. En ocasiones, no se identifica con certeza la lesión inicial. Las anormalidades hemodinámicas, neurohumorales e inmunológicas descritas en pacientes con falla cardiaca y renal deben ser revisadas de manera individual; por tanto, se sugiere identificar componentes clínicos y bioquímicos para su diagnóstico temprano (*Cuadro VI*).

El analizar y conocer las interacciones no sólo debe enfocarse en las condiciones clínicas y tratarse como una patología única, ya que hasta ahora no se ha establecido el mecanismo promotor del daño.

El objetivo de esta revisión es identificar el grupo de alteraciones como un síndrome, conocer los mecanismos fisiopatológicos, establecer los posibles criterios y medios de diagnóstico e indicar el tratamiento óptimo para evitar las manifestaciones más graves. Se debe establecer un esquema de tratamiento per-

Cuadro V. Ventajas y desventajas de la ultrafiltración en SCR.

Ventajas	Desventajas
Reducción de la congestión venosa y mejora del perfil hemodinámico	Potencial disminución de la función renal por hipovolemia
Remoción rápida y controlada de fluido	Necesidad de acceso venoso central
Eliminación de sodio	Empleo de anticoagulación
Disminución de la actividad neurohumoral	Complicaciones inherentes a la hemodiálisis
Menor utilización de diuréticos	Alto costo
Menor tasa de hospitalizaciones por IC	

sonalizado, multidisciplinario e integral, dentro del cual no solamente se contemplen los fármacos.

Puede influir positivamente, incluir un plan nutricional con alimentos o suplementos que disminuyan la inflamación, y antioxidantes que mejoren la función mitocondrial. Dentro de éstos, parece lógico incluir:

1. Suplementación con arginina, y omega 3. Puede interferir en las vías moleculares de estrés oxidativo e inflamación.¹⁵²
2. Vitaminas A, C, E, betacaroteno y ácido fólico. Potenciales terapéuticos para mejorar la función endotelial, disminuir al riesgo cardiovascular asociado con ateroesclerosis y efectos antiinflamatorios.^{153,154}

Cuadro VI. Criterios diagnósticos del SCR.

Insuficiencia cardiaca y renal aguda (tipos 1 y 3)	Insuficiencia cardiaca y renal crónica (tipos 2 y 4)	Enfermedades sistémicas (tipo 5)
Insuficiencia cardiaca aguda <ul style="list-style-type: none"> • Astenia y adinamia • Vértigo • Síncope • Dolor torácico • Tos • Taquicardia • Taquipnea y disnea progresiva • Arritmias • Ausencia de murmullo vesicular • Hipertensión 	Insuficiencia cardiaca crónica <ul style="list-style-type: none"> • Astenia y adinamia • Oropnea • Disnea de esfuerzo • Disnea paroxística nocturna • Tos no productiva crónica • Retención de líquidos/edema • Ritmo de galope • Aumento de índice cardiaco • Elevación de presión venosa • Hepatomegalia 	Afección sistémica <ul style="list-style-type: none"> • Hipertermia • Hipotermia • Fiebre y escalofríos • Taquicardia • Alteración del pulso • Taquipnea • Exantema • Confusión • Vértigo • Otras manifestaciones de acuerdo con la patología principal
Insuficiencia renal aguda <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre y malestar general • Deshidratación (piel y mucosas) • Exantema maculopapular • Edema • Taquicardia • Hipotensión ortostática • Dolor suprapúbico o en flanco • Disminución del volumen urinario • Anuria, oliguria y/o poliuria • Hematuria 	Enfermedad renal crónica <ul style="list-style-type: none"> • Astenia y adinamia • Palidez generalizada • Alteración del estado mental • Anorexia, náuseas y vómito • Edema • Sangrado fácil • Parestesias • Anuria y/o oliguria • Frote pericárdico • Estertores pulmonares • Cardiomegalia • Hipertensión • Irregularidad menstrual • Síndrome de piernas inquietas 	
SCR tipo 1 <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica • Gelatínasa de neutrófilos asociada a lipocalina • Cistatina C • N-acetil-glucosaminidasa • Interleucina 18 	SCR tipo 2 <ul style="list-style-type: none"> • Eritropoyetina • Péptido natriurético B (BNP) 	Marcadores bioquímicos
SCR tipo 3 <ul style="list-style-type: none"> • Mieloperoxidasa • Factor de necrosis tumoral (TNF) • Interleucinas 1 y 6 	SCR tipo 4 <ul style="list-style-type: none"> • Troponinas cardíacas • Dimetilarginina asimétrica • Inhibidor del activador de plasminógeno 1 • Homocisteína • Péptidos natriuréticos • Proteína C reactiva • Amiloide sérico • Albúmina modificada por isquemia 	

3. Glutamina y lisina, que pueden inhibir la activación NF-κβ y la expresión de citocinas.¹⁵⁵
4. Disminuir el consumo de grasas saturadas. La activación de macrófagos, la inducción de inflamación y el estrés oxidativo se relacionan fuertemente con su ingestión.¹⁵⁶
5. Vitamina D.¹⁰⁴
6. Glutatión e isoflavonas, como antioxidantes y antiinflamatorios.¹⁵⁷

CONCLUSIONES

El SCR es común en pacientes con falla cardiaca e incluye una fase de daño renal progresivo y resistencia a los diuréticos, especialmente en procesos crónicos. Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples. Los síntomas están asociados con la retención de agua y sodio. El tratamiento tradicional, tanto de la enfermedad renal como cardiaca, se había enfocado a las vías hemodinámicas; sin embargo, se conocen vías neurohumorales, cruciales en su progresión. De manera emergente, se ha establecido que las vías inflamatorias, anemia, caquexia y deficiencia de vitamina D perpetúan el daño. El objetivo es la instauración de un manejo individualizado y enfocado a los mecanismos fisiopatológicos dominantes y a sus manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS

1. Nhlbi.nih.gov [homepage on the internet]. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease. National Heart, Lung and Blood Institute. [Updated 2005 February 18; cited 2014 Oct 10] Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/2004-cardiorenal-hf-hd>.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1527-1539.
3. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome new perspectives. *Circulation*. 2010; 121: 2592-2600.
4. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovedsy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 9: 99-111.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: e2.
6. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005; 149: 209-216.
7. Fonarow GC, Adams KF jr, Abraham WT et al. Risk stratification for in hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005; 293: 572-580.
8. Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 180-209.
9. Konstam MA. Systolic and diastolic dysfunction in heart failure? Time for a new paradigm. *J Card Fail*. 2003; 9: 1-3.
10. Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it?. *Eur Heart J*. 2001; 22: 623-626.
11. McMurray JJ, Stewart S. Heart failure. Epidemiology, etiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83: 596-602.
12. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic function and diastolic heart failure: part I y II. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002; 105: 1387-1393.
13. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardiaca sistólica?. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 1050-1056.
14. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1948-1955.
15. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza-Tobías A, Medina-García C, Barquera S. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública Mex*. 2013; 55 (Supl 2): S144-S150.
16. Orea TA, Férez SS, Ortega SA. Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca. Resultados de un estudio multicéntrico mexicano. *Med Int Mex*. 2004; 20: 243-260.
17. Rubinger D. Management of refractory congestive heart failure-a nephrological challenge. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; (Suppl 7): 37-40.
18. Arora N, Dellasperger K. Heart failure and dialysis: new thoughts and trends. *Advanc Periton Dial*. 2007; 23: 72-75.
19. Silverberg D, Wexler K, Blum M et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13: 163-170.
20. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382: 339-352.
21. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012; 379: 165-180.
22. Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 1934-1943.
23. El Nahas M. Cardio-kidney-damage: a unifying concept. *Kidney Int*. 2010; 78: 14-18.
24. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M et al. HEMO Study Group: cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004; 65: 2380-2389.
25. Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1929-1939.
26. Tonelli M, Munther P, Lloyd A. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012; 380: 807-814.
27. Obrador GT, Villa AR, Olvera N et al. Longitudinal analysis of participants in the KEEP Mexico's chronic kidney disease screening program. *Arch Med Res*. 2013; 44: 650-654.
28. Gutiérrez-Padilla JA, Mendoza-García M, Plascencia-Pérez S et al. Screening for CKD and cardiovascular disease risk factors using mobile clinics in Jalisco, Mexico. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 474-484.
29. Heywood JT, Elatre W, Pal RC et al. Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005; 10: 173-180.
30. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1987-1996.
31. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Y. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-1305.
32. Almeshari K, Ahlstrom NG, Capraro FE, Wilcox CS. A volume independent component to postdiuretic sodium retention in humans. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 3: 1878-1883.

33. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1622-1632.
34. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10: 476-482.
35. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008; 31: 199-200.
36. Wagener G, Jan M, Kim M et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006; 105: 485-491.
37. Parikh CR, Jani A, Mishra J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6: 1639-1645.
38. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 221-226.
39. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the Intensive Care Unit. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3046-3052.
40. Fu P, Arcasoy MO. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 354: 372-378.
41. Riksen NP, Hausenloy DJ, Yellon DM. Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29: 258-267.
42. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F et al. Effects of beta erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J*. 2007; 154: 645.
43. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Sakura N, Paganini EP. Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J*. 1996; 42: M911.
44. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1316-1325.
45. Figueras J, Stein L, Diez V, Weil MH, Shubin H. Relationship between pulmonary hemodynamics and arterial pH and carbon dioxide tension in critically ill patients. *Chest*. 1976; 70: 466-472.
46. Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial*. 2000; 13: 252-255.
47. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif*. 2004; 22: 136-142.
48. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*. 2001; 344: 17-22.
49. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: e1-e192.
50. Forfia PR, Lee M, Tunin RS, Mahmud M, Champion HC, Kass DA. Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1079-1088.
51. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1071-1078.
52. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of non diabetic chronic kidney disease: the mild-to-moderate kidney disease study. *Clin Chem*. 2007; 53: 1264-1272.
53. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm*. 2008; 2008: 135625.
54. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2148-2159.
55. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8: 376-388.
56. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008; 36: S9-S16.
57. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 1549-1558.
58. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: S1-S266.
59. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknayan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 1-12.
60. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 563-570.
61. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 1191-1200.
62. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 201-208.
63. French WJ, Wright RS. Renal insufficiency and worsened prognosis with STEMI: a call for action. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1544-1546.
64. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med*. 2008; 36 (1 Suppl.): S75-S88.
65. Hillege HL et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006; 113: 671-678.
66. Blake WD, Wegria R, Keating RP, Ward HP. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol*. 1949; 157: 1-13.
67. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick, Sugrue M, Parr M, De Waele J et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1722-1732.
68. Bradley SE, Bradley GP. The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man. *J Clin Invest*. 1947; 26: 1010-1015.
69. Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, Franciose RJ, Sauaia A, Burch JM. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg*. 1997; 45: 667-673.
70. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2008; 14: 824-830.
71. Mullens W et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 589-596.
72. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with β -adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ Res*. 2001; 109: 1176-1194.
73. Bristow MR et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in non failing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res*. 1986; 59: 297-309.
74. Bristow MR et al. Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in the failing human heart. *J Clin Invest*. 1993; 92: 2737-2745.

75. Jaisser F, Swynghedauw B, Delcayre C. The mineralocorticoid receptor in heart: different effects in different cells. *Hypertension*. 2011; 57: 679-680.
76. Lothen A et al. Ablation of mineralocorticoid receptors in myocytes but not in fibroblasts preserves cardiac function. *Hypertension*. 2004; 57: 746-754.
77. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1: 1385-1390.
78. Vallon V, Miracle C, Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 176-187.
79. Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev*. 2006; 86: 901-940.
80. Funaya H et al. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1997; 95: 1363-1365.
81. Griendling KK, Minieri CA, Ollerensaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1994; 74: 1141-1148.
82. Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, Boroujerdi-Rad L, Sindhu RK. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency. *Kidney Int*. 2003; 63: 179-185.
83. Heymes C et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2164-2171.
84. Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1384-1387.
85. Calvillo L, Latini R, Kajstura J et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 4802-4806.
86. Ontkean M, Gay R, Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure. *Circ Res*. 1991; 69: 1088-1096.
87. Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension*. 1991; 17: 187-193.
88. Cook P, Rossitch E, Andon NA, Loscalzo L, Dazu VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest*. 1991; 88: 1663-1671.
89. Ferrari R, Bachetti T, Agnelli L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J*. 1998; 19 (Suppl. G): G41-G47.
90. Giannattasio C, Piperno A, Failla M, Vergani A, Mancia G. Effects of hematocrit changes on flow-mediated and metabolic vasodilation in humans. *Hypertension*. 2002; 40: 74-77.
91. Francis GS. TNF-alpha and heart failure. The difference between proof of principle and hypothesis testing. *Circulation*. 1999; 99: 3213-3214.
92. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323: 236-241.
93. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson LJ et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005; 67: 1216-1233.
94. Karalliedde J, Viberti G. Proteinuria in diabetes: by stander or pathway to cardiorenal disease?. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 2020-2027.
95. Kasory A, Ross E. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure?. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 639-647.
96. Tang WH, Tong W, Jain A et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 569-576.
97. Mendes-Ribeiro AC, Brunini TM, Ellory JC, Mann GE. Abnormalities in L-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2001; 49: 697-712.
98. Sandgren PE et al. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *J Card Fail*. 2005; 11: 99-105.
99. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol*. 2002; 85: 51-66.
100. Kalantar-Zadeh K et al. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: what is next?. *Semin Dial*. 2005; 18: 365-369.
101. Sukhanov S et al. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am J Med Sci*. 2011; 342: 143-147.
102. Pilz S et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3927-3935.
103. Zittermann A et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 105-112.
104. Lind L, Wengle B, Ljunghall S. Blood pressure is lowered by vitamin D (alphacalcidol) during long-term treatment of patients with intermittent hypercalcemia. A double-blind, placebo-controlled study. *Acta Med Scand*. 1987; 222: 423-427.
105. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int*. 2011; 79: S24-S27.
106. Faul C et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011; 121: 4393-4408.
107. London GM et al. Mineral metabolism and arterial functions in endstage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 613-620.
108. Plischke M et al. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42: 649-656.
109. Kovesdy CP, Darryl-Quarles L. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2228-2236.
110. Zoppellaro G, Faggin E, Puato M et al. Fibroblast growth factor 23 and the bone-vascular axis: lessons learned from animal studies. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 135-144.
111. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Intern*. 2012; 82: 737-747.
112. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 681-689.
113. Shlipak MG et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 2625-2630.
114. USRDS; the United States Renal Data System. USRDS 2003 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2003; 421-230.
115. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal followup and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Inter Med*. 2004; 164: 659-663.
116. Mebazaa A, Gheorghiade M, Pina IL et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med*. 2008; 36: S129-S139.
117. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care*. 2004; 8: R204-R212.
118. Schaffer AC. Urianalysis and urine electrolytes. In: Lawry GV, McKean SC, Matloff J, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ eds. *Principles and practice of hospital medicine*. New York, USA: MacGraw-Hill; 2012: p. 10.
119. Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. In *Sem Nephrol*. 2012; 32 (1): 79-92.
120. Freda BJ, Tang WW, van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency review and clinical implications. *J Am Col Cardiol*. 2002; 40: 2065-2071.
121. Kreder KJ, Williams RD. Urologic laboratory examination. In: Tanagho EA, McAninch JW eds. *Smith's general urology*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

122. Fauchauld P. Effects of ultrafiltration of body fluid and transcapillary colloid osmotic gradient in hemodialysis patients, improvements in dialysis therapy. *Contrib Nephrol*. 1989; 74: 170-175.
123. Shchekochikhin D, Lindenfeld J, Schrier RW. Increased spironolactone in advanced HF: effect of doses greater than 25 mg/day on plasma potassium concentration. *Cardiorenal Med*. 2013; 3: 1-6.
124. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive HF. Activation of the nuerohumoral axis. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 1-6.
125. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson LW. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med*. 1974; 291: 747-751.
126. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*. 2000; 140: 840-847.
127. Metra M, Cleland JG, Weatherley BD et al. Dyspnoea in patients with acute heart failure: an analysis of its clinical course, determinants, and relationship to 60-day outcomes in the PROTECT pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 499-507.
128. Metra M, Teerlink JR, Felker GM et al. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 1130-1139.
129. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V et al. ESCAPE investigators and ESCAPE study coordinators: evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005; 294: 1625-1633.
130. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 61-67.
131. Hasselblad V, Gattis-Stough W, Shah M. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 1064-1069.
132. Mielniczuk LM, Tsang SW, Desai AS. The association between high-dose diuretics and clinical stability in ambulatory chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2008; 14: 388-393.
133. Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for heart failure-trials and tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1816-1828.
134. Guazzi MD, Agostoni P, Perego B et al. Apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J*. 1994; 72: 534-539.
135. Marenzi G, Lauri G, Grazi M et al. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 963-968.
136. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: Failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med*. 1994; 96: 191-199.
137. Giglioli C, Landi D, Cecchi E et al. Effects of ultrafiltration versus diuretics on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with decompensated heart failure: the ULTRADISC study. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 337-346.
138. Damman K, van Deursen VM, Navis G et al. 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: 582-588.
139. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol*. 1931; 72: 49-61.
140. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated HF with CRS. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2296-2304.
141. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD et al. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during HF treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1819-1824.
142. Stevenson LW, Brunken RC, Belil D et al. Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced HF. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15 (1): 174-180.
143. 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: 510-524.
144. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Stasinos V et al. Inotropes in cardiac patients: update 2011. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16: 432.
145. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF et al. Clinical presentation, management and outcomes in the acute HF global survey of standard treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011; 37: 619-626.
146. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe HF. *Am Heart J*. 2007; 153: 98-104.
147. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of Dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic HF. *Circulation*. 1978; 58: 466-475.
148. Valika AA, Gheorghiade M. Ace inhibitor therapy for HF in patients with impaired renal function: a review of the literature. *Heart Fail Rev*. 2012; 18: 135-140.
149. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive HF during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol*. 1992; 70: 479-487.
150. Oster JR, Meterson BJ. Renal and electrolyte complications of congestive HF and effects of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 704-710.
151. Packer M. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic HF. *Ann Intern Med*. 1987; 106: 346-354.
152. Con J, Joseph B, Kulyatunyou N, Tang A, O'Keeffe T, Wynne JL et al. Evidence-based immune-modulating nutritional therapy in critically ill and injured patients. *Eur Surg*. 2011; 43: 13-18.
153. Buijss B, Feskens EJ, Schlettwein-Gsell D, Ferry M, Kok FJ, Kromhout D et al. Plasma carotene and α -tocopherol in relation to 10-y all-cause and cause-specific mortality in European elderly: the survey in Europe on nutrition and the elderly, a concerted action (SENECA). *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 879-886.
154. Mangoni AA. Folic acid, inflammation, and atherosclerosis: false hopes or the need for better trials?. *Clin Chimica Acta*. 2006; 367: 11-19.
155. Singleton KD, Wischmeyer PE. Glutamine attenuates inflammation and NF- κ B activation via Cullin-1 deneddylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 373: 445-449.
156. Enos RT, Davis JM, Velázquez KT, McClellan JL, Day SD, Carnavale KA et al. Influence of dietary saturated fat content on adiposity, macrophage behavior, inflammation, and metabolism: composition matters. *J Lipid Res*. 2013; 54: 152-163.
157. Wong MCY, Emery PW, Preedy VR, Wiseman H. Health benefits of isoflavones in functional foods? Proteomic and metabolomic advances. *Inflammopharmacology*. 2008; 16: 235-239.

Dirección para correspondencia:

Omar Felipe Alemán-Ortiz

Venustiano Carranza Núm. 23 bis,
Col. Cuauhtémoc Barrio Alto, México, D.F.
Tel: 2227-0009
E-mail: faleman.o@gmail.com