

Síndrome cardiorenal

J. Portolés Pérez* y X. Cuevas Bou**

*Fundación Hospital de Alcorcón. **Hospital de Tarrasa. Barcelona.

RESUMEN

- Los nefrólogos debemos promover la detección de la ERC en pacientes cardiopatas. El estudio debe incluir la estimación del FG y la detección de microalbuminuria en una muestra de orina reciente mediante el índice albúmina/creatinina. Todo paciente con ERC grado 4 o grado 3 con rápido deterioro del FG debe ser evaluado por nefrología.
- Los pacientes con ERC presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares (CV) y los pacientes cardiopatas tienen un mayor incidencia de ERC y la progresión es al mismo tiempo más rápida (**Fuerza de Recomendación B**). La hipótesis fisiopatológica más probable es el daño endotelial.
- Debe establecerse el perfil de riesgo CV en cada paciente y seguir un adecuado cumplimiento de los objetivos de control de factores de riesgo CV comunes: tabaco, obesidad, sedentarismo, HTA, dislipemia. Especial mención requiere el tratamiento precoz de la anemia y de la enfermedad mineral ósea, como factores de riesgo CV (**Fuerza de Recomendación B**).
- El manejo de estos pacientes se fundamentará en la individualización del tratamiento, un seguimiento próximo y sistematizado, y la integración entre niveles asistenciales: Atención especializada (Nefrólogos-Cardiólogos) y Primaria.
- El **síndrome cardiorenal (SCR)** es la afectación simultánea de ambos órganos en que se potencian sus efectos deletéreos retroalimentándose, con progresión acelerada del daño renal y el miocárdico. Por su valor pronóstico el tratamiento de la IC predomina sobre el de la ERC. La mayoría de estudios sobre riesgo cardiovascular y sobre IC excluyen pacientes con ERC grado 4-5. Por ello no tenemos fuerza de evidencia suficiente y las recomendaciones se basan en la extrapolación de datos de estudios con FGR normal o grados más leves de ERC, y en el uso empírico de determinados tratamientos.
- Los ARA 2 e IECAS son pieza clave del tratamiento de la IC con disfunción sistólica y diastólica; y han demostrado reducción de mortalidad en estudios en población general (**Fuerza de Recomendación A**). Además puede frenar la progresión de la ERC especialmente en diabéticos. El bloqueo dual del eje Renina-Angiotensina con el uso combinado de dosis menores de ambos fármacos presenta resultados prometedores en el control de la progresión de la ERC, pero no existen datos para recomendar su uso para el control de la IC en fases avanzadas de ERC (grados 4-5). (**Fuerza de Recomendación C**).
- En estas fases de ERC solo los diuréticos de asa tienen suficiente potencia. Debe alcanzarse el umbral terapéutico. Las tiazidas a dosis bajas consiguen sinergia diurética. El uso de espironolactona y eplerenona ha demostrado beneficios en pacientes con IAM e IC con fracción de eyección < 40% sin ERC avanzada. Debe usarse siempre con estricto control de FG y K⁺. No se ha demostrado beneficio de la «dopamina a dosis diuréticas» (INCLUSO

efecto perjudicial) ni de la infusión continua de Furosemda (**Fuerza de Recomendación B**). Se debería potenciar la utilización de Betabloqueantes en estos pacientes.

- La Insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento en el seno de ERC Grado 3 podría ser subsidiaria de técnicas de ultrafiltración. La DP continua ambulatoria podría ser un tratamiento alternativo para mantener el equilibrio hemodinámico y al permitir al mismo tiempo prescribir tratamientos farmacológicos que sin diálisis no serían posibles e incluso podría mejorar la función miocárdica y renal (**Fuerza de Recomendación C**).

Palabras clave: Síndrome cardiorenal. Anemia. Enfermedad renal crónica.

SUMMARY

- Nephrologists should promote the detection of CKD in heart disease patients. The evaluation should include estimation of GFR and detection of microalbuminuria in a recently voided urine sample by the albumin:creatinine ratio. Any patient with stage 3 or 4 CKD and rapid deterioration of GFR should be evaluated by the nephrologist.
- Patients with CKD have a high risk of cardiovascular (CV) complications and heart disease patients have a high incidence of CKD and progression is also more rapid (Strength of Recommendation B). The most likely pathophysiological hypothesis is endothelial damage.
- The CV risk profile should be established in each patient followed by adequate compliance with control goals for common CV risk factors: smoking, obesity, sedentarism, hypertension, dyslipidemia. Early treatment of anemia and bone mineral disease as CV risk factors requires special mention (Strength of Recommendation B).
- Management of these patients will be based on individualization of treatment, close systematic follow-up, and integration between care levels: Specialized care (nephrologists and cardiologists) and primary care.
- The cardiorenal syndrome (CRS) is a condition in which both organs are simultaneously affected and their deleterious effects are reinforced in a feedback cycle, with accelerated progression of renal and myocardial damage. Because of its prognostic value, treatment of HF takes precedence over CKD. Most studies on cardiovascular risk and on HF exclude patients with stage 4-5 CKD. We thus do not have sufficient strong evidence and recommendations are based on the extrapolation of data from studies with normal GFR or milder grades of CKD, and on the empirical use of certain treatments.
- ARBs and ACEIs are the mainstays of treatment of HF with systolic and diastolic dysfunction, and have been shown to reduce mortality in studies in the general population (Strength of Recommendation A). They may also slow progression of CKD, especially in diabetics. Dual renin-angiotensin blockade with the combined use of lower doses of both drugs has shown promi-

ing results for control of CKD progression, but there are no data to recommend its use for control of HF in advanced stages of CKD (stage 4-5) (Strength of Recommendation C).

- In these stages of CKD, only loop diuretics have sufficient potency. The therapeutic dose range should be achieved. Low-dose thiazides achieve diuretic synergy. The use of spironolactone and eplerenone has shown benefits in patients with AMI and HF with an ejection fraction < 40% without advanced CKD. They should always be used with strict control of GFR and K⁺. No benefit has been shown for the use of «dopamine in diuretic doses» (may even be harmful) or continuous infusion of furosemide (Strength of Recommendation B). The use of beta-blockers should be increased in these patients.
- Treatment-refractory heart failure in the context of stage 3 CKD could be amenable to ultrafiltration techniques. Continuous ambulatory PD could be an alternative treatment to maintain hemodynamic equilibrium while also allowing pharmacological treatments to be prescribed that would not be feasible without dialysis and could even improve myocardial and kidney function (Strength of Recommendation C).

Key words: Cardiorenal syndrome. Anemia. Chronic kidney disease.

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON ERC 4-5: SÍNDROME CARDIORRENAL, FISIOPATOLOGÍA, DESCRIPCIÓN Y TRATAMIENTO

Relación corazón y riñón. Datos Clínicos

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares (CV). Los pacientes cardiopatas tienen una mayor incidencia de ERC y su progresión es más rápida¹. Una serie de datos clínicos demuestran la relevancia de esta asociación. La enfermedad CV es la primera causa de muerte en pacientes en diálisis (45% según nuestro registro de diálisis) y el riesgo de muerte por evento CV es 10-20 veces superior que en aquellos con FR normal^{2,3}. De hecho los pacientes seguidos en consultas de ERC (ERC 4-5) tienen una mayor probabilidad de morir que de progresar hasta el TRS⁴. Keith encuentra en un seguimiento a 5 años que los pacientes con ERC 4 presentan una mortalidad del 45,7% frente a una entrada en TRS del 20%⁴. Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos en nuestro país con el estudio MERENA, donde encontramos una mortalidad similar a la tasa de entrada en TRS en torno al 5% anual⁵. Aquellos que finalmente alcanzan la diálisis, presentan una alta tasa de afectación CV con un 75% de HVI, un 40% de enfermedad coronaria (CAD) y hasta un 50% de ellos sufrirán un IAM en los dos primeros años en HD⁶.

Entre un 30 y un 50% de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) padecen ERC 3-5 y ésta representa un factor de mal pronóstico, como queda patente en grandes estudios de IC como son el SOLVD, el CONSENSUS, el PRIME o el PRAISE^{7,8}. El daño renal (considerado como FG < 60 ml/minuto y/o microalbuminuria) es también factor de riesgo para desarrollar episodios coronarios agudos, tras ACTP, By-pass o trombólisis. De hecho la ERC (microalbuminuria o ERC3) se considera ya como un factor de riesgo independientemente en el último consenso del JNC y como un marcador de daño orgánico secundario a la HTA⁹.

A la inversa, los factores que predicen deterioro de función renal en el estudio SOLVD realizado en una cohorte de pa-

cientes con IC fueron: Edad, fracción de eyección baja, ERC al inicio, hipotensión y diabetes mellitus⁸.

En suma la asociación clínica entre la ERC y la enfermedad cardiovascular queda patente tanto en estudios epidemiológicos y observacionales como en ensayos clínicos.

Mecanismos de Comunicación cardiorenal. Fisiopatología

Parece fácil convencer al lector de la vinculación cardiorenal y de la sinergia en el aumento de riesgo de la ERC y la enfermedad CV. Sin embargo poco sabemos de los mecanismos intrínsecos de la comunicación cardiorenal, cuyos mecanismos fisiopatológicos son algo más que bajo gasto e hipoperfusión renal. Puede tratarse de una asociación por la coexistencia de factores de riesgo CV con la ERC o por un efecto directo del daño cardíaco sobre el daño renal o viceversa¹⁰. Sin embargo, la hipótesis más probable es que exista un nexo fisiopatológico común entre ambos: El daño endotelial¹¹.

Para explicar este nexo se han implicado tres tipos de factores¹²:

- Mecanismos de regulación local como la fibrosis (VGFE), el exceso de Dimetilarginina asimétrica (ADMA) que regula a la baja el NO, el estrés oxidativo, la microinflamación, el daño endotelial directo o la disminución de células residentes para la regeneración endotelial.
- Mecanismos de regulación sistémica como la estimulación simpática, la activación de eje Ren-Ag, los efectos profibróticos y procalcificantes de PTH, los péptidos natriuréticos o la proteína C reactiva.
- Sobrecarga de presión por la rigidez arterial y la HTA; y la sobrecarga de volumen (anemia, retención hídrica) como causa de HVI. La afectación cardíaca retroalimenta el circuito al deteriora la función renal por bajo gasto.

Síndrome cardiorenal

El síndrome cardiorenal (SCR) es una situación de afectación de ambos órganos en que se potencian sus efectos deletéreos de forma que el daño renal y el miocárdico progresan de forma acelerada y retroalimentándose. Además la afectación de ambos órganos dificulta enormemente su manejo¹². En la fase avanzada de SCR aparece sobrehidratación y resistencia a diuréticos. Recordemos que muchos de los fármacos para la IC actúan a través del riñón, por lo que son frecuentes los efectos secundarios renales. En este punto debe recordarse que la protección cardíaca debe predominar sobre la renoprotección, ya que disponemos de técnicas de sustitución para el riñón (TRS), mientras que sólo el trasplante cardíaco puede suplir el fallo completo de ese órgano. La falta de intervención decidida por miedo a los efectos secundarios puede llevar a la muerte del paciente con IC.

El deterioro de función renal es frecuente en la descompensación de la IC y tiene un valor pronóstico. Un aumento de 0,3 mg/dl de Cr en ingresados por IC se da en un tercio de los pacientes y tiene un valor predictivo de mortalidad a corto y largo plazo. Predice mortalidad en el ingreso con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81%, prolonga la estancia en 2,3 días y aumenta el riesgo muerte a los 6 meses en un 67%¹³.

Manejo de la IC en pacientes con ERC 4-5:

La mayoría de estudios sobre riesgo cardiovascular y sobre IC excluyen pacientes con ERC grado 4-5¹⁴. Por ello no tenemos fuerza de evidencia suficiente y las recomendaciones se basan en la extrapolación de datos de estudios con FR normal o con grados más leves de ERC, y el uso empírico de determinados tratamientos¹⁵. Para manejar la IC en ERC disponemos de los siguientes tratamientos:

- IECAS y ARA II: Pieza clave del tratamiento de la IC con disfunción sistólica que además puede frenar la progresión de la ERC especialmente de DM. Pero por otro lado puede deteriorar el filtrado glomerular de forma crítica en fases avanzadas de ERC. El estudio ELITE compara Captopril y Losartan en pacientes ancianos con IC, entre un 25 y un 30% de los pacientes de ambos grupos deterioraron la función renal (aumento de Cr superior a 0,3 mg/l). El programa CHARM¹⁶ ha demostrado una mejoría pronóstica de la mortalidad en IC, aunque en este estudio se incluyen sólo pacientes con deterioro moderado de función renal. En el estudio CONSENSUS⁷ los pacientes con IC y con creatinina sérica entre 2 y 3,4 mg/dl mejoran su pronóstico tras IECA. Un 30% deterioran su función renal que se recupera si se suspende el tratamiento. Resulta interesante que los que deterioran FR son los que más se benefician de su uso a nivel cardíaco y suspenderlo asocia mayor mortalidad cardíaca¹⁷. En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca los IECA son de primera elección respecto a los ARA II que se deberían utilizar sólo en caso de intolerancia-alergia o si el paciente está tratado con ARA II de base por otro motivo. Los ARA II aceptados para el tratamiento de la IC serían Losartan (ELITE, ELITE II), Valsartan (ValHeFT en IC, Valiant en IC post-IAM) Candesartan (CHARM en IC).

Se debe empezar el bloqueo del eje SRA con dosis bajas e ir aumentando hasta alcanzar la máxima tolerada, controlando la función renal a la semana de su introducción o tras cada aumento de dosis, con una buena hidratación y evitando el uso de AINES. Mantenerlo siempre que el deterioro de la función renal no sea importante y persistente o aparezca hiperkaliemia severa. En estos pacientes se debe descartar estenosis de arteria renal. El bloqueo dual del eje Renina-Angiotensina con el uso combinado de dosis menores de ambos fármacos presenta resultados prometedores en el control de la progresión de la ERC. Existen datos contradictorios en el CHARM y el ValHeFT. con FR normal y el paciente debe recibir el tratamiento de su IC de forma adecuada antes de decidir un bloqueo con IECA-ARA II. No existen datos sobre el doble bloqueo para el control de la IC en fases avanzadas de ERC (grados 4-5).

- Diuréticos. En estas fases de ERC solo los diuréticos de asa tienen suficiente potencia. Debe recordarse que existe un umbral diurético que debe superarse alcanzando la dosis efectiva en el tratamiento de la IC. Si no responde a 20 mg mejor doblar dosis que acortar intervalo de administración. Si aparece una resistencia, especialmente con en nuestros pacientes con afectación cardiorrenal, debemos descartar el incumplimiento y el exceso de sal en

dieta. Las tiazidas a dosis bajas consiguen sinergia diurética. La Bumetanida o Torasemida podrían tener mayor biodisponibilidad en situaciones de IC y problemas de absorción por edema intestinal. En situaciones agudas de IC grado 4 se recomienda la vía iv para asegurar la disponibilidad. No se ha demostrado beneficio de la «dopamina a dosis diuréticas beta adrenérgicas (1-3 mcg/kg/min)» ni de la infusión continua de Furosemida¹⁸.

- Los antagonistas de la vasopresina actúan sobre los receptores V2 del túbulo contorneado distal y del colector. Su efecto sobre las aquoporinas permite un efecto acuretico. Sin embargo aún se han en desarrollo en estudios fase 3¹⁹.
- Los Beta Bloqueantes se encuadran en el arsenal terapéutico clásico para la IC. Sin embargo su uso real por los nefrólogos es escaso en el entorno de la ERC y especialmente de la diabetes mellitus⁵.
- Se debe evitar el uso de nefrotóxicos y especialmente antiinflamatorios. Es fundamental estimar la función renal de los pacientes cardiopatas para ajustar las dosis de determinados fármacos y favorecer la nefroprotección.
- Utilización de técnicas de diálisis. La Insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento en el seno de ERC (aún en Grado 3) puede ser subsidiaria de técnicas de ultrafiltración. Los cardiólogos han comenzado a utilizar la ultrafiltración semanal venovenosa por vía periférica con buenos resultados²⁰. La DP continua ambulatoria puede ser un tratamiento alternativo para mantener el equilibrio hemodinámico adecuado al conseguir ultrafiltraciones suaves y programadas y que puede representar en un futuro no lejano ser incluida en el arsenal terapéutico en este tipo de pacientes al permitir al mismo tiempo prescribir tratamientos farmacológicos que sin diálisis no serían posibles e incluso se ha publicado, a confirmar, que podría mejorar la función miocárdica y renal. Es frecuente el inicio de la diálisis en pacientes con IC refractaria que aún mantienen ERC grado 4 e incluso 3 por este motivo.

El manejo se basa en la individualización de tratamiento, el seguimiento próximo y la integración entre niveles asistenciales: Atención especializada (Nefrólogos-Cardiólogos) y Primaria, algo que nuestro actual sistema sanitario no nos facilita. Los pacientes en ERC 4 seguidos en las consultas ERCA precisan de un adecuado estudio cardiológico y un seguimiento en un margen estrecho, ya que muchos pueden presentar isquemia silente que debe detectarse. Por ello un ECG de 12 derivaciones y ecocardiograma son obligados en el estudio cardiológico de la ERC 4¹⁵.

MANEJO INTEGRADO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR. IMPORTANCIA DEL DETECCIÓN DE LA ERC EN CADIÓPATAS

Ya hemos comentado previamente la relación del daño cardiovascular y la ERC. Hasta el 30% de los pacientes con IC con clase funcional II de la NYHA tienen ERC y eso asocia peor supervivencia y mayor tasa de hospitalización^{7,8}. Como nefrólogos debemos promover la detección de la ERC en pacientes cardiopatas. Este estudio es muy simple y debe incluir la estimación del filtrado glomerular mediante la fórmula de MDRD

a partir de la creatinina sérica y el estudio de sedimento y detección de microalbuminuria por el índice albúmina/creatinina en muestra aislada de orina. Todo paciente al que se detecte ERC grado 4 o grado 3 con rápida progresión debe ser evaluado por nefrología¹⁵. La identificación de pacientes con ERC oculta facilitara las medidas de nefroprotección.

El manejo del riesgo CV en pacientes ERC 4-5 debe ser integral para ello debe seguir los siguientes pasos:

1. Establecer la situación basal de cada enfermo con respecto a los factores de riesgo modificables conocidos y tabularlos:
 - Comunes: Tabaco, Sedentarismo, HTA, Obesidad, S. Metabólico, DM, Dislipemia.
 - Específicos de la ERC: Anemia, Hiperparatiroidismo, Inflamación subclínica. Microalbuminuria.
2. Informar al paciente de su situación en riesgo y de las medidas que deben tomarse, buscando su implicación en el plan de control. Por ejemplo con toma domiciliaria de T/A, cambios en la dieta, ejercicio físico reglado, cumplimiento de la medicación. Debe comprender la importancia del tratamiento integral y las consecuencias de no hacerlo. Las consultas de enfermería de ERC son de gran ayuda para estos fines.
3. Programar un seguimiento con la periodicidad adecuada para el control de cada FR y un objetivo. Aplicar la periodicidad analítica y los objetivos propuestos a lo largo de estas guías.
4. Documentar este plan de acción (controles, objetivos y pautas) y hacerlo llegar al médico de atención primaria buscando su implicación en este control.

Merece una mención especial el tratamiento precoz de la anemia y de la enfermedad mineral ósea, como factores de riesgo CV. El tratamiento de la anemia de la ERC se ha extendido en algunos estudios al campo de la IC con buenos resultados²¹. Sin embargo, no puede recomendarse un objetivo superior al marcado en las guías de forma general. El estudio CREATE ha demostrado mejoría en la calidad de vida cuando se alcanza la normalización de la Hb (> 13,5 g/dl) frente al objetivo recomendado por las Guías (Hb 11,5 g/dl), pero no en la mortalidad cardiovascular ni en la progresión de la hipertrofia ventricular²².

ABREVIATURAS

- ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina 2.
 CV: Cardiovascular.
 DM: Diabetes mellitus.
 ERC: Enfermedad renal crónica.
 HTA: Hipertensión.
 HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.
 IC: Insuficiencia Cardíaca.
 IECA: Inhibidores del enzima de conversión de angiotensina.
 FG: Filtrado glomerular.
 SCR: Síndrome Cardiorrenal.
 TRS: Tratamiento renal sustitutivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Y. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351: 1296-1305.
2. Amenábar JJ, García López F, Robles NR y cols. Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 2002; 22: 310-317.
3. USRDS; the united states renal data system. USRDS 2003 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (S5): 1-230.
4. Keit DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization *Achv Inter Med* 2004; 164: 659-663.
5. Górriz JL, Castela AM, De Álvaro F, Portolés J, Luño J, Navarro J, Cases A. One year mortality and risk factors management in diabetic vs non-diabetic patients with CKD stages 3-4. Merena Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Supl.).
6. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease; evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Supl.): S1-S246.
7. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 479-487.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 325: 293-302.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2573.
10. Go AS, Loa JC. Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 296-302.
11. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2112-2119.
12. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevandans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *European Heart Journal* 2005; 26: 11-17.
13. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Young J, Krumholz HM. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-14.
14. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 917-923.
15. Marín R, Goicoechea M, Gorostidi M. GUIAS SEN: Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología* 2004; 24: S6.
16. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL y cols., for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
17. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-693.
18. Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intens Care Med* 2002; 28: 877-883.
19. Shlipak M G, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1514-1517.
20. Constanzo MR, Guglin ME, Salzberg MT, Jessup ML y cols. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83.
21. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ y cols. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 141-146.
22. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N y cols. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.