

La sobrecarga hídrica como biomarcador de insuficiencia cardíaca y fracaso renal agudo

Fernando Henríquez-Palop¹, Gloria Antón-Pérez¹, Silvia Marrero-Robayna¹,
Fayna González-Cabrera¹, José C. Rodríguez-Pérez²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Nefrología 2013;33(2):xx

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jul.11330

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) y el fracaso renal agudo (FRA) son dos entidades muy prevalentes en nuestro medio, e inciden de manera directa y sinérgicamente en la morbimortalidad de nuestros pacientes. Cuando es oligoanúrico, el FRA suele conducir a la sobrecarga hídrica, representando esta el núcleo precipitante del mecanismo de descompensación aguda de la IC, y está asociada con el agravamiento de los síntomas, la hospitalización y la muerte. Determinar el balance hídrico en la IC puede ser complejo y depende, en gran medida, de la fisiopatología subyacente. Los nuevos biomarcadores y las nuevas tecnologías están demostrando ser útiles para la detección e identificación de riesgo de IC descompensada aguda que puede permitir una pronta intervención y reversión del FRA que se traduzca en mejores resultados clínicos.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Sobrecarga hídrica. Fracaso renal agudo. Biomarcadores. Mortalidad cardiovascular.

Water overload as a biomarker for heart failure and acute renal failure

ABSTRACT

Heart failure (HF) and acute renal failure (ARF) are two very prevalent entities in our environment which impact directly and synergistically in the morbidity and mortality of our patients. ARF, when oligoanuric, often leads to water overload. It represents the precipitating core of the mechanism of acute decompensation of the HF and is associated with the worsening of symptoms, hospitalisation and death. Determining the water balance in HF can be complex and depends, largely, on the underlying pathophysiology. New biomarkers and new technologies are proving to be useful for the detection and identification of risk of acutely decompensated HF that may allow early intervention and reversal of the ARF that translates into better clinical outcomes.

Keywords: Heart failure. Water overload. Acute renal failure. Biomarker. Cardiovascular mortality.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) y el fracaso renal agudo (FRA) son comunes y asocian gran consumo de recursos de salud, así como una morbimortalidad considerable¹⁻⁵. En esta revisión, se intenta proporcionar una visión general de la fisiopatología de la acumulación de fluidos enfocada a la IC y al FRA, así como la importancia de la evaluación del balance hídrico en estos síndromes y correlación con los resultados.

Correspondencia: José C. Rodríguez Pérez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Bco La Ballena s/n.

35010 Las Palmas de Gran Canaria.

jrodperd@gobiernodecanarias.org

jcrodrig@idecnet.com

En la IC la sobrecarga de fluidos, definida como un balance positivo acumulado o una redistribución aguda de líquidos, representa el núcleo precipitante del mecanismo de descompensación aguda y está asociada con el agravamiento de los síntomas, la hospitalización y la muerte. Determinar el balance hídrico en la IC puede ser complejo, y depende, en gran medida, de la fisiopatología subyacente; sin embargo, además del balance simple (entradas menos salidas), los nuevos biomarcadores (péptido natriurético tipo B) y las nuevas tecnologías (impedancia) están demostrando ser útiles para la detección e identificación de riesgo de IC descompensada aguda que puede permitir una pronta intervención que se traduzca en mejores resultados clínicos. Datos recientes han mostrado la importancia del balance hídrico tanto en adultos

como en pacientes pediátricos con FRA. En general, un balance positivo augura mayor morbilidad y un mayor riesgo de peor resultado clínico. Así, el balance hídrico debe reconocerse como un biomarcador potencialmente modificable y determinante del resultado clínico en estos pacientes.

Hasta la fecha, el impacto del balance hídrico en ambos síndromes (más aún en el FRA) ha sido infrutilizado a pesar de no requerir aparataje, ser reproducible y barato. Hay muy pocos datos específicamente sobre balance hídrico en el síndrome cardiorenal, donde una cardiopatía aguda/crónica puede contribuir directamente en el empeoramiento agudo/crónico de la función renal, siendo probable que exacerbe la homeostasis hídrica⁶⁻⁸.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Epidemiología

La IC aguda es un creciente problema de salud pública. Más de 5 millones de adultos en Estados Unidos y otros 10 millones en Europa tienen un diagnóstico de IC^{2,4}. La incidencia de IC aumenta marcadamente en la edad avanzada, superando los 8-15 por cada 1000 habitantes en personas ≥ 65 años. La IC está comúnmente asociada con enfermedad coronaria preexistente, hipertensión y diabetes mellitus, y en la actualidad representa el motivo más frecuente de hospitalización (aproximadamente el 20 % de todos los ingresos) entre los pacientes de ≥ 65 años². Por otra parte, las tasas de hospitalización y readmisión por IC continúan aumentando, contribuyendo a una carga económica proyectada de casi 35 millones de dólares solo en Estados Unidos^{2,9}. La mortalidad hospitalaria por IC aguda oscila entre el 4 y el 8 %¹⁰⁻¹³; sin embargo, en los supervivientes al alta hospitalaria, las tasas de mortalidad son de un 8-15 % a los 3 meses^{10,14,15}. A los 3 meses tras una hospitalización inicial, las tasas estimadas de reingreso varían entre 30 y 38 %^{12-14,16}. En resumen, mientras el pronóstico de la IC ha mejorado con los avances terapéuticos, la mortalidad atribuible sigue siendo alta, y el número absoluto de muertes debidas a IC sigue aumentando¹⁷.

Fisiopatología

Numerosos factores interactúan y contribuyen a la fisiopatología de la IC aguda. El acúmulo de líquido es quizás uno de los mecanismos más importantes en la IC aguda descompensada (ICAD), contribuyendo directamente a empeorar los síntomas clínicos de ICAD que culminan en hospitalización¹⁸. La IC es un trastorno progresivo que se produce en respuesta a un desencadenante agudo o crónico (infarto de miocardio, sobrecarga de presión/volumen del ventrículo izquierdo [VI], miocardiopatía familiar) que daña el músculo cardíaco. Esto se traduce en pérdida de miocitos cardíacos funcionantes y/o en interrupción de la

contractilidad miocárdica normal¹⁹. Esta disminución en la función de bomba representa el común denominador en la fisiopatología de la IC. Como respuesta, se activan una serie de mecanismos de compensación que modulan y/o restauran temporalmente la función ventricular izquierda, pero con el tiempo se convierten en maladaptativas. Estos cambios maladaptativos contribuyen al acúmulo de fluidos y a los síntomas clínicos.

El aumento de la presión telediastólica, la dilatación VI y la hipoperfusión relativa órgano-terminal activan el sistema nervioso simpático (SNS), el eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y estimulan la liberación no osmótica de arginina vasopresina. Estos contribuyen directamente y/o empeoran la acumulación de líquido preexistente por la ávida retención de sodio y el deterioro de la excreción de agua libre para preservar el gasto cardíaco.

La sobrecarga de presión/volumen telediastólica contribuye a la hipoperfusión coronaria e isquemia subendocárdica. Además, se ha observado un aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral) en pacientes con IC. Juntos, estos mecanismos compensatorios contribuyen al remodelado VI, dilatación miocárdica, regurgitación valvular y finalmente deterioro de la función VI. Estos mecanismos también predisponen al FRA y pueden conducir a la insuficiencia renal crónica.

La disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) es un importante factor de agravamiento en la IC, reduciendo más la capacidad del paciente para administrar la homeostasis de los fluidos, disminuyendo la capacidad de respuesta a las terapias claves (diuréticos de asa) y contribuyendo a la acumulación de fluidos. Los mecanismos de IC mencionados se describen más comúnmente en pacientes con IC crónica que presentan una descompensación aguda, donde la acumulación de fluido puede haberse producido de forma más gradual. Estos pacientes probablemente ya presentan un balance positivo de fluidos. Recientemente, ha sido descrito un subtipo adicional de IC aguda, denominado insuficiencia vascular aguda^{20,21}. La fisiopatología subyacente a la insuficiencia vascular aguda se caracteriza por hipertensión arterial aguda, aumento de las resistencias vasculares sistémicas e impedancia aórtica. La acumulación de líquidos en esta circunstancia es más aguda y puede ser más el resultado de la redistribución de líquidos de la circulación periférica a la circulación pulmonar, manifestándose como edema pulmonar agudo^{20,21}. Estos pacientes pueden, o no, presentar un balance positivo. La acumulación de fluido, definido tanto como un balance hídrico positivo como una redistribución aguda de líquido, representa un mecanismo fundamental de descompensación en la IC que conduce a la hospitalización. El manejo de pacientes con IC requiere el reconocimiento de la importancia del equilibrio hídrico como un biomarcador de la gravedad de la enfermedad y de su progresión.

Acumulación de fluidos en la insuficiencia cardíaca

Puede ser detectada y monitorizada en pacientes con IC por distintos métodos, incluidos la exploración física, los biomarcadores y las nuevas tecnologías, muchas de las cuales correlacionan con la clínica de descompensación. En la tabla 1 se muestra un resumen de los síntomas y signos clínicos de acumulación de líquido en pacientes con IC. Estos pueden incluir historia de fatiga, disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna y aumento de peso. Sin embargo, los cambios en el peso corporal por sí solos son un predictor relativamente poco sensible de acumulación de fluido y posterior descompensación aguda. El examen físico, cualquier evidencia de estertores pulmonares, distensión venosa yugular, tercer ruido cardíaco (S3), derrame pleural, ascitis, edema periférico y congestión venosa pulmonar en la radiografía de tórax sugieren clínicamente importante acumulación de fluido o redistribución. En una revisión sistemática de pacientes que acuden a Urgencias con disnea, Wang et al.²² encuentran cinco factores clínicos que aumentaron la probabilidad de ICAD: la historia previa de IC, los síntomas de disnea paroxística nocturna, un tercer ruido cardíaco, la congestión venosa en la radiografía de tórax y evidencia de fibrilación auricular en el electrocardiograma. Mientras que estas características clínicas implican acumulación de fluido, el cálculo del balance hídrico en pacientes con ICAD en el momento de presentación puede ser difícil, y en pacientes ambulatorios dicha información no está disponible. Por tanto, puede aceptarse el balance hídrico como biomarcador de gravedad de la IC y de respuesta al tratamiento en pacientes hospitalizados.

Varios biomarcadores, específicamente el péptido natriurético atrial y el tipo B (BNP, NT-proBNP)²³, han demostrado tener valor para el diagnóstico, la estratificación de riesgo y la detección temprana de descompensación aguda, así como para guiar o ajustar el tratamiento de la IC mediante mediciones seriadas²⁴. Los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos correlacionan positivamente con la presión y el volumen telediastólico de VI (que es inversamente proporcional a la función sistólica VI) y con los resultados clínicos. En una revisión sistemática de 19 estudios de pacientes con IC utilizando el BNP para estimar el riesgo de eventos de IC o muerte, Doust et al.²⁵ encuentran que cada aumento de 100 pg/ml en el BNP se asoció con un correspondiente aumento del 35 % en riesgo relativo de muerte. Estos biomarcadores son una promesa significativa para mejorar los resultados clínicos en comparación con el ajuste de la terapia según los hallazgos clínicos solamente²⁶. En un pequeño ensayo clínico aleatorizado de 69 pacientes con deterioro de la función sistólica VI, el tratamiento de la IC guiado por mediciones seriadas de BNP, en comparación con un algoritmo clínico rigurosamente aplicado, se asoció con una tasa significativamente menor de eventos de IC y muerte²⁶. Algunos ensayos clínicos han mostrado que el manejo de la IC guiado por BNP se asoció con evaluaciones médicas más frecuentes, ajuste más frecuente del tratamiento y reducción de hospitalizaciones, en

particular en los pacientes menores de 75 años²⁷⁻²⁹. Por último, en una cohorte de 182 pacientes consecutivos ingresados con ICAD, Bettencourt et al.³⁰ estratificaron a los pacientes en tres grupos basándose en los cambios relativos en los valores de NT-proBNP en el momento del ingreso y del alta (≥ 30 % disminución; ningún cambio significativo; ≥ 30 % aumento). En el análisis multivariado, la evidencia clínica de sobrecarga de fluido y los cambios en NT-proBNP fueron los únicos factores independientemente asociados con la muerte o rehospitalización a lo largo de los siguientes 6 meses.

La medición del BNP está jugando cada vez más un papel coadyuvante importante para el diagnóstico, la identificación de riesgo y el seguimiento del tratamiento en pacientes con IC; sin embargo, los valores de BNP serán probablemente específicos del contexto y requieren individualización debido a la variabilidad intersujeto. Se requieren más estudios para ampliar nuestra comprensión del papel del BNP en la IC.

Recientemente, se han desarrollado nuevas tecnologías, tales como dispositivos implantables e impedancia cardíaca no invasiva, para supervisar mejor el balance hídrico, la redistribución de líquidos y detectar precozmente la acumulación de fluidos en pacientes con IC, para orientar el tratamiento y reducir las hospitalizaciones. En un estudio prospectivo piloto de 32 pacientes con IC crónica, Adamson et al.³¹ implantaron un marcapasos unicameral en el ventrículo derecho (VD) como si de un monitor hemodinámico continuo se tratase con el fin de correlacionar si los cambios en la hemodinámica del VD pueden guiar la terapia de la IC y predecir el deterioro clínico. El aumento de presiones medido por el dispositivo predijo episodios de ICAD aproximadamente 4 días antes del evento³¹. Más concretamente, durante 36 eventos de sobrecarga de volumen, las presiones sistólicas del VD aumentaron un 25 % ($p < 0,05$) y el ritmo cardíaco un 11 % ($p < 0,05$) en comparación con los basales. En 33 pacientes clase III y IV de la New York Heart Association (NYHA), Yu et al.³² implantaron un marcapasos capaz de medir la impedancia intratorácica como complemento diagnóstico para detectar la acumulación de fluidos pulmonares. Los pacientes fueron monitorizados seriadamente y, durante los ingresos, se registraron el estado hídrico y la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar. En 10 pacientes que requirieron ingreso por sobrecarga de líquidos, la impedancia intratorácica demostró reducir un 12 %, sobre un promedio de 18 días previos, la descompensación aguda y hospitalización. Este cambio en la impedancia correlaciona inversamente con la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar y el balance líquido³². En un estudio observacional prospectivo de 212 pacientes con IC crónica estable, Packer et al.³³ realizaron una evaluación clínica seriada y una impedancia cardíaca ciega para obtener marcadores de acumulación de fluidos pulmonares, cada dos semanas durante 26 semanas, y registraron la aparición de ICAD, hospitalización por IC o muerte. Encontraron que tres parámetros de impedancia

cardíaca (índice de velocidad, tiempo de eyección de VI, índice de contenido de líquido torácico) combinados en un *score* fueron un poderoso predictor de un evento a ocurrir durante los 14 días siguientes ($p < 0,001$). El balance hídrico y/o la redistribución, medidos y definidos por estos dispositivos, demostraron el potencial diagnóstico y terapéutico de la monitorización dinámica continua y/o seriada en la IC.

En un pequeño estudio clínico de pacientes críticos con edema pulmonar, definido como un agua pulmonar extravascular alta (> 7 ml/kg) medido por cateterización de la arteria pulmonar, se encontró que un balance positivo de fluido superior a 1 l en más de 36 h está asociado con una mayor mortalidad, mayor duración de la ventilación mecánica y más tiempo de permanencia en la UCI y en el hospital³⁴. Este estudio fue uno de los primeros en mostrar que la medición del balance hídrico tiene relevancia clínica y que adoptar una estrategia para lograr un balance negativo o neutral en esta población puede mejorar los resultados clínicos sin compromiso del perfil hemodinámico del paciente o precipitar la disfunción de órganos adicionales como el FRA. Esto ha sido confirmado posteriormente en estudios más grandes de pacientes críticos con lesión pulmonar aguda^{35,36}.

LESIÓN RENAL AGUDA

Epidemiología

El FRA es también un problema clínico muy común que hace presagiar un aumento considerable de morbilidad, mortalidad y utilización de recursos de salud³⁷⁻⁴². Numerosos estu-

dios epidemiológicos han proporcionado una amplia gama de estimaciones de la incidencia de FRA; sin embargo, estas inferencias a menudo han sido limitadas debido a la falta de una definición estándar y a la selección de las poblaciones investigadas⁴³⁻⁴⁵. Varios estudios de cohortes multicéntricos recientes han utilizado los criterios RIFLE de FRA (acrónimo de riesgo, lesión, fracaso, pérdida, enfermedad renal terminal), una nueva definición consensuada con esquema de clasificación, y han comunicado que la incidencia de FRA es del 36-67 % de todos los pacientes ingresados en cuidados intensivos^{38,46-50}. Posteriores investigaciones han encontrado que la incidencia de FRA sigue en ascenso^{1,3,5}, en consonancia con resultados (32,5 FRA/mes) de nuestro hospital (observaciones no publicadas). Es probable que, en parte, esta carga cada vez mayor de FRA se atribuya a un cambio demográfico (población más añosa, modificación del riesgo por situaciones comórbidas concomitantes), la presentación junto a enfermedades de mayor severidad (fallo multiorgánico) y el desarrollo de FRA en asociación con nuevas y más complejas intervenciones (cirugía cardíaca, trasplante de órganos)⁵¹. El FRA conduce al deterioro de la homeostasia de líquidos y electrolitos, y se asocia frecuentemente a la sobrecarga hídrica (SH) o la precipita.

Fisiopatología

Varios mecanismos contribuyen al balance positivo de fluidos en el FRA, particularmente en el contexto de enfermedades críticas. Tras un evento «gatillo», que en situaciones críticas puede ser multifactorial (sepsis, nefrotoxinas, hipertensión intraabdominal), se produce el FRA, que se caracteriza por un descenso rápido y sostenido en la TFG. Esto

Tabla 1. Resumen de los signos y síntomas clínicos de la sobrecarga hídrica en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Estudio	Año	N.º pacientes	Edad media	% mujeres	% HTA/DM/IRC	Mortalidad	Días hospitalización	% disnea	% ortopnea	% estertores	% edema periférico
EuroHeart Failure Survey ⁶⁷	2003	46.788	71	47	53/27/17	6,9	-	-	-	-	23
ADHERE ¹¹	2005	105.388	72,4 (14)	52	73/44/30	4	4,3	89	-	68	66
IMPACT-HF ⁶⁸	2005	576	71 (12)	48	65/45/24	2,8	7,8	47	41	64	59
Italian survey on acute HF investigators ^{14*}	2006	2.807	73 (11)	39,5	66/38/25	7,3	9	100	-	87	59
OPTIMIZE HF ¹²	2006	48.162	73,1 (13)	41	32/ - / -	3,8	6,4	61	35	64	65
EFICA ⁶⁹	2006	599	73 (13)	41	60/27/ -	27,4	15	-	-	82	27

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica. Los valores de edad se expresan como media (SD).

* No se comunicaron disnea/ortopnea; sin embargo, la hipertensión venosa yugular fue del 39 %, el tercer ruido cardíaco del 34 %, soplo cardíaco 32 %, congestión venosa en radiografía de tórax 89,5 % y derrame pleural en el 28 %.

se manifiesta clínicamente por un aumento en la creatinina sérica y una reducción progresiva de la diuresis, lo cual altera la homeostasis hidroelectrolítica y reduce notablemente la capacidad de excreción de agua libre y solutos. No obstante, esta reducción puede pasar desapercibida si no se efectúa un riguroso control del balance. Esta retención puede agravarse aún más por una mayor activación del SNS, el SRAA y por la estimulación de la liberación no osmótica de arginina vasopresina. En enfermedades críticas, el *shock* y la inflamación sistémica contribuyen a una menor circulación efectiva, a una reducción del gradiente de presión oncótica (hipoalbuminemia) y a alteraciones de la permeabilidad capilar que contribuyen a un aumento activo de las entradas (reanimación, medicamentos por vía intravenosa) y a una fuga considerable desde el compartimento vascular (figura 1). Datos recientes también han demostrado que el FRA puede contribuir a la inflamación sistémica y conducir a la disfunción de órganos distantes^{52,53}.

En un modelo experimental de FRA por lesión de isquemia/reperfusión (LIR), Rabb et al.⁵³ mostraron una supresión significativa de la expresión de receptores de canales de sodio pulmonares, Na-K-ATPasa y acuaporina en el FRA en comparación con controles. En un modelo similar de LIR, Kramer et al.⁵² encontraron que el FRA se asocia con un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar dentro de 24 horas de la lesión, lo que correlaciona con los cambios en la función renal. Ambos estudios tienen importantes implicaciones en cómo puede incidir o exacerbar el FRA la lesión pulmonar aguda, contribuyendo a la acumulación de agua extravascular pulmonar (además de la fluidoterapia en el manejo del FRA). En un pequeño estudio de cohortes en pacientes sépticos críticamente enfermos con FRA, Van Biesen et al.⁵⁴ mostraron que, en los pacientes con una hemodinámica aparentemente óptima, la restauración del volumen intravascular y una alta tasa de uso de diuréticos fracasó tras la fluidoterapia en mejorar la función renal, y condujo a un innecesario

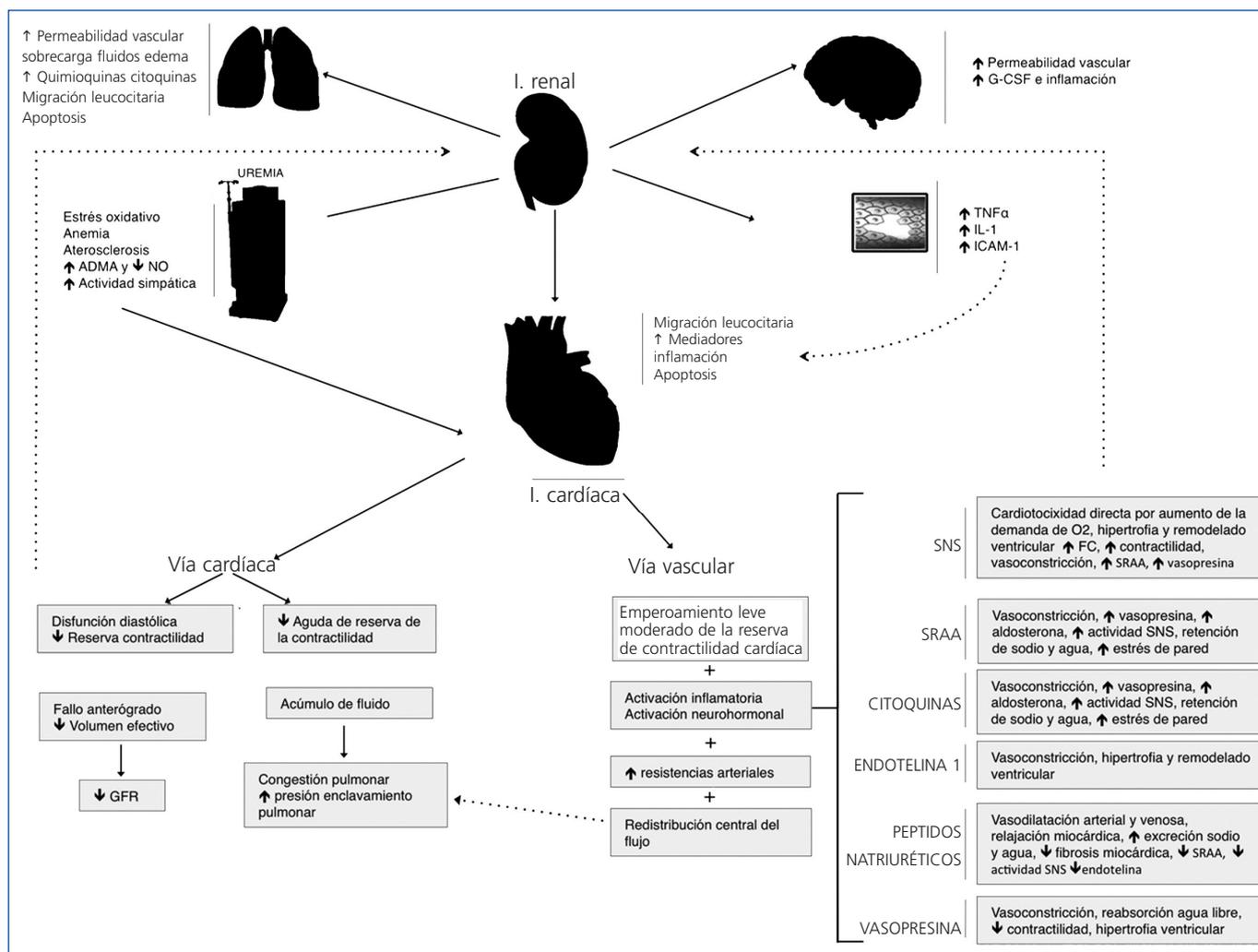


Figura 1. Mecanismos que intervienen en la sobrecarga hídrica y sus consecuencias.

ADMA: Dimetil arginina asimétrica; FC: frecuencia cardíaca; G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas ; GFR: tasa de filtrado glomerular; ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1; IL-1: interleucina 1; NO: Oxido nítrico ; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

acúmulo de fluido y a un empeoramiento del intercambio gaseoso. El acúmulo de fluido y la sobrecarga pueden también afectar a la función renal empeorando el FRA. Por ejemplo, la sobrecarga de líquidos puede contribuir o empeorar la hipertensión intrabdominal, en particular en pacientes gravemente enfermos con traumatismos o en pacientes quemados, conduciendo a nuevas reducciones en el flujo sanguíneo renal, el retorno venoso, la presión de perfusión renal y la diuresis⁵⁵. La ventilación mecánica y la presión final espiratoria positiva, al aumentar la presión intratorácica, pueden alterar la función renal y contribuir a la acumulación de fluido mediante el estímulo de una matriz de respuestas hemodinámicas, neuronales y hormonales que actúan sobre el riñón para reducir su perfusión, la TFG e inhibir la función excretora^{56,57}. Asimismo, la lesión por ventilación mecánica (barotrauma, biotrauma, volutrauma, atelectrauma) puede inducir a las células tubulares renales a la apoptosis y FRA⁵⁸. Por último, el balance positivo de líquido en los pacientes de riesgo puede precipitar reducciones agudas en la función cardíaca y exacerbar la IC⁵⁹.

Acumulación de fluido en el fracaso renal agudo

Varios estudios clínicos en niños gravemente enfermos con FRA tienen identificada consistentemente SH como un importante factor independiente asociado a mortalidad⁶⁰⁻⁶³ (tabla 2). Por otra parte, la severidad de dicha sobrecarga ha demostrado correlacionar con un peor resultado clínico. Goldstein et al.⁶² evalúan 21 niños con FRA y encontraron un mayor porcentaje de SH en el momento de inicio de la terapia renal sustitutiva continua (TRSC), independiente de la gravedad de la enfermedad, e independientemente asociada con menor supervivencia. La fórmula utilizada para calcular el porcentaje de sobrecarga de líquidos fue:

$$\% \text{ SH} = [(\text{total entradas} - \text{total salidas}) / \text{peso al ingreso} \times 100]$$

Este hallazgo ha sido confirmado posteriormente en investigaciones adicionales (un estudio unicéntrico retrospectivo y un estudio multicéntrico prospectivo observacional) en niños gravemente enfermos con fallo multiorgánico y FRA^{60,63}. En

Tabla 2. Datos clínicos y mortalidad en pacientes pediátricos con fracaso renal agudo y sobrecarga hídrica

Estudio	Año	Nº pacientes	Edad media	Peso (kg)	SRMP	% diagnóstico	Intervención	Mortalidad	% SH al inicio TRS por mortalidad	
Goldstein ⁶²	2001	21	8,8 (6,3) ^a	28,3 (20,8) ^a	13,1 (5,8) ^a	FMO (100) Sepsis (52) Cardiogénico (19)	TRSC	57	34	16,4
Foland ⁶⁰	2004	113	9,6 (2,5-14,3) ^b	31,2 (15,9-55,3) ^b	13,0 (9,0-17) ^b	FMO (91) Renal (26) Cardiogénico (16)	TRSC	43	15,5 ^c	9,2
Gillespie ⁶¹	2004	77	5,1 (5,7) ^a	77% < 10 kg	12,2 (7,1) ^a	FRA (100)	TRSC	50	Para % SH > 10% RR muerte fue 3,02 p = 0,002	
Goldstein ⁶³	2005	116	8,5 (6,8) ^a	11,1 (25,5) ^a	14,3-16,2	FMO (100) Sepsis (39) Cardiogénico (20)	TRSC	48	25,4	14,2
Symons ⁷⁰	2007	344	80% > 1 año	10% < 10 kg	12 ^b	Sepsis (23,5) TMO (15,9) Cardiogénico (11,9)	TRSC	42	Cuando TRS se inicia por SH: mortalidad 49 %	
Flores ⁶⁴	2008	51	11,2 (0,9) ^a	45,5 (6,1) ^a	12,7 (0,9) ^a	TCM (100)	TRSC	55	13,9	0,6

FMO: fallo multiorgánico; FRA: fracaso renal agudo; RR: riesgo relativo; SH: sobrecarga hídrica; SRMP: score pediátrico de riesgo de mortalidad; TCM: trasplante de células madre; TMO: trasplante de médula ósea; TRS: terapia renal sustitutiva; TRSC: terapia renal sustitutiva continua.

^a Media. ^b Mediana. ^c Subgrupo de niños con fracaso multiorgánico de al menos 3 órganos.

otra revisión retrospectiva, Gillespie et al.⁶¹ mostraron que un % SH > 10 % al inicio de la TRSC se asocia independiente con mortalidad (*hazard ratio* [HR] 3,02, intervalo de confianza [IC] 95 % 1,5-6,1, $p = 0,002$). En un seguimiento reciente de 51 niños que recibieron un trasplante de células madre, cuyo curso se complicó requiriendo ingreso en Unidad de Medicina Intensiva (UMI) y FRA, el 88 % requirieron TRSC para el manejo de la sobrecarga de líquidos (porcentaje de SH promedio al inicio de 12,4 %)⁶⁴. Estos datos constituyen un sólido argumento respecto al beneficio en la supervivencia que avala el inicio temprano de la TRSC para prevenir la SH.

En un análisis secundario del estudio de aparición de sepsis en pacientes agudamente enfermos, Payen et al.⁶⁵ examinaron la influencia del balance hídrico sobre la supervivencia de pacientes críticamente enfermos con FRA. En el citado estudio, los pacientes fueron comparados mediante el hecho de desarrollar FRA (definido por un *score* ≥ 2 en la evaluación secuencial de fracaso renal) o por una diuresis < 500 ml/día. De los 3147 pacientes incluidos, 1120 (36 %) desarrollaron FRA, un 75 % dentro de los 2 primeros días de ingreso en UMI. La mortalidad a 60 días fue mayor para aquellos con FRA (36 vs. 16 %, $p < 0,01$). En los pacientes con FRA tanto temprano como tardío, los balances hídricos medios diarios durante los primeros 7 días en UMI fueron significativamente más positivos en comparación con los pacientes sin FRA ($p < 0,05$ para cada día). Del mismo modo, el balance diario promedio fue significativamente más positivo en aquellos con oliguria (620 vs. 270 ml, $p < 0,01$) y los que recibieron terapia renal sustitutiva (TRS) (600 vs. 390 ml, $p < 0,001$). El balance diario promedio fue significativamente mayor para los no supervivientes en comparación con los supervivientes (1000 vs. 150 ml, $p < 0,001$). Por análisis multivariado, un balance positivo de fluidos (por 1/24 h) mostró asociación independiente con 60 días de mortalidad (HR 1,21; IC 95 % 1,13-1,28 $p < 0,001$). Mientras no hubo datos disponibles sobre balance hídrico durante la TRS, aquellos que la recibieron tempranamente (< 2 días después del ingreso en UMI) tenían una mortalidad inferior a 60 días (44,8 vs. 64,6 %, $p < 0,01$), a pesar de más oliguria y una mayor severidad de enfermedad. Este estudio tiene limitaciones; no era un ensayo aleatorio y, como tal, las asociaciones observadas son propensas al sesgo de selección, error aleatorio y confusión.

En un estudio de 610 pacientes críticamente enfermos con FRA incluidos en la base de datos PICARD³⁹, Bouchard et al.⁶⁶ evalúan la asociación de sobrecarga de líquidos con mortalidad y recuperación renal. Los datos completos sobre la ingesta de líquidos, salidas y balance desde los 3 días previos a la inclusión hasta el alta hospitalaria estuvieron disponibles de 542 pacientes (88,9 %) de la cohorte. El balance acumulado fue estandarizado para el peso al ingreso en el hospital y definido como se ha descrito por Goldstein et al.⁶².

La sobrecarga de líquidos se definió como el porcentaje de acumulación de fluidos más de un 10 % superior al peso corporal basal. Los aspectos de interés fueron la proporción de pacientes clasificados como pacientes con SH al diagnóstico del FRA; el inicio de TRS junto con la duración (es decir, el número de días) de la SH. Los resultados principales evaluados fueron la mortalidad a 60 días y la recuperación de la función renal estratificada por sobrecarga de líquidos. Los pacientes clasificados como sobrecargados tuvieron mayor gravedad de enfermedad e intensidad de tratamiento (ventilación mecánica), fueron en su mayoría posoperados y tenían menor diuresis y creatinina sérica en el momento de la inclusión. La mortalidad bruta a 60 días fue significativamente mayor para los pacientes con FRA y sobrecarga de líquidos (48 vs. 35 %, $p = 0,006$). Las *odds ratio* ajustadas para muerte por sobrecarga de líquidos en el momento del diagnóstico de FRA fue de 3,1 (IC 95 % 1,2-8,3). En aquellos pacientes que recibieron TRS, la acumulación media de fluidos fue significativamente menor en los supervivientes en comparación con los no supervivientes (8,8 vs. 14,2 %, $p = 0,01$) y la *odds* ajustada para muerte por sobrecarga de líquidos al inicio de la TRS fue de 2,1 (IC 95 % 1,3-3,4). Además, hubo evidencias de un aumento casi lineal de la mortalidad cuando se estratificó por SH acumulada durante la duración del ingreso, junto a una mayor mortalidad para los pacientes con una clasificación de sobrecarga de volumen de mayor duración ($p < 0,0001$). La sobrecarga de líquidos en el momento del diagnóstico de FRA o al inicio de la TRS no estaba independientemente asociada con la recuperación renal. Este estudio también tiene limitaciones reconocidas, como la de ser un análisis secundario *post-hoc* de datos recogidos prospectivamente y potencialmente propenso al sesgo debido a la selección y confusión residual. Además, la fórmula para el cálculo del porcentaje de SH en pacientes adultos con el peso al ingreso no ha sido validada prospectivamente y puede predisponer a una mala clasificación. Por último, este estudio no fue capaz de comparar la asociación de balance hídrico y resultados en controles críticamente enfermos sin FRA. Sin embargo, los datos de estas dos investigaciones observacionales, junto con estudios previos en pacientes críticamente enfermos adultos y pediátricos, proporcionan pruebas convincentes de que la atención a la prevención de sobrecarga de volumen y el balance hídrico, en particular en FRA, pueden ser un importante y minusvalorado determinante de supervivencia.

CONCLUSIONES

El FRA y la IC son comunes y cada vez se encuentran con más frecuencia en la práctica clínica. La sobrecarga y acúmulo de fluidos son temas comunes en su fisiopatología y curso clínico. El balance hídrico representa un importante «biomarcador» o parámetro a medir seriadamente en estos pacientes que puede proporcionar importante información diagnóstica, terapéutica y pronóstica. Determinar el balan-

ce hídrico en la IC puede ser complejo y depende en gran medida de la fisiopatología subyacente; sin embargo, junto a la medición simple del balance (entradas menos salidas), los nuevos biomarcadores (BNP) y la nueva tecnología (impedancia cardíaca) están demostrando ser útiles para la detección temprana e identificación de riesgos para ICAD, lo que puede permitir la intervención temprana que se traduce en mejores resultados clínicos. Varios estudios observacionales pediátricos y en adultos centrados en el FRA muestran datos que apoyan la importancia del balance hídrico como un biomarcador modificable y determinante del resultado clínico. En ocasiones, el impacto del balance hídrico en ambos síndromes, especialmente el FRA, no ha sido adecuadamente valorado. Hay pocos o ningún dato específicamente sobre el balance hídrico en el síndrome cardiorrenal, donde la cardiopatía aguda/crónica puede contribuir directamente al empeoramiento agudo/crónico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 2007;11:R68.
2. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. Heart Failure. Cardiovascular Disease. Available at: www.americanheart.org [Accessed: May 13, 2009].
3. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007;72:208-12.
4. Rennie WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
5. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1135-42.
6. Heywood JT, Fonarow GC. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE Database. *J Card Fail* 2007;13:422-30.
7. Hillege HL, Nitsch D. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
8. Ronco C, McCullough P, Anker S, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
9. Krumholz HM, Parents EM. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
10. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581-7.
11. Adams KF Jr, 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;149:209-16.
12. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217-26.
13. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
14. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006;27:1207-15.
15. Rudiger A, Harjola VP, Muller A, Mattila E, Saila P, Nieminen M, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail* 2005;7:662-70.
16. Gaber OA, Wicks MN. Sustained improvements in cardiac geometry and function following kidney-pancreas transplantation. *Cell Transplant* 2000;9:913-8.
17. Roger VL, Weston SA, Redfield MM. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
18. Metra M, Dei Cas L, Bristow MR. The pathophysiology of acute heart failure – it is a lot about fluid accumulation. *Am Heart J* 2008;155:1-5.
19. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111:2837-49.
20. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure – re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail* 2008;10:165-9.
21. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, Salah A, Blatt A, Krakover R, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002;4:227-34.
22. Wang CS, Fitzgerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294:1944-56.
23. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail* 2004;6:351-4.
24. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
25. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625.
26. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.

27. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-92.
28. Shah MR, Claise KA, Bowers MT, Bhapkar M, Little J, Nohria A, et al. Testing new targets of therapy in advanced heart failure: the design and rationale of the Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: BRAIN Natriuretic Peptide Versus the Clinical Congestion Score (STARBRITE) trial. *Am Heart J* 2005;150:893-8.
29. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-9.
30. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieoes F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal probrain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-74.
31. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, Bohm M, Reynolds D, Steinhaus D, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:565-71.
32. Yu CM, Wang L, Chau E, Chan RH, Kong SL, Tang MO, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112:841-8.
33. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, Yancy CW, Lawless CE, Mitchell JE, et al. Utility of impedance cardiography for the identification of short-term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2245-52.
34. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991;100:1068-75.
35. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098-108.
36. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
37. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005;9:R700-R709.
38. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.
39. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613-21.
40. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
41. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
42. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302:1179-85.
43. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685-8.
44. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
45. Kellum JA, Ronco C, Mehta R, Bellomo R. Consensus development in acute renal failure: The Acute Dialysis Quality Initiative. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:527-32.
46. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1203-10.
47. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEIPHROSAKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:418-25.
48. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-43.
49. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-46.
50. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913-7.
51. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:557-60.
52. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999;55:2362-7.
53. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 2003;63:600-6.
54. Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, et al. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol* 2005;18:54-60.
55. Shear W, Rosner MH. Acute kidney dysfunction secondary to the abdominal compartment syndrome. *J Nephrol* 2006;19:556-65.
56. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plotz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005;33:1408-15.
57. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif* 2009;28:75-83.
58. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003;289:2104-12.
59. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
60. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration

- and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004;32:1771-6.
61. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1394-9.
62. Goldstein SL, Currier H, Graf C, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107:1309-12.
63. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;67:653-8.
64. Flores FX, Brophy PD, Symons JM, Fortenberry JD, Chua AN, Alexander SR, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) after stem cell transplantation. A report from the prospective pediatric CRRT Registry Group. *Pediatr Nephrol* 2008;23:625-30.
65. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
66. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
67. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
68. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail* 2005;11:200-5.
69. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697-705.
70. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Bunchman TE, Benfield MR, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:732-8.