

Artículo Original

# ***Síndrome cardio-renal-anemia en la insuficiencia cardíaca sistólica***

## **Cardio-renal-anaemia syndrome in systolic heart failure**

**Dr. Santiago Acle**

Médico Internista UMIC. Posgrado de Nefrología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dra. Gabriela Ormaechea**

Profesora Clínica Medica A. Directora UMIC. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dr. Pablo Álvarez**

Profesor Agregado Clínica Medica A. Director UMIC. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**RESUMEN: Arch Med Interna 2014 - 36(3):95-100**

**Introducción:** en los últimos años ha surgido el término síndrome cardio-renal-anemia (SCRA) para explicar la asociación de insuficiencia cardíaca (IC), disfunción renal y anemia. Tanto la insuficiencia renal como la anemia son reconocidos factores de riesgo de morbimortalidad cardiovascular en la IC. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del SCRA y evaluar la asociación entre anemia y disfunción renal, en pacientes portadores de IC sistólica seguidos en forma ambulatoria. **Metodología:** estudio observacional y transversal de pacientes atendidos en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Participaron en el estudio 339 pacientes. **Criterios de inclusión:** pacientes con IC sistólica, en condición estable, en ausencia de fracaso renal agudo. Se definió como IC sistólica una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%. La función renal se evaluó mediante la estimación del filtrado glomerular (FG), por la ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease, (MDRD). Se definió como insuficiencia renal (IR) a la presencia de un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. **Resultados:** Los 339 pacientes tenían una edad media de 63,2 años con un predominio del sexo masculino (70,5%). El 34,8% de los pacientes tenían IR moderada, severa o falla renal y el 26,5% tenían anemia. La edad media fue mayor en la población con IR (65,7 años) que en el grupo sin IR (61 años) (p = 0,006). Un 27,1% del grupo con IR se encontraba en clase funcional (CF) III-IV en relación con un 12,2% de los pacientes con función renal normal (p < 0,0001). De los pacientes con IR, el 42,8% presentaron anemia, en comparación con un 18,1% del grupo con FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p < 0,0001). Se observó un fuerte aumento de la anemia por debajo de 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de FG. (p < 0,001). La prevalencia del SCRA fue de 14,7%, asociándose con una CF más avanzada (p < 0,0001) y una menor FEVI (p = 0,042). **Conclusiones:** Dada la elevada prevalencia de la IR y la anemia en la IC, y su reconocido papel como factores de mal pronóstico, es fundamental realizar una búsqueda y diagnóstico precoz de las mismas en la práctica clínica diaria

**Palabras clave:** Síndrome cardio-renal-anemia, Insuficiencia Cardíaca Sistólica, Insuficiencia Renal.

**ABSTRACT: Arch Med Interna 2014 - 36(3):95-100**

**Introduction:** The recently proposed term of cardio-renal-anemia syndrome (CRAS) stands for the association of heart failure (HF), renal dysfunction and anemia. Both renal failure and anemia are well recognized risk factors for cardiovascular morbidity and mortality in patients with HF. The aim of this study was to determine the prevalence of CRAS and assess the association between anemia and renal dysfunction in ambulatory systolic HF patients. **Methods:** 339 patients from a Multidisciplinary Heart Failure Unit enrolled in this observational cross-sectional study. Inclusion criteria were to have systolic HF in stable condition in the absence of acute renal failure. Systolic HF was defined by a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%. Renal function was evaluated through the glomerular filtration rate estimation according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation. Renal

**failure (RF) was defined by the presence of a glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Results: The mean age of the patients was 63.2. A 70.5% of the total were male. The 34.8% of patients suffered from moderate to severe RF or renal failure, and 26.5% had anemia. The mean age was superior in the RF group (mean 65.7) in comparison with the group without RF (mean 61.0) (p = 0.006). A 27.1% of the RF group had a III-IV NYHA functional class (FC) in comparison with 12.2% of the patients with normal renal function (p < 0.0001). Among RF patients, 42.8% had anemia in comparison with 18.1 % in the group with GFR > 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (p < 0.0001). A great increase of anemia was observed in patients below 30 ml/min of GFR (p < 0.001). The prevalence of CRAS was 14.7% and it presence was associated with more advanced FC (p < 0.0001) and less LVEF (p = 0.042). Conclusions: In view of the high prevalence of concomitant RF and anemia in patients with heart failure, exploration and early diagnosis of them is essential.**

**Keywords: Cardiorenal Anemia Syndrome, Systolic Heart Failure, Renal Failure.**

## INTRODUCCIÓN

La IC constituye actualmente una de las principales causas de hospitalización y mortalidad hospitalaria, representando un gran problema de salud pública a nivel mundial. El aumento progresivo de su prevalencia e incidencia son consecuencia entre otras cosas del paulatino envejecimiento de la población y de la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en la cardiopatía isquémica que han aumentado la supervivencia de estos pacientes.<sup>(1-3)</sup>

La IR también representa una importante problemática sanitaria, dada su alta prevalencia, morbimortalidad y costos elevados. El incremento de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son los principales factores que explican el crecimiento continuo de la IR en el mundo.<sup>(4,5)</sup>

En los últimos años ha surgido el término Síndrome Cardiorenal (SCR) para explicar la asociación de disfunción cardíaca y renal, definida como una relación bidireccional, donde la disfunción del corazón o los riñones, ya sea aguda o crónica, induce una disfunción, aguda o crónica en el otro órgano. La importancia del SCR esta marcada por su elevada prevalencia y las implicancias pronósticos que conlleva.<sup>(6,7)</sup> Aproximadamente la mitad de los pacientes con IC presentan algún grado de deterioro de la función renal y entre un 30 y 40% presenta IR de grado moderado a severo.<sup>(8,10)</sup>

Otra condición que se asocia frecuentemente a este binomio es la anemia. Su prevalencia en pacientes con IC es variable, se estima entre 4 y 70%, según los criterios de definición utilizados y las cohortes estudiadas. Aumenta con la edad y el deterioro de la función renal.<sup>(11,12)</sup>

Silverberg et al. denominaron a la asociación IC, disfunción renal y anemia como SCRA<sup>(13,14)</sup> entidad que tiene una prevalencia cercana al 20% en los pacientes con IC sistólica.<sup>15</sup>

Tanto la disfunción renal como la anemia son reconocidos factores de riesgo de mayor morbimortalidad cardiovascular en la IC.<sup>(6,7,9)</sup> Se produce un círculo vicioso entre la IC, la IR y la anemia, donde a medida que avanza la IC hay un progresivo deterioro de la función renal y consecuente caída de la hemoglobina<sup>(13)</sup>.

Aunque tanto la disfunción renal como la anemia han sido estudiadas en la IC, pocos son los trabajos que han examinado a fondo su relación recíproca. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del SCRA y evaluar la asociación entre anemia y disfunción renal, en pacientes portadores de IC seguidos en forma ambulatoria.

## METODOLOGÍA

Se trató de un estudio descriptivo-analítico con delineamiento transversal de pacientes ambulatorios asistidos en una UMIC. De los 549 pacientes de la cohorte de la UMIC, 339 (61,7%) cumplieron con los criterios de inclusión. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de los registros electrónicos al 1° de abril de 2012 llenados de acuerdo al protocolo de la UMIC.

Se establecieron como criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con IC sistólica, de cualquier etiología, con un tratamiento pretendidamente óptimo para su IC, en condición clínica estable (en peso seco, sin elementos de retención hidrosalina), en ausencia de fracaso renal agudo o fase de recuperación. Fueron excluidos aquellos pacientes con elementos de descompensación de su IC, deterioro transitorio de la función renal, vegetarianos estrictos, alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, enfermedades musculares) e individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m<sup>2</sup> o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la participación en el estudio. El Consejo de Ética en Investigaciones con seres humanos del Hospital de Clínicas aprobó el protocolo del estudio, no hubo conflictos de intereses, y no se recibió financiación externa. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, raza, CF de la New York Heart Association (NYHA), FEVI, función renal y hemoglobina.

Se consideraron pacientes con IC sistólica aquellos con FEVI < 40% por ecocardiograma, de acuerdo a los criterios de la UMIC.<sup>(16)</sup>

La función renal se evaluó mediante la estimación del filtrado glomerular (FG), calculado por la ecuación del estudio MDRD-4-IDMS, [TFG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) = 186 x (creatinina sérica) - 1,154 x edad - 0,203 x (0,742 para mujeres) x (1,210 para negros)] según lo sugerido por la National Kidney Foundation.<sup>(17)</sup> La creatinina se determinó por método estandarizado colorimétrico de Jaffe modificado, disponible en el laboratorio del Hospital de Clínicas. Se utilizaron reactivos controles calibradores y un autoanalizador Hitachi 911 de Roche.

Se definió como IR a la presencia de un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>(17)</sup>

Se consideraron 5 grupos en función de los valores del FG: FG normal (FG ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), descenso del FG

(FG: 89,9 - 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), IR moderada (FG: 59,9 - 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), IR severa (FG: 29,9 - 15 ml/min) y falla renal (FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se hizo diagnóstico de anemia cuando la concentración de hemoglobina era < 13 g/dl en los hombres y < 12 g/dl en las mujeres. La anemia se clasificó en leve (hemoglobina > 10 g/dl), moderada (hemoglobina entre 9,9 g/dl y 7 g/dl) y severa (hemoglobina < 7 g/dl) según los niveles de hemoglobina.<sup>(18)</sup>

**Análisis estadístico**

Las variables continuas se expresaron como media ± desvío estándar (DE) y se utilizó la prueba de ANOVA para la comparación de grupos. Los datos categóricos se expresaron como porcentajes y para la comparación de grupos se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en caso de estar indicado. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p < 0,05. El análisis estadístico de los datos recabados fue procesado mediante el Software Epi Info - versión 3.5.3.

**RESULTADOS**

Los 339 pacientes incluidos en el presente estudio tenían una edad media de 63,2 años (s = 12,2) con un rango etario entre 22 y 86 años y un predominio del sexo masculino (70,5%). Casi la mitad de la población (47,2%) era mayor de 65 años y un 1,2% de raza negra. El mayor porcentaje de pacientes se encontraba en CF I-II de la NYHA (82,6%) y la media de la FEVI fue de 35,8% (s = 10). La media del FG fue de 71,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (s = 25), mientras que la media de la hemoglobina fue de 13,4 g/dl (s = 1,7). (Tabla I).

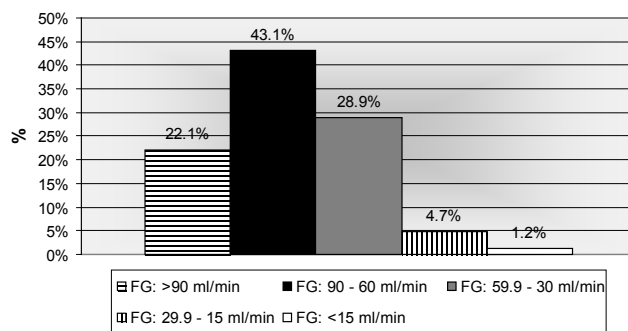
**Tabla I. Características basales de la población.**

Variable	Total (n = 339)
Sexo masculino (%)	70,5
Edad (años), Media (DE)	63,2 (12,2)
Clase funcional (NYHA) % (N)	
CF I	34,5% (117)
CF II	48,1% (163)
CF III	16,8% (57)
CF IV	0,6% (2)
FEVI (%), media (DE)	35,8 (10)
FG por MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), media (DE)	71,4 (25)
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	13,4 (1,7)

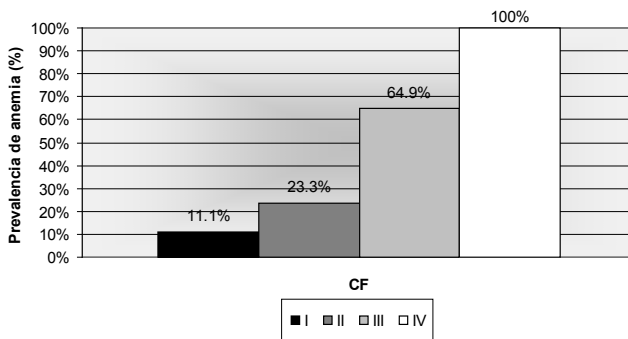
Para determinar las características de la población, se clasificó inicialmente a los pacientes en 2 grupos: pacientes con o sin IR (Tabla II). El sexo masculino fue más prevalente en los dos grupos y no hubo diferencias en la prevalencia del sexo femenino en las distintas agrupaciones. Un total de 118 pacientes (34,8%) tenían IR (FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) moderada, severa o falla renal. Solo el 22,1% de los pacientes evaluados presentó un FG normal para su edad, sexo y raza. La Figura 1 muestra la clasificación de la función renal de acuerdo a la estimación del FG por la ecuación MDRD.

Por otro lado 90 pacientes (26,5%) tenían anemia, 88,9% de grado leve y 11,1% de grado moderado, no se encontraron individuos con anemia severa. Se observó una mayor prevalencia de anemia en los pacientes con CF avanzada (III-IV) (Figura 2).

Tal como se puede observar en la tabla 2, la edad media fue mayor en la población con IR (65,7 años) que en el grupo sin IR (61 años), con una diferencia estadísticamente significativa. La media del FG en los pacientes con IR fue de 43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (s = 12) y en los pacientes con FG > 60 ml/min de



**Fig. 1.** Clasificación de la función renal de acuerdo al filtrado glomerular (FG) calculado por ecuación del estudio MDRD (n = 339).



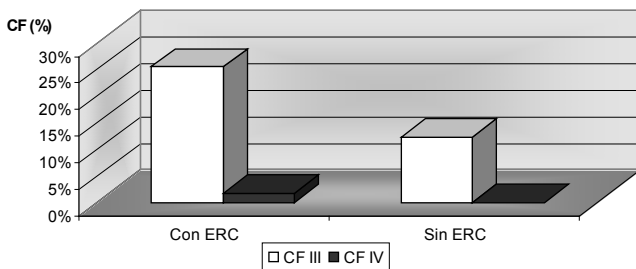
**Fig. 2.** Prevalencia de anemia en pacientes agrupados según la clase funcional (CF) de la disnea de esfuerzo.

**Tabla II. Características basales de los pacientes sin y con IR.**

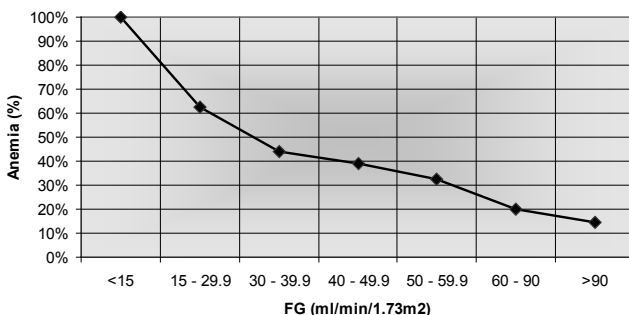
Variable	Sin IR n = 221 (65,2%)	Con IR n = 118 (34,8%)	P
Sexo femenino (%)	29,8	28,9	0,422
Edad (años), Media (DE)	61 (12,2)	65,7 (12)	0,006
Clase funcional III-IV (NYHA) (%)	12,2	27,1	< 0,0001
FG por MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), media (DE)	86 (18)	43 (12)	< 0,0001
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	13,7 (1,5)	12,9 (1,9)	0,0001
Anemia (%)	18,1	42,8	< 0,0001
FEVI (%), media (DE)	36,3 (9,8)	34,8 (10,3)	0,180

**Tabla III. Características basales de los pacientes sin y con SCRA.**

Variable	Sin SCRA n = 289 (85,3%)	Con SCRA n =50 (14,7%)	P
Sexo femenino (%)	30,4	24,0	0,181
Edad (años), Media (DE)	61,8 (12,3)	62,9 (13,9)	0,828
Clase funcional III-IV (NYHA) (%)	11,8	50	< 0,0001
FG por MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), media (DE)	76,7 (23,8)	40,9 (14,1)	< 0,0001
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	13,8 (1,5)	11,3 (1,3)	< 0,0001
FEVI (%), media (DE)	36,3 (9,8)	32,2 (10,1)	0,042



**Fig. 3.** Prevalencia de la clase funcional III-IV (CF) de la disnea en pacientes agrupados de acuerdo a la presencia de insuficiencia renal (IR).



**Fig. 4.** Prevalencia de anemia en pacientes agrupados de acuerdo a los estratos de función renal.

86 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (s = 18). Por otro lado, más de una cuarta parte (27,1%) del grupo con IR se encontraba en CF III-IV de la NYHA, en relación con un 12,2% de los pacientes con función renal normal, diferencia estadísticamente significativa. (Figura 3). De los pacientes con IR, el 42,8% presentaron anemia, en comparación con un 18,1% del grupo con FG > 60 ml/min (p < 0,0001). La prevalencia de la anemia en relación al FG se muestra en la Figura 4, observándose un fuerte aumento de la misma por debajo del umbral de 35 ml/min de FG. (p < 0,001). Se observó una menor FEVI en el grupo de pacientes con ERC en relación a los que no la presentaban, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Siguiendo esta línea se encontró que el 55,6% de los pacientes con anemia tuvo un FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en com-

paración con el 27,3% de los pacientes no anémicos, cálculo estadísticamente significativo (p < 0.0001).

Por otro lado, la Tabla III expone que la prevalencia del SCRA en la población UMIC fue de 14.7% (n = 50). Estos pacientes se asociaron con una CF más avanzada (p < 0.0001) y una menor FEVI (p = 0.042), ambas diferencias estadísticamente significativas.

La media del FG y de la hemoglobina del grupo con SCRA fue de 40.9 ml/min y 11.3 g/dl respectivamente, frente a 76,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y 13,8 g/dl de los individuos sin SCRA.

## DISCUSIÓN

El abordaje del paciente con IC debe abarcar no solo el tratamiento de su cardiopatía de base, sino que se le debe sumar la coexistencia de otras patologías que tienen que ver con el delinear de su pronóstico y tratamiento. Entre ellas se destacan la disfunción renal y la anemia, tan involucradas entre sí que algunos autores han acuñado el termino SCRA. Silverberg define la interacción entre estas 3 patologías como un círculo vicioso en el que cada una de ellas es capaz de producir, deteriorar y ensombrecer el pronóstico de la otra. 15

En nuestro estudio, la prevalencia del síndrome cardiorenal fue semejante a la comunicada en publicaciones internacionales, 1 de cada 3 pacientes con IC asoció IR moderada, severa o falla renal 8,9, 10 Sólo el 22,1% de los pacientes presentó una función renal normal, la mayoría (43,1%) tuvo un FG disminuido, un 33,6% tenía ERC moderada a severa y 4 pacientes (1,2%) estaban en etapa de falla renal recibiendo tratamiento sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

La ERC es una comorbilidad frecuente en pacientes con IC y un factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular. Smith y col. en su metaanálisis publicado en el 2006 donde analizaron un total de 16 estudios de pacientes con IC, demostró que el 29% tenía insuficiencia renal moderada a severa, y más de la mitad algún grado de disfunción renal. La prevalencia fue más baja en pacientes ambulatorios que en los hospitalizados.<sup>(19)</sup> En los estudios SAVE<sup>(20)</sup> y VALIANT<sup>(21)</sup> que incluyeron pacientes con IC post infarto agudo de miocardio, se observó una prevalencia de insuficiencia renal ligeramente superior al 30% en los pacientes ambulatorios. Por otro lado, un estudio realizado por nuestro grupo UMIC en el 2004, mostró un prevalencia de disfunción renal mayor al 50% en pacientes internados con diagnóstico de IC.<sup>(22)</sup>

Los resultados aportados por nuestro estudio, sumado a la evidencia previa, sugieren que hay que evaluar la función renal mediante ecuaciones que calculan el FG a partir de la creatinina sérica y algunas variables demográficas y antropométricas, ya que la creatininemia utilizada como único parámetro, presenta una baja sensibilidad diagnóstica para la detección de IR. 17 Las directrices internacionales recomiendan el uso de la ecuación del estudio MDRD-4-IDMS, la cual presenta una más que aceptable exactitud diagnóstica para filtrados glomerulares entre 15 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En este trabajo, al igual que en otras publicaciones internacionales, la edad media en el grupo de pacientes con IR fue mayor que en los pacientes sin disfunción renal. Esto podría responder al descenso fisiológico del filtrado glomerular dependiente de la edad que se produce a partir de los 30 años. (0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año)<sup>(17)</sup>. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución del sexo femenino en relación a la función renal. Trabajos previos han evidenciado una mayor prevalencia de mujeres en el grupo con IR.<sup>(23)</sup>

La prevalencia de anemia en nuestro trabajo fue similar a la hallada en la literatura internacional entre pacientes ambulatorios con IC (26,5%), siendo más elevada en pacientes con IR (42,8%). Silverberg et al. evidenciaron que la prevalencia de anemia en los pacientes no hospitalizados era menor que en los internados, variando entre 4 y 23%.<sup>(24)</sup> Nuestro grupo UMIC, en el año 2004, en un estudio con pacientes internados por IC realizado en el Hospital de Clínicas, halló una prevalencia de anemia del 42%.<sup>(25)</sup>

Los resultados de este trabajo también mostraron que los pacientes con anemia presentaban más IR que aquellos con niveles normales de hemoglobina, lo que sugiere que la disfunción renal es un factor primario que contribuye en la etiología de la anemia en la IC. Se evidenció también que la prevalencia de la anemia aumentó progresivamente con la caída del filtrado glomerular. Todo esto fue estadísticamente significativo y con valores similares a los internacionales.<sup>(15)</sup>

El SCRA estuvo presente en 1 de cada 7 pacientes de la población estudiada (14,7%), asociándose con menor FEVI y peor CF. Esta prevalencia de casi el 15% fue levemente inferior a la publicada en otros trabajos.<sup>(15)</sup>

Los datos disponibles hasta el momento sugieren que la fuerte asociación entre IC, IR y anemia, es responsable de una acelerada progresión tanto de la enfermedad cardíaca como de la disfunción renal. Se genera un desbalance entre la activación neurohormonal, el estrés oxidativo y los marcadores inflamatorios, que clínicamente se expresa con una agravación de los síntomas, resistencia al tratamiento de la IC y posterior mayor morbimortalidad.<sup>(6,7,9)</sup> Es por esto que la disfunción renal y la anemia deben ser consideradas como un paso crítico de progresión de la enfermedad, más que como comorbilidades asociadas a la IC.

### Limitaciones

La ecuación de MDRD tiende sobrestimar el FG para valores < a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y para valores ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> infraestima el valor real del filtrado.<sup>(17)</sup>

No se realizó screening de patología renal como sedimento urinario, evaluación de estructura y arterias renales por ecografía ni fondo de ojo.

### CONCLUSIONES

Dada la elevada prevalencia de la IR y la anemia en la IC, y su reconocido papel como factores de mal pronóstico, es fundamental realizar una búsqueda y diagnóstico precoz de las mismas en la práctica clínica diaria. La complejidad del manejo de los pacientes con SCRA, hace necesario un enfoque multidisciplinario combinado por médico internista, cardiólogo y nefrólogo, para lograr así el mejor beneficio posible para estos pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guayar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
- 2 Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Clinical outcomes in heart failure from a community hospital-based registry. *Am J Med.* 1999;107:549-55.
- 3 J.Nolan M.D. A historical review of heart failure. *Scot Med J* 1993; 38: 53-57.
- 4 Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:73-81.
- 5 Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in pa-

- tients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation.* 2006;114:1083-7.
- 6 Ronco, Macculough, Anker, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 6: 703-11
- 7 Andrew A. House, Mikko Haapio,, Johan Lassus,, Rinaldo Bellomo and Claudio Ronco. Therapeutic Strategies for Heart Failure in Cardiorenal Syndromes. *American Journal of Kidney Diseases,* 2010; 56: 759-773.
- 8 Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract.* 2008;62:281-6.
- 9 Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol* 2006;26:296-306
- 10 Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
- 11 Urrutia A, Lupón J, González B, Parajón T, Altimir S, Coll R, et al. Prevalencia de la anemia y su correlación con los parámetros clínicos en pacientes de una unidad multidisciplinaria de insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc).* 2004;122:121-5.
- 12 Wexler D, Silverberg D, Sheps D, Blum M, Keren G, Iaina A, et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;96:79-82.
- 13 Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbrich S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure-the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006;38:295-310.
- 14 Van der Meer P, Van Veldhuisen DJ. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure. *Heart* 2009;95:1808-1812.
- 15 Domenico Scrutinio, Andrea Passantino, Daniela Santoro and Raffaella Catanzaro. The Cardiorenal Anaemia Syndrome in Systolic HF. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:61-67.
- 16 Manual práctico para el manejo del paciente con Insuficiencia Cardíaca Crónica por disfunción Sistólica, Segunda edición. Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca, Departamento Clínico de Medicina, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", 2010.
- 17 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:1-266.
- 18 Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).
- 19 Smith G et al. Renal impairment and outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
- 20 Pfeffer M, Braunwald E, Moye L et al. on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
- 21 Pfeffer M, McMurray J, Velazquez et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both *New England Journal of Medicine* 2003; 349:1893-1906
- 22 Ormaechea G, Pintos A, Boggia J. Prevalencia de Insuficiencia Renal en la Insuficiencia Cardíaca. XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna 2005. Libro de Abstracts del XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna; pag. 351 -53.
- 23 CohenN, Ilgiyaev E, Almozino-SarafianD, Alon I, Shteinshneider M, Chachashvily S, et al. Sex-related bedside clinical variables associated with survival of older inpatients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:781-6.

- 24 Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1737-44.
- 25 Ormaechea G, Kescherman F, Arbelo A. Anemia e Insuficiencia Cardíaca. XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna 2005. Libro de Abstracts del XXXIV Congreso Nacional de Medicina Interna; págs. 354 -56.