

¿Síndrome cardiorenal o renocardíaco? Un desafío médico Parte I

Mónica G. Sultán* y José N. L. Osso**

Introducción

No ha sido bien consensuada una definición apropiada del síndrome cardiorenal (SCR). Actualmente, se acepta que sería la presencia de falla cardíaca y renal concomitante, con sobrecarga de volumen y resistencia a las diferentes terapias estándares para esta patología, con mayor exacerbación de los síntomas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), ya sea con función sistólica ventricular izquierda (FSVI) deprimida o no, el tratamiento de la misma, puede provocar deterioro de la función renal (FR), complicando el tratamiento aún más de la IC y empeorando el pronóstico.

La insuficiencia renal (IR), en los pacientes portadores de esta entidad, se ha convertido en un reconocido factor de riesgo independiente para morbimortalidad^{1,2}. Sin embargo, la magnitud precisa de este riesgo no es aún muy clara, salvo algunos datos presentados en las Guías de Práctica Clínica para la Enfermedad Renal Crónica³ donde analizaron eventos cardiovasculares (CV) en una población de 1.120.295 personas de un sistema integrado de un seguro de Salud, quienes establecieron el riesgo de muerte y eventos CV en personas con filtrado glomerular (FG) menor de 60 ml/minuto (la tasa de mortalidad para un *clearance* entre 45 a 59 ml/minuto fue del 17% y para filtrados menores de 15ml/minuto fue de 600%; la tasa de eventos CV para el grupo de 45-59 ml/minuto fue de 43% y en el de menos de 15 ml/minuto del 343%).

De este trabajo no se puede extrapolar pacientes con IC pura, ya que se trata de una población donde están incluidos todo tipo de eventos CV.

Sí está claro, que tanto la IC como la enfermedad renal, pueden tener un común estado original de enfermedad, ejemplo: diabetes, hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, dislipidemia, aterosclerosis, edad avanzada, que ocasionarían

igual daño macro y microvascular en ambos órganos y que comparten mecanismos fisiopatológicos semejantes siendo algunos de ellos, igualmente deletéreos.

En la mayoría de los estudios clínicos, los pacientes con SCR, fueron sistemáticamente excluidos de los mismos (creatininemia > 2,3 mg%), motivo por el cual, la farmacoterapia óptima en estos pacientes permanece pobremente definida, especialmente en la IR severa⁴.

El propósito de este análisis, es actualizar los datos obtenidos hasta la fecha sobre la prevalencia, fisiopatología, factores de riesgo del SCR.

Prevalencia

Debido al mejor tratamiento de los pacientes con IC, con significativa mejoría de la sobrevida, permite evaluar los efectos a largo plazo de la disfunción cardíaca prolongada así como también de la progresión de la enfermedad renal. Aproximadamente un tercio a la mitad de los pacientes con IC desarrollan IR¹ definida por la *National Kidney Foundation*³, con una tasa de FG < de 60ml/minuto/1,73 m².

En una revisión y meta-análisis de Smith y col.¹², se analizaron un total de 16 estudios clínicos serios retrospectivos, con la inclusión de 80.098 pacientes portadores de IC, luego de un *screening* de 1.309 estudios potencialmente relevantes. Los pacientes fueron derivados de estudios clínicos randomizados, cohortes hospitalarios y pacientes ambulatorios con IC. El seguimiento fue de 6 meses hasta 5 años aproximadamente, con una edad media de 74 años, con fracción de eyección < del 40%. De 12 estudios reportados, demostraron que el 29% de todos los pacientes tenían IR moderada a severa, y más de la mitad algún grado de IR. La prevalencia fue más baja en pacientes ambulatorios que en los hospitalizados. En 11 estudios reportados para todas las causas de mortalidad, con un seguimiento de 1 a 11,7 años, el 26% de los pacientes que no tuvieron IR murió, 42% con algún grado de deterioro renal y 51% con moderado a severa disfunción.

En el estudio *Framingham (Kidney Int 1999;56: 2214-9)*, la creatininemia de 1,5 a 3 mg% se asociaba a un significativo riesgo de muerte para todo tipo de causas en hombres, pero no en mujeres, y no se asociaba a riesgo de muerte CV en ninguno de los 2 sexos.

* Médica de planta. Servicio de Cardiología.

Htal. Central de San Isidro. Bs. As.

Médica cardióloga. Consultorios externos de Cardiología.

FLENI. Ciudad. Bs. As.

**Coordinador Médico. Centro Nefrológico Zárate-Campana.

Bs. As. República Argentina.

Correspondencia: Dr. José N. L. Osso

losso@s5.coopenet.com.ar

Trabajo recibido: 2/8/2006 Trabajo aprobado: 10/9/2006

Ya en 2002, los resultados del estudio NANHES II (*JASN*; 13:745-713) habían demostrado que un FG < a 70 ml/min se asociaba con un 68% de mortalidad para todo tipo de causas y un 51% de riesgo de muerte por causa CV en comparación con personas con FG de 90 ml/min.

En 2003, en el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (*JACC* 2003; 41:47-55), un FG entre 15 y 59 ml/min se asociaba con un riesgo de enfermedad CV del 38%, comparado con pacientes con FG > a 90 ml/min.

En conclusión, la mayoría de los pacientes con IC en estos estudios tenían algún grado de deterioro de la FR, y estos pacientes representaron un grupo de alto riesgo, con un incremento del riesgo de mortalidad relativa en aproximadamente el 50%, comparado con pacientes con FR normal. En pacientes con moderada a severa IR, el riesgo de mortalidad relativa se incrementó a un porcentaje > al 100% y la tasa de mortalidad absoluta fue tan alta como el 51% a los 5 años de seguimiento.

Fisiopatología

El síntoma más común de cardiopatía en pacientes con insuficiencia renal crónica, es el edema pulmonar, también puede manifestarse durante una prueba funcional con severa intolerancia al ejercicio o durante la diálisis, con la presencia de hipotensión súbita intradiálisis.

Estas manifestaciones clínicas pueden resultar por una disfunción sistólica, diastólica o ambas.

El ecocardiograma nos revela la presencia de cámaras de tamaño normal con HVI concéntrica y alteraciones en su llenado por sobrecarga de presión (HTA, aterosclerosis, diabetes, enfermedad aórtica) o cámaras de tamaño aumentado con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) excéntrica y trastornos de la motilidad parietal que resultan de la sobrecarga de volumen (retención de sodio y agua, anemia, hipoalbuminemia). La prevalencia del comienzo de la insuficiencia CV, antes de la iniciación de la diálisis, es inversamente proporcional al nivel de deterioro de la FR: anemia, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia arterial coronaria, aterosclerótica o no, causada por enfermedad de pequeños vasos⁵.

Por otra parte, la arterioesclerosis altera la estructura arterial, causando remodelado vascular intramural con la hipertrofia de la media y fibrosis subintimal con disminución significativa de la *compliance* arterial, con el consecuente impacto en el VI, isquemia subendocárdica y aumento de la resistencia vascular sistémica, alterando sus condiciones de pre y postcarga. Debemos recordar que el envejecimiento y la esclerosis renal condicionan la pérdida de nefrones funcionantes y además disminución de la respuesta vasodilatadora, manteniendo la vasoconstricción.

La enfermedad CV es una causa mayor de IR, e inversamente la IR por sí misma contribuye a empeorar la patología cardíaca por varios caminos, la prevalencia de la HVI se incrementa en el 75% de los pacientes con IR progresiva⁶.

En estados urémicos, la HVI está caracterizada por la pérdida de miocardiocitos con fibrosis intersticial difusa e hi-

peretrofia de los remanentes de miocitos y enfermedad microvascular⁷, progresiva disminución de la capacidad contráctil y *compliance*. Llamativamente, la IR progresiva no tuvo correlación con la fracción de eyección (FEy) en algunos estudios^{8,9}.

Estos hallazgos nos llevarían a interpretar que una FEy disminuida contribuiría a hipoperfusión renal y subsecuente exacerbación de la disfunción renal; así mismo, el grado de diuresis y el cambio en el peso corporal, no se correlacionaron con desarrollo de mayor empeoramiento de la FR entre los pacientes hospitalizados por IC⁹. Esto sugiere que la patofisiología de la FR es más compleja, y que no sólo se limita a un reducido volumen sistólico. A su vez, la IC activaría el sistema neurohormonal y celular, sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), que inicialmente ayudaría a mantener la presión sistémica y perfusión de órganos vitales, que a largo plazo se convertiría en un sistema maladaptativo con retención crítica de sodio y agua. Un riñón normal continúa reteniendo sodio y agua a pesar de la expansión del volumen extracelular en la IC, lo cual implicaría que esto podría responder a una "señal" inadecuada del sistema circulatorio. Esto sugiere que algún sensor del árbol vascular es *underfilled* o infrallenado, detectando caída del volumen, sin percibir, erróneamente, el elevado volumen circulante, activando barorreceptores en el VI, arco aórtico, seno carotídeo y arteriola renal aferente con mayor respuesta neurohumoral. Factores vasculares también entran en este sistema complejo, tal como el óxido nítrico (ON), prostaglandinas, péptidos natriuréticos y endotelina, que intervienen en la perfusión renal, independientemente de la hemodinamia cardíaca⁸.

Si el índice cardíaco y la presión arterial media caen, también lo hace el flujo renal, con estimulación del SNS, activación del SRAA, liberación de vasopresina, reducción del ON del endotelio, disminución de la tasa de FG y poniéndose en marcha la activación de mediadores inflamatorios manifestándose como elevaciones de la PCR y reactantes en fase aguda, que se cree que jugarían un rol crucial en la fisiopatología de la aterosclerosis, así como también de citokinas y factor de crecimiento, que pueden provocar enfermedad glomerular y/o intersticial. Estos, se detectaron en niveles elevados en el estadio final de la insuficiencia renal¹⁰ y afectarían de igual manera al sistema cardio-circulatorio. Esto no explicaría, que muchos de los pacientes admitidos con IC, no tienen disminución del índice cardíaco, ni vasodilatación, y sin embargo presentan perfusión renal disminuida. Recientemente, se ha demostrado que la presión venosa elevada, puede contribuir, en forma independiente, reduciendo la perfusión renal con la consecuente mayor retención de sodio y agua interviniendo en este mecanismo, múltiples estímulos que provocarían también retención hidrosalina.

Actualmente, para la detección precoz de descompensación cardíaca y renal, se dosan biomarcadores que incluyen los ya conocidos BNP, troponina T, elevados por el *distress* cardíaco y cystatin C para el *distress* renal. Cystatin C es un nuevo marcador del FG. Es libremente filtrado por la mem-

brana glomerular y luego metabolizado por el riñón. Su elevación en suero, demostró ser un predictor independiente de eventos cardíacos en pacientes con IC¹¹. El *Cardiovascular Heart Study*, demostró que el cystatin C, es superior a la creatinina, como predictor de mortalidad en pacientes ancianos con IC¹².

El riñón, el corazón, el SNS; el SRAA, el endotelio, el sistema inmune y los marcadores inflamatorios interactúan en un intrincado *feedback*. A menudo, un desbalance en este sistema complejo causa deterioro tanto de la función cardíaca como renal.

Se debe tener en cuenta que todos estos mecanismos son adaptativos para defender al organismo de la depleción hidrosalina. La sobreestimulación de estos mecanismos de retención de volumen anula una propiedad fundamental: la flexibilidad en el manejo de líquidos y electrolitos, implicando la retención obligatoria de un porcentaje anormalmente alto de la ingesta hidrosalina, haciendo inevitables los edemas, si ésta no se controla. El aumento de la postcarga generada por activación de los sistemas presores incrementa el trabajo cardíaco, con la consiguiente aceleración de la disfunción celular miocárdica. El fallo renal dificulta la eliminación de líquidos en presencia de un corazón disfuncionante cerrándose así el círculo patogénico.

Es por ello que estos pacientes viven gracias a un estado homeostático de escaso margen, tendiendo a preservar la función general del organismo aun en anasarca. En el Cuadro 1 se presentan los efectos progresivos de los diferentes grados de activación del SRAA, tanto a nivel renal como cardíaco. Y en el Cuadro 2, los marcadores clínicos y de laboratorio simples que predicen el riesgo de falla renal en pacientes con IC.

Factores de riesgo

Además de los conocidos y suficientemente estudiados factores de riesgo tradicionales (HTA, consumo de tabaco, obesidad: IMC > 30, inactividad física, dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad renal: microalbuminuria o *clearance* de creatinina estimado <60 ml/minuto, edad > 55 años en varones y de 65 en mujeres, historia familiar de enfermedad CV prematura. *Fuente: VIII Informe del JNC*) debemos destacar el riesgo aumentado en estos pacientes, por los fac-

Cuadro 2. Datos en los pacientes con insuficiencia cardíaca que indican un mayor riesgo de fracaso renal

1. Eliminaciones bajas de sodio a pesar de dosis altas de diuréticos y sus combinaciones.
2. Aumento de la relación urea/creatinina y del ácido úrico: el fallo prerrenal es un dato de alarma en la IC
3. Presión arterial media < 80 mmHg; este hallazgo, así como el fallo prerrenal aumenta la dependencia del SRAA para el mantenimiento del FG y dificulta el uso de ECA
4. Hiponatremia: indica adectación neurohormonal compensadora máima. En la práctica, es tal vez el marcador más inmediato y visible de la presencia de riesgo aumentado de fallo renal.
5. En las circunstancias anteriores, el papel de las prostaglandinas en el mantenimiento de la función renal es crucial. Los individuos con aumento de la creatinina y, sobre todo, con hiponatremia son extraordinariamente sensibles a los efectos renales de los AINE cuyo uso en este contexto puede ser perjudicial
6. Otros: contraste angiográfico, ancianos, estados de depleción hidrosalina, cirugía mayor.

IC: Insuficiencia cardíaca; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I; FG: filtrado glomerular.

tores de riesgo no tradicionales o inherentes específicamente al estado urémico o de IRC según los diferentes estadios (Cuadro 3).

Y lo primero que debemos tener en cuenta es que el *clearance* de creatinina a pesar de ser un evaluador incorrecto de la FR es el más difundido y utilizados; sin embargo, actualmente se sabe que las mediciones del FG más precisas se obtienen con cystatin C, aún no difundido en la actividad asistencial. Para ello se puede recurrir a la fórmula de Cockcroft y Gault que permite calcular dicho índice de FG con una simple creatinemia y corregir por sexo, peso y edad. Para quienes dispongan de alguna herramienta electrónica es aun más real calcularlo con la fórmula implementada por el MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)¹³.

Así es como existe una gran población de pacientes que son portadores de IRC que desconocen su condición y que lamentablemente no son detectados por los agentes de salud. Si tenemos en cuenta que las alteraciones que comienzan a presentarse por debajo de 60 ml/min de *clearance* de creatinina veremos que tenemos 2 factores de riesgo que deben

Cuadro 1 Efectos progresivos de diferentes grados de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Efecto	Consecuencia funcional
Aumento de la reabsorción tubular proximal (ANG-II 10 ⁻¹³ M)	Conservación de volumen
Constricción arteriolar eferente (ANG-II 10 ⁻¹² M)	Mantenimiento del FG aun con depleción de volumen
Aumento de la sensibilidad TGF	Mantenimiento del equilibrio FG/reabsorción tubular
Constricción arteriolar aferente (ANG-II 10 ⁻¹⁰ M)	Evita el aumento excesivo del FG
Acción en el SNC (ANG-II 10 ⁻¹⁰ M)	Cese de la diuresis
Vasoconstricción sistémica (ANG-II 10 ⁻¹⁰ M)	Aumento de la sed
Aumento de la contractilidad miocárdica (ANG-II 10 ⁻¹⁰ M)	Mantenimiento de la PA y perfusión órganos
	Mantenimiento de la PA y perfusión órganos

ANG-II: angiotensina II; FG: filtrado glomerular; PA presión arterial; SNC: sistema nervioso central; TGF: retroalimentación tubuloglomerular (*tubuloglomerular feedback*).

Cuadro 3. Estadios de la insuficiencia renal crónica y sus alteraciones

ESTADIO	Grado de reducción del FG	FG (ml/min)	% de población general USA	Alteración/conducta
1	Lesión renal con FG normal	90 ó más + proteinuria o microalbuminuria	*3,3%	Probable progresión Seguimiento periódico
2	Reducción leve	89-60	*3%	Comienza elevación parathormona (PTH)
3	Reducción moderada	59-30	*4,3%	Disminuye absorción de calcio-Disminuye actividad lipoproteica-Desnutrición-Comienza anemia-Inicio HVI
4	Reducción severa	29-15	*0,2%	Comienzan a elevarse TGL- Hiperfosfatemia-Acidosis metabólica- Hiperkalemia
5	Enfermedad renal terminal	< 15	*0,2%	Comienza síndrome urémico

Adaptado de American Journal Kidney Diseases 2002;39 Suppl 1.

ser controlados para evitar el mayor riesgo CV: la anemia y las alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

Anemia

Ya en 1993, Anand¹⁷ advierte sobre este círculo vicioso de anemia, IC e IR (Fig. 1).

En el año 2000, Silverberg¹⁸ presenta la relación entre estas 3 entidades (Fig. 2) por primera vez.

También, demuestra que a medida que la hemoglobina disminuye, la IC presenta grados más avanzados con deterioro progresivo y consecuente de la FR (Fig. 3).

En 2002, Gilbertson^{19,20} (grupo de Collins) mostraba que la probabilidad de muerte por IC era del 26%, por IRC del 16% y por anemia del 16%. Pero si el paciente presentaba

las 3 condiciones era del 46% contra el 8% de personas que no presentaban ninguna de las 3 condiciones. Con estos mismos datos, se estudió a cuantos pacientes requirieron un plan de diálisis crónica. Los resultados de mortalidad presentados fueron: el 0,1% para los pacientes que no presentaban ninguna de las 3 condiciones, el 0,2% para los anémicos puros, el 0,2% para los insuficientes cardíacos puros y el 5,9% para los que presentaban las 3 condiciones (Fig. 4). Lo que nos lleva a concluir que cuando un paciente presenta estas 3 condiciones, tiene 6 veces más probabilidades de morir a los 2 años y 59 veces más probabilidad de necesitar diálisis.

El estudio canadiense de Foley y col.⁶ (Fig. 5) demuestra que el 25% de los pacientes con clearance > a 50 ml/min tenían anemia (Hb < 12 g% en varones y <11 en mujeres),

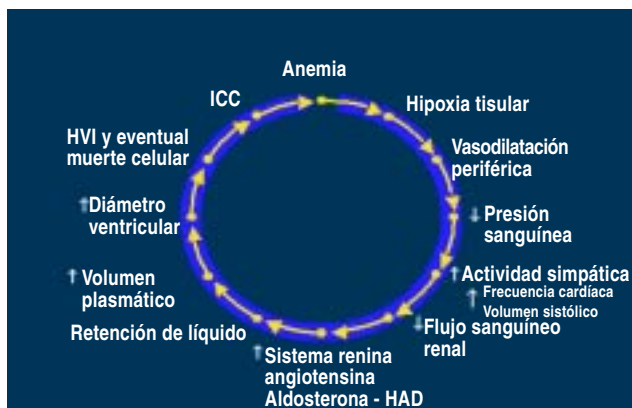


Figura 1. Enfermedad cardiovascular y anemia. Adaptado de Anand y col.¹⁷

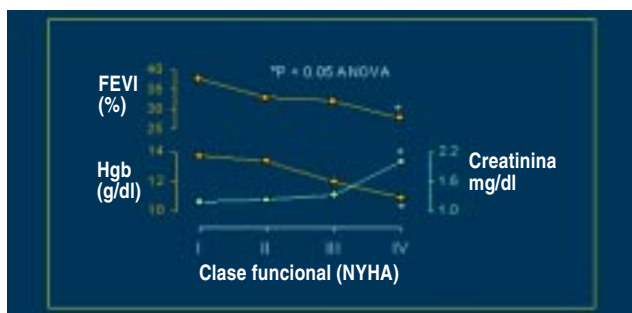


Figura 2. Relación entre la severidad de la anemia, de la insuficiencia renal crónica y de la insuficiencia cardíaca crónica: análisis retrospectivo de 142 pacientes con ICC. Adaptado de Silverberg y col.¹⁸

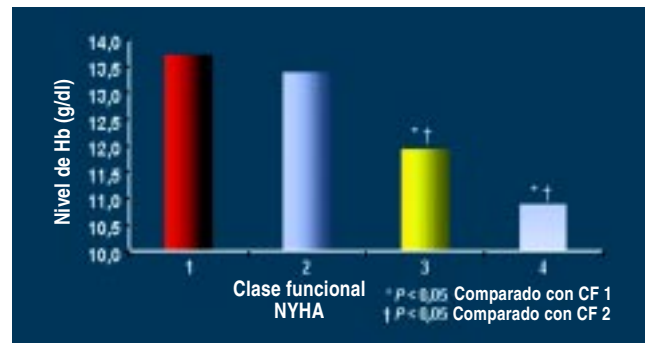


Figura 3. Disminución de los niveles de hemoglobina como resultado de una insuficiencia cardíaca más severa. Adaptado de Silverberg y col.¹⁸

	Muerte %	IRCT %
Control	8,0	0,1
Anemia	16,6	0,2
ICC	26,1	0,2
Anemia e ICC	34,6	0,3
IRC	16,4	2,6
Anemia e IRC	27,3	5,4
ICC y ERC	38,4	3,4
ICC + IRC + Anemia	45,6	5,9

Figura 4. Probabilidad de muerte y enfermedad renal en etapa terminal (IRCT: insuficiencia renal crónica terminal) en 1,1 millones de pacientes del MEDICARE (USA) en 2 años.

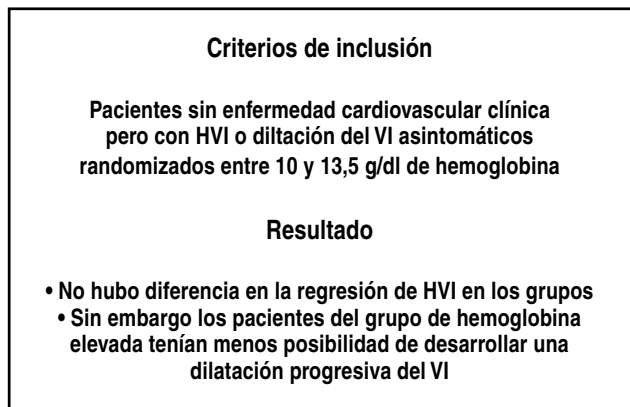


Figura 5. Estudio canadiense de normalización de la hemoglobina.

cuando tenían un clearance de 15 a 29 ml/min el porcentaje anemia era de 44%, y cuando el clearance bajaba de 15 ml/min, la anemia llegaba al 90%. Si tenemos en cuenta estos datos, tendremos una idea del impacto que genera esta situación sobre el aparato CV, especialmente por el empeoramiento de la insuficiencia e isquemia miocárdica. En el mismo trabajo, se demuestra que los pacientes con mayor porcentaje de hemoglobina tenían menor progresión de dilatación del VI.

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico

Es sabido que la parathormona (PTH) actúa como una toxina urémica y tiene consecuencias a largo plazo, tanto sobre el sistema esquelético como el no esquelético, incluyendo en este último severa calcificación de válvulas cardíacas y de arterias, alteración en la estructura y función CV, del sistema inmune y de la anemia secundaria¹⁴. La PTH ejerce un efecto favorecedor de la fibrosis sobre el corazón y la pared del vaso y favorece de una manera directa la fibrosis cardíaca y la hipertrofia de la pared arterial¹⁵. Una prueba de ello es la mejoría de la disfunción VI en pacientes hemodializados a quienes se le realiza paratiroidectomía.

Un reporte reciente¹⁶ presenta 9 pacientes con IC congestiva descompensada con FEy < de 35%, clearance > de 60 ml/minuto, fósforo, calcio y magnesio normales, que presentaron aumento de PTH, haciendo sospechar que esta hormona puede contribuir al complejo sistema neurohormonal, empeorando aun más la disfunción del VI.

Toda esta información nos debe hacer pensar que este tipo de pacientes son de difícil manejo sin la colaboración de varias

especialidades y de todos los sistemas de salud a fin de disminuir la morbimortalidad de estos pacientes tan complejos.

Bibliografía recomendada

1. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Am Intern Med* 2003; 138: 917-24.
2. Ezekowitz J., Mc Alister FA et al. The association among renal insufficiency, Pharmacotherapy, and outcomes in 6427 patients with heart failure and coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
3. Kidney Disease Outcome Quality Initiative K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease, evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl): S1-S246.
4. Masoudi FA, Rathore SS, Wang Y et al. National patterns of use an effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 724-31.
5. Foley RN, Parfrey PS et al. Long term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720-5.
6. Foley RN, Parfrey PS et al. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-23.
7. Tyralla K et al. Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif* 2002; 20: 462-465.
8. Forman DE, Bulter J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *JACC* 2004; 43: 62-67.
9. Forman DE, Bulter J et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients: *Am Heart J* 2004; 147:331-338.
10. Arici M, Walls J. End stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001; 59: 407-410.
11. Arimoto T, Takeishi Y et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 595-601.
12. Smith G et al. Renal impairment and outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
13. Caravaca F, Arrobas M, Luna E, Naranjo M y col. Diferencias entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación MDRD y la media del aclaramiento de creatinina y urea en pacientes no seleccionados con insuficiencia renal terminal. *Nefrología* 2002; (22) 5: 432-437.
14. Horl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19: 5:2-8.
15. Amann K, Ritz E, Wiest G et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814-1819.
16. Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, Flax SD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. *Am J Med Sci* 2006;331:30-34.
17. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA et al. ... Renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Brit Heart J* 1993;70:357-362.
18. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, 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, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 35: 1737-1744, 2000
19. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ, Foley RN. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *J Card Fail.* 2005 Mar;11(2):99-105.
20. Gilbertson DT et al. The importance of anemia in chronic kidney disease. *JASN* 2002, 13 Suppl Abstract SA 848.