



## El síndrome cardiorenal en insuficiencia cardíaca: Un paradigma en evolución

Shilpa Kshatriya, Hani Kozman, Danish Siddiqui, Luna Bhatta, Kan Liu, Ali Salah, Timothy Ford,  
Robert Michiel, Robert Carhart, Daniel Villarreal

Departamento de Medicina Interna y División de Cardiología, SUNY Upstate  
Medical University y Veterans Affairs Medical Center, Syracuse, New York.

Recibido el 13 de junio 2011 / Aceptado el 23 de junio 2011

Rev Chil Cardiol 2011; 31: 160 - 167

### The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm

**Background:** Heart failure constitutes a significant source of morbidity and mortality in the United States and its incidence and prevalence continue to grow, increasing its burden on the health care system. Renal dysfunction in patients with heart failure is common and has been associated

with adverse clinical outcomes. This interaction, termed the cardiorenal syndrome, is a complex phenomenon characterized by a pathophysiological disequilibrium between the heart and the kidney, in which malfunction of one organ subsequently promotes the

impairment of the other.

Multiple neuro-humoral mechanisms are involved in this cardiorenal interaction, including the deficiency of and/or resistance to compensatory natriuretic peptides, leading to sodium retention, volume overload and organ remodeling. Management of patients with the cardiorenal syndrome can be challenging and should be individualized. Emerging therapies must address the function of both organs in order to secure better clinical outcomes. To this end, a multidisciplinary approach is recommended to achieve optimal results.

---

**Correspondencia:**

Daniel Villarreal, MD, FACC, FAHA, FACC

Division of Cardiology

SUNY Upstate Medical University

750 East Adams Street,

Syracuse, NY, 13210, USA

Teléfono: (315)-464-9578

Fax : (315)- 464-9571

E-mail: villarrd@upstate.edu



## Introducción

Aproximadamente 6 millones de Norteamericanos padece de insuficiencia cardíaca y más de 600.000 nuevos casos se diagnostican cada año en EE.UU. Su incidencia se aproxima a 10% en los mayores de 65 años y da cuenta de más de 1 millón de hospitalizaciones y 3 millones de consultas médicas por año<sup>1</sup>. Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca presentan 6 a 9 veces más muerte súbita que la población general. Uno de cada 8 fallecidos tiene mencionado el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en su certificado de defunción y su número supera los 300 mil al año<sup>1</sup>. Los costos directos e indirectos de esta epidemia de insuficiencia cardíaca en los EE.UU., para el año 2009, fueron entre \$35 a \$40 billones de dólares y se anticipa que esta cifra seguirá en aumento durante la próxima década<sup>1</sup>. Las estadísticas mundiales son similares, con una estimación de 5,7 millones de personas diagnosticadas con insuficiencia cardíaca cada año<sup>2</sup>. La prevalencia promedio de insuficiencia cardíaca en el mundo es de 2 a 2,5% y supera el 10% en octogenarios<sup>3</sup>.

La interacción cardiorenal en insuficiencia cardíaca

Ha sido bien establecido que los pacientes con insuficiencia cardíaca asociada con deterioro de la función renal tienen peor pronóstico<sup>4</sup>. Estos pacientes representan un grupo con mayor riesgo potencial que requieren un seguimiento más cercano e intervenciones terapéuticas más focalizadas. Adicionalmente, las medidas terapéuticas que han probado ser beneficiosas en el manejo y pronóstico de la insuficiencia cardíaca, frecuentemente son subutilizadas en este sub grupo de pacientes, los que a menudo son excluidos de los ensayos clínicos. La magnitud del problema ha sido recientemente demostrada en una investigación multicéntrica, que incluye a diversos grupos de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, en quienes el deterioro de la función renal, definida como un incremento de la creatinina plasmática  $>0,3\text{mg/dl}$ , ocurrió en 27% de 1.004 pacientes en los primeros 3 días<sup>5</sup>. Adicionalmente, un estudio de beneficiarios de Medicare con insuficiencia cardíaca, demostró que el compromiso de la función renal

se asoció con estadías más prolongadas, mayores costos de hospitalización y mayores probabilidades de reintegro<sup>6</sup>.

La magnitud de la desregulación cardiorenal en insuficiencia cardíaca fue recientemente re-examinada en un meta-análisis por Smith et al<sup>7</sup>. En 16 estudios de gran calidad, realizado en 80.098 pacientes con insuficiencia cardíaca, se demostró una prevalencia de un 63% de insuficiencia renal de cualquier grado. El punto final primario fue la mortalidad por cualquier causa, la que estaba significativamente aumentada en presencia de mayor compromiso renal. El punto final secundario, muerte u hospitalización por falla cardíaca, también fue mayor en estos pacientes<sup>7</sup>. En los pacientes asintomáticos (NYHA CF I-II) también se observó un incremento significativo de la mortalidad, cuando existía falla renal moderada o severa y en los pacientes sintomáticos (NYHA CF III-IV) se observó mayor riesgo de mortalidad a cualquier nivel de compromiso de la función renal<sup>7</sup>. Lo anterior establece claramente que la disminución de la función renal se acompaña de mayor mortalidad cardiovascular y complica la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca, poniendo de relieve la importancia de la interacción cardiorenal durante la evolución natural de los pacientes con disfunción cardíaca

### El síndrome cardiorenal

#### Definición

Debido a su complejidad, el síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardíaca ha sido descrito de variadas maneras, incluyendo la presencia de insuficiencia renal, resistencia a los diuréticos o dificultad para manejar las cargas de sodio. Sin embargo, una caracterización más amplia de este síndrome implica el desequilibrio fisiopatológico entre el riñón y el corazón, en el cual la disfunción de uno promueve la disfunción del otro. Este concepto se aplica tanto para la disfunción cardíaca sistólica como la diastólica<sup>8</sup>. Los factores de riesgo para este fenómeno incluyen la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal crónica<sup>5</sup>.



### Fisiopatología

La característica principal de este síndrome es una disminución de la función cardíaca seguida de una disminución de la perfusión y la función renal. Al contrario, *Sensu*, también se ha comenzado a reconocer que la falla renal primaria puede contribuir a una disfunción cardíaca progresiva<sup>9</sup>. Basado en estas consideraciones, Ronco et al., han sugerido una clasificación del síndrome cardiorenal en 5 tipos, en los que se reconoce mecanismos fisiopatológicos potencialmente diferentes<sup>9</sup>.

Tipo 1- Insuficiencia cardíaca aguda que lleva a insuficiencia renal aguda

Tipo 2- Insuficiencia cardíaca crónica que causa insuficiencia renal crónica

Tipo 3- Falla renal aguda primaria que lleva a una disfunción cardíaca aguda

Tipo 4- Insuficiencia renal crónica que promueva insuficiencia cardíaca crónica

Tipo 5- Falla cardíaca y renal combinada secundaria a una enfermedad sistémica aguda o crónica

Como se sugiere en esta clasificación, la disfunción cardiorenal es habitualmente secundaria a múltiples factores que actúan simultáneamente. Estos incluyen las alteraciones hemodinámicas que se acompañan de elevación de las presiones de llenado del corazón y congestión venosa renal<sup>10,11</sup>, lo que produce una disminución de la gradiente de presión arteriovenosa del riñón, así como una disminución de la presión arterial media y de la presión de perfusión renal, todo lo cual tiende a reducir la filtración glomerular. Concomitantemente se presenta la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema simpático, aumentando la liberación de hormona antidiurética, de endotelina, de citokinas y varios otros mediadores inflamatorios y vasoactivos, lo que se acompaña de una importante retención de sodio y agua, sobrecarga de volumen y remodelamiento cardiovascular y renal adverso. Bajo estas circunstancias, otro importante mecanismo que contribuye a la disfunción cardiorenal en la insuficiencia cardíaca es el déficit de producción compensatoria de péptidos natriuréticos y/o resistencia de su efecto sobre el riñón.<sup>12,13</sup>

### Mecanismos cardiorenales compensatorios en insuficiencia cardíaca

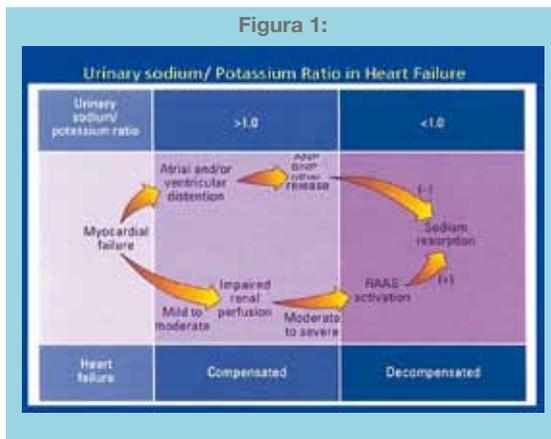
#### *Péptidos Cardíacos Natriuréticos*

Los péptidos natriuréticos circulantes, incluidos el péptido natriurético auricular (ANP, por su sigla en inglés) y el péptido natriurético cerebral, (BNP, por su sigla en inglés) mejoran la natriuresis y la diuresis, promueven la vasodilatación y pueden atenuar el sistema RAA<sup>14,15</sup>. Estos péptidos son secretados por las aurículas y los ventrículos en respuesta al aumento de la presión intracavitaria y la distensión de las paredes. Como se puede ver en la Figura 1, en la etapa inicial de la disfunción cardíaca, con moderado compromiso de la presión de perfusión renal, la activación y los efectos renales de estos péptidos puede ayudar a mantener el balance de sodio y agua, colaborando a mantener la insuficiencia cardíaca en fase compensada<sup>16</sup>. En este sentido, información reciente indica que los péptidos natriuréticos pueden inhibir la reabsorción de agua y sodio por el intestino en la insuficiencia cardíaca, transformándose en un mecanismo compensatorio adicional que contribuye a restablecer la homeostasis hidroelectrolítica<sup>17</sup>.

Sin embargo, al progresar el deterioro de la función cardíaca y haber mayor compromiso de la presión de perfusión renal, los efectos benéficos de los péptidos natriuréticos se atenúan o desaparecen, lo que resulta en una mayor retención de sodio y aumento de la volemia, lo que lleva a un estado de insuficiencia cardíaca descompensada. Los mecanismos que contribuyen a este fenómeno incluyen una disminución relativa de la secreción dichos péptidos natriuréticos<sup>12,13</sup>, una mayor resistencia renal a su efecto, secundaria a la gran hiperactividad del SRAA y del sistema simpático, al efecto aumentado de la Endopeptidasa Neutra EC<sup>3,4,24,11</sup>, que degrada estos péptidos<sup>18</sup>, a la modulación negativa de los receptores NPR-A y la disminución de la presión de perfusión y del flujo arterial renal. En este sentido, dada su relevancia clínica, es importante hacer notar que el bloqueo efectivo del SRAA puede restablecer el efecto de los péptidos natriuréticos, como lo sugieren estudios en modelos animales de insuficiencia cardíaca, en los cuales la inhibición de la enzima de conversión de angiotensina con Captopril, mejora la natriuresis y la diuresis inducida por la infusión de ANP exógeno<sup>19</sup> ( figura 2).



Figura 1:



En la insuficiencia cardíaca inicial compensada, los péptidos natriuréticos ayudan a mantener el equilibrio sodio/agua, efecto que es atenuado por la importante activación del SRAA, que se observa en estados más avanzados de disfunción cardíaca.

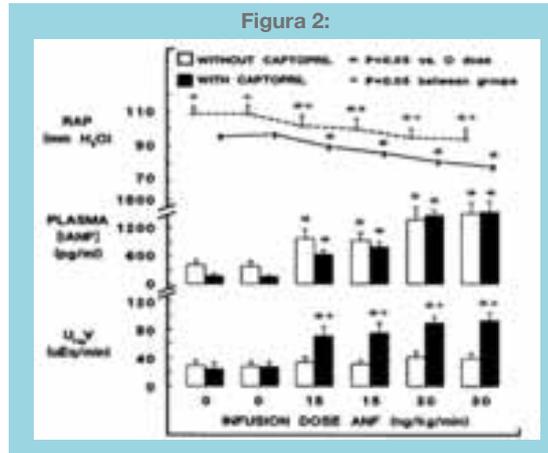
ANP: atrial natriuretic peptide; BNP: brain-type natriuretic peptide; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system.

Reproducido con permiso de Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J of Cardiol* 1993;71:3A-11A.

### Marcadores de Injurias Tubular

Dado que el compromiso de la función renal anticipa un pronóstico adverso en los pacientes con insuficiencia cardíaca, los biomarcadores urinarios ofrecen un método rápido y no invasivo para estimar la injuria renal progresiva. La creatinina plasmática es un marcador no confiable, dado su falta de especificidad de daño tubular, así como sus variaciones por edad, sexo, masa corporal y estado nutricional. El rol de biomarcadores urinarios, tales como lipocalina neutrófila asociada a gelatinasa (NGAL), molécula de injuria renal 1 (KIM-1), N-acetyl-D-glucosaminidasa, interleukina-18 y cistatina C, están siendo investigadas en cuanto sus perspectivas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas<sup>20</sup>. El aumento de los niveles de NGAL es demostrativo de daño renal agudo, 24 a 72 horas antes de que se produzca elevaciones significativas de la creatinina y se las considera de valor pronóstico en la supervivencia de estos pacientes. En un reciente meta-análisis el incremento de NGAL identificó un 40% más de casos de insuficiencia cardíaca asociada con daño renal y se asoció con estadías hospitalarias más prolongadas, necesidad de terapias de reemplazo renal y mayor mortalidad, comparado con sujetos controles<sup>21</sup>.

Figura 2:



En un modelo experimental de insuficiencia cardíaca de perros con fistula arteriovenosa, se observa que la falta de respuesta al ANP sintético, fue revertida con uso crónica de IECA.

RAP, presión de aurícula derecha; ANF, factor natriurético auricular; UNaV, excreción urinaria de sodio.

Reproducido con permiso de Villarreal D, Freeman RH, and Johnson RA. Captopril enhances renal responsiveness to ANF in dogs with compensated high-output failure. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 1992; 262: R509-R516

### Aproximación terapéutica al síndrome cardiorenal en insuficiencia cardíaca

Se han sugerido numerosas pautas para el manejo óptimo del síndrome cardiorenal<sup>22</sup>. Debe reconocerse que estos pacientes tienen mal pronóstico y que es imperativo un cuidadoso monitoreo cardíaco, hemodinámico y renal. Con este propósito, se recomiendan las siguientes medidas:

1. Optimización del tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca
2. Determinación del equilibrio hidrosalino y búsqueda de la euvolemia, así como de una hemodinamia sistémica y renal adecuada
3. Los medicamentos vasoactivos deben ser ajustados a la perfusión renal
4. Debe corregirse la anemia
5. Debe considerarse el uso de inótrópos y vasopresores por períodos cortos
6. En algunos pacientes puede ser necesario el uso de catéteres en arteria pulmonar para monitorear la hemodinámica y el balance hídrico.
7. Debe evitarse el uso de antiinflamatorios no esteroideos



8. Puede utilizarse ultrafiltración en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria
9. Debe considerarse el trasplante cardíaco o renal o el uso de asistencia ventricular en los casos que no respondan al tratamiento, y ameriten estas conductas excepcionales.

### **El concepto de resistencia diurética**

Un importante mecanismo que participa en la falta de respuesta terapéutica en los pacientes con disfunción cardiorenal, es la resistencia a los diuréticos, fenómeno de ocurrencia común, que ha sido definida como persistencia de congestión pulmonar, a pesar del uso de altas dosis de furosemida o de una combinación de diuréticos. Múltiples factores pueden ser responsables de esta situación, entre los que se incluyen dosis subóptimas de diuréticos, ingesta de sodio aumentada, retardo en la absorción intestinal de diuréticos orales, uso de AINE, disminución de secreción tubular de los diuréticos y mala perfusión renal<sup>23</sup>. Adicionalmente, la administración crónica de diuréticos ha sido asociada con la hipertrofia del nefrón distal, con un aumento de la absorción de sodio, después de pérdida de volumen<sup>24</sup>.

Adicionalmente los diuréticos estimulan indirectamente la liberación de adenosina desde la mácula densa, contribuyendo a disminuir la filtración glomerular. Las medidas terapéuticas potenciales para revertir la resistencia diurética incluyen el uso combinado de diuréticos (diuréticos de asa y diuréticos que inhiben la absorción de sodio en el túbulo distal, como las tiazidas) y el uso de nuevos diuréticos de asa, como la torasemida, que tiene un mejor perfil farmacocinético, con mayor biodisponibilidad comparada con la furosemida<sup>25</sup>. En ausencia de una disfunción renal importante (creatinina sérica <2,5 mg/dl), adicionar espironolactona puede ser de utilidad.

### **Medidas terapéuticas emergentes para el tratamiento del síndrome cardiorenal**

#### ***Resurgimiento potencial de los péptidos natriuréticos.***

Un meta-análisis de ensayos recientes sobre el tratamiento de insuficiencia cardíaca, utilizando diferentes dosis de nesiritide (BNP sintético) con infusiones de hasta 0,06 ug/kg/min y duración de entre 24 hrs y 12 días, sugiere un

aumento del riesgo de deterioro de la función renal y necesidad de mayores intervenciones médicas<sup>26</sup>. Sin embargo en este estudio hubo escaso control y ajustes de dosis para diferencias por la presencia de otros factores que pudieran haber influido el desarrollo de disfunción renal y en algunos casos las dosis de nesiritide fueron más altas que las aprobadas por la Food and Drug Administration.

Un mecanismo posiblemente importante en el agravamiento de la función renal que se observa con el uso de dosis altas de nesiritide, se relaciona con una vasodilatación excesiva, que se puede acompañar de hipotensión y menor presión de perfusión renal<sup>27</sup>. Esta situación podría llevar a una activación del SRAA y del sistema simpático, con reducción potencial de la filtración glomerular y alteración de la relación presión/natriuresis, todo lo cual podría atenuar la acción renal de los péptidos natriuréticos. En este sentido, Riter et al compararon la administración de dosis bajas de nesiritide (0,005 ug/kg/min y 0,0025 ug/kg/min, algunas sin bolos) con la dosis estándar de nesiritide (bolos de 2ug/kg e infusión de 0,01ug/kg/min) y un grupo que no recibió nesiritide<sup>28</sup>. El grupo con dosis bajas no presentó bajas significativas de la presión arterial sistólica, como se observó en el grupo con dosis estándar. Importanamente, el grupo de dosis bajas de nesiritide mejoró su función renal, lo que no se observó en los grupos con dosis estándar o sin nesiritide. Más aún, el grupo con dosis bajas requirió menores dosis de furosemida para obtener diuresis similares. Estos resultados enfatizan la importancia de mantener una presión de perfusión renal > 70 mmHg para el manejo óptimo del balance de sodio y agua en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

En vista de las consideraciones anteriores, está claro que se necesita investigación adicional para establecer los potenciales beneficios terapéuticos de los péptidos natriuréticos sintéticos en el manejo de corto y largo plazo del síndrome cardiorenal, incluyendo las dosis y formas de administración óptimas, sus efectos sobre la hemodinámica renal y sistémica y la función excretoria, así como la definición del grupo de pacientes que pudieran beneficiarse con esta terapia. El ensayo clínico multicéntrico Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND HF), incluyó 7.141 pacientes con insuficiencia cardíaca grave bajo tratamiento convencional, que fueron randomizados a recibir una infusión continua de nesiritide (0,01ug/kg/min) o placebo. Comparado con placebo, nesiritide no se asoció



con una reducción de la mortalidad a 30 días o de re-hospitalización por insuficiencia cardíaca. Neseritide mejoró la disnea a las 6 y 24 hrs, lo que no alcanzó significación estadística. Tampoco se observó mayor incidencia de insuficiencia renal con neseritide, a pesar de mayor hipotensión, comparada con placebo<sup>29</sup>.

Para evitar los efectos indeseados sobre la hemodinamia renal y sistémica inducidos por el BNP sintético, se ha desarrollado un nuevo péptido natriurético quimérico, el CD-NP, con potencial terapéutico en la insuficiencia cardíaca y el síndrome cardio renal. CD-NP es un péptido creado a partir de la fusión del aminoácido CNP 22 (venodilatador que carece de C-terminal, con escaso efecto diurético y natriurético) con el aminoácido DNP 15 C-terminal (péptido natriurético dendroaspis) originalmente aislado de la serpiente green mamba, con potente efecto diurético y natriurético. En estudios animales, CD-NP ha demostrado producir significativa reducción de la presión de aurícula derecha con mínimo descenso de la presión arterial media<sup>30</sup>. Asimismo se observa elevación de la filtración glomerular, importante efecto diurético y natriurético y supresión de la actividad de renina plasmática<sup>30</sup>. Hasta este momento, de acuerdo a los primeros estudios de CD-NP en voluntarios sanos, este péptido quimérico induce natriuresis y diuresis en ausencia de cambios en el clearance de creatinina y con una leve reducción de la presión arterial media. Hubo supresión de los niveles séricos de aldosterona, un efecto que puede ser deseable en condiciones donde el SRAA está sobreactivado<sup>31</sup>. Se esperan varios ensayos clínicos en curso para validar si el CD-NP es una opción efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

#### **Antagonistas de la Vasopresina.**

En la historia natural de la insuficiencia cardíaca, los niveles de vasopresina pueden elevarse, contribuyendo a la retención hídrica y a la hiponatremia. Investigaciones previas han demostrado que los antagonistas de los receptores de vasopresina, producen aumento de la excreción de agua libre, aumentan la concentración de sodio plasmático y disminuyen la precarga<sup>32</sup>. Aunque estos agentes mejoran la disnea y disminuyen el edema y el peso corporal, preservando la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca grave descompensada, en ensayos clínicos recientes no se observan beneficios de largo plazo, ni en la mortalidad ni en la tasa de re-hospitalizaciones<sup>33,34</sup>.

#### **Antagonistas de la Adenosina**

En la insuficiencia cardíaca, los niveles de adenosina pueden estar elevados, produciendo una vasoconstricción de la arteriola aferente y disminuyendo la velocidad de filtración glomerular<sup>35</sup>. Estos efectos pueden antagonizarse por bloqueadores selectivos de los receptores de adenosina 1, lo que puede estimular la excreción de agua y sodio. Sin embargo, estudios pequeños en pacientes con insuficiencia cardíaca parecen demostrar que el uso de antagonistas orales de la adenosina aumenta efectivamente la diuresis y la natriuresis<sup>36</sup>. Sin embargo, no se han comunicado resultados similares en un ensayo clínico reciente utilizando rolofilina (KW-3902), un antagonista de los receptores de adenosina<sup>37</sup>.

#### **Ultrafiltración**

Esta nueva estrategia de manejo de la insuficiencia cardíaca descompensada grave alivia la congestión y remueve líquidos isotónicos a través de una membrana extracorpórea. El reciente ensayo UNLOAD demostró mayor pérdida de peso entre los pacientes ultrafiltrados, comparado con el grupo control ( $5 \pm 3,1$  Kg vs  $3,1 \pm 3,5$  Kg;  $p=0,001$ ) junto con un 53% de reducción de riesgo de re-hospitalización por insuficiencia cardíaca a 90 días<sup>38</sup>. Aún cuando parece razonable utilizar la ultrafiltración para pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada refractaria a terapia medicamentosa, los beneficios en el largo plazo aun no se han establecido<sup>44</sup>. Adicionalmente, un estudio reciente de costo beneficio sugiere que es poco probable que la ultrafiltración disminuya costos, pese a la reducción en el número de re-hospitalizaciones<sup>39</sup>.

#### **Conclusiones y perspectivas:**

El síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardíaca es un fenómeno frecuente, pero aún no bien definido ni reconocido, que se asocia con un peor pronóstico y mayores tasas de re-hospitalización. Un mejor conocimiento de su fisiopatología y evolución natural haría posible un uso más apropiado de las diferentes opciones terapéuticas para cada paciente individual. Considerando que la disfunción renal juega un rol causal en los resultados adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca, la preservación de las variables hemodinámicas y de la función excretora del riñón, podría dilatar la progresión de la insuficiencia cardíaca y posiblemente mejorar su mortalidad. De esta manera, las terapias emer-



gentes para el síndrome cardiorenal pueden ayudar a que la mejoría funcional de ambos órganos colaboren a un mejor pronóstico en este grupo de pacientes. En este momento, una aproximación multidisciplinaria, que incluya aspectos de la medicina preventiva, cardiología, nefrología, medicina intensiva y otras disciplinas de apoyo, parece necesario para obtener los mejores resultados terapéuticos.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen la asistencia técnica de Jeffrey Mon-

talbano.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por el Veteran Affairs Research Program (Merit Review), la American Heart Association, el Joseph C. George Research Award y el Hendricks Research Award.

**Nota:** la Revista Chilena de Cardiología agradece al Dr José Antonio Rodríguez la traducción de este artículo original.

#### Referencias:

1. LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, DE SIMONE G, FERGUSON T, FLEGAL K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-6.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION: The Global Burden of Disease – 2004 Update. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008.
3. SANDERSON J E, TSE T-F. Heart failure: A global disease requiring a global response. *Heart* 2003; 89: 585-586.
4. MCALISTER FA, EZEKOWITZ J, TONELLI M, ARMSTRONG PW. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation* 2004;109:1004-1009.
5. FORMAN DE, BUTLER J, WANG Y, ABRAHAM W, O'CONNOR C, GOTTLIEB SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 61 - 6.
6. KRUMHOLZ HM, CHEN YT, VACCARINO V, WANG Y, RADFORD M, BRADFORD W, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients  $\geq 65$  years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85:1110-3.
7. SMITH GL, LICHTMAN JH, BRACKEN M, SHLIPAK M, PHILLIPS CO, DICAPUA P, et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-96.
8. LAZZERI C, VALENTE S, TARQUINI R, GENSINI GF. 2011. Cardiorenal Syndrome Caused by Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Nephrol*. Published online 2011, February 7.
9. RONCO C, HAAPIO M, ANDREW A, ANAVEKAR N, BELLOMO R. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527 - 1539.
10. DAMMAN K, VAN DEURSEN VM, NAVIS G, VOORS AA, VAN VELDHUISEN DJ, HILLEGGE HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:582-588.
11. MULLENS W, ABRAHAMS Z, FRANCIS GS, SOKOS G, TAYLOR DO, STARLING RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009; 53: 589 – 596
12. VILLARREAL D, FREEMAN RH. Contemporary Endocrinology: Natriuretic Peptides in Health and Disease. In: Swanson WK, Levin ER, editors. Natriuretic Peptides and Salt Sensitivity. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 1997; 239-258.
13. VILLARREAL D, FREEMAN, RH, BRANDS MW. DOCA administration and atrial natriuretic factor in dogs with chronic heart failure. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 1989; 257: H739-H745.
14. LANG CC, STRUTHERS, AD. Frontiers in Pharmacology & Therapeutics: Atrial Natriuretic Factor. In: Struthers AD, editor. Effects of atrial natriuretic factor on the renin-angiotensin-aldosterone system. Oxford; Blackwell Scientific Publications Ltd; 1990; 115-140.
15. HOLMES SJ, ESPINER EA, RICHARDS AM, YANDLE TG, FRAMPTON C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91-6.
16. WEBER KT, VILLARREAL D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J of Cardiol* 1993;71:3A-11A.
17. ADDISU A, GOWER WR, SERRANO M, VILLARREAL D, DIETZ JR. Heart Failure mice exhibit decreased gastric emptying and intestinal absorption. *Exptl Biol Med* (recently submitted).
18. ERDOS EG, SKIDGEL RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J* 1989; 3:145-151.



19. VILLARREAL D, FREEMAN RH, JOHNSON RA. Captopril enhances renal responsiveness to ANF in dogs with compensated high-output failure. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 1992; 262:R509-R516.
20. LISOWSKA-MYJAK, B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010; 29:357-65.
21. HAASE M, DEVARAJAN P, HAASE-FIELITZA, BELLOMOR, CRUZ DN, WAGENER G. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752-61
22. LIANG KV, WILLIAMS AW, GREENE EL, REDFIELD MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: S75-S88.
23. DE BRUYNE LK. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J* 2003; 79: 268-271.
24. ELLISON DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 1991;114:886-94
25. VARGO DL, KRAMER WG, BLACK PK, SMITH WB, SERPAS T, BRATER DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:601-9.
26. SACKNER-BERNSTEIN JD, SKOPICKI HA, AARONSON KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-91.
27. ABRAHAM WT, LOWES BD, FERGUSON DA, ODOM J, KIM JK, ROBERTSON AD, et al. Systemic hemodynamics, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Failure* 1998; 4: 37-44.
28. RITER HG, REDFIELD MM, BURNETT JC, CHEN HH. Non-hypotensive low-dose nesiritide has differential renal effects compared with standard-dose nesiritide in patients with acute decompensated heart failure and renal dysfunction *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2334-2335.
29. HERNÁNDEZ AF, O'CONNOR CM, STARLING RC, ARMSTRONG PW, DICKSTEIN K, GENNIVOIS D. Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF) Presented at the AHA Scientific Sessions 2010, November 14th.
30. LISY O, HUNTLEY BK, MCCORMICK DJ, KURLANSKY PA, BURNETT JC. Design, Synthesis, and Actions of a Novel Chimeric Natriuretic Peptide: CD-NP. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008; 52:60 - 68.
31. LEE CY, CHEN HH, LISY O, SWAN S, CANNON C, LIEU HD, et al. Pharmacodynamics of a novel designer natriuretic peptide, CD-NP, in a first-in-human clinical trial in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 668-73.
32. YAMAMURA Y, NAKAMURA S, ITOH S, ONOGAWA T, YAMASHITA T, YAMADA Y, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287: 860-867.
33. GHEORGHIAD E M, NIAZI I, OUYANG J, CZERWIEC F, KAMBAYASHI J, ZAMPINO M. Vasopressin V2-Receptor Blockade With Tolvaptan in Patients With Chronic Heart Failure: Results From a Double-Blind, Randomized Trial. *Circulation* 2003; 107:2690-2696.
34. KONSTAM MA, GHEORGHIAD E M, BURNETT JC JR, GRINFELD L, MAGGIONI AP, SWEDBERG K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
35. FUNAYA H, KITAKAZE M, NODE K, MINAMINO T, KOMAMURA K, HORI M. Plasma Adenosine Levels Increase in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1997; 95:1363-1365
36. GOTTLIEB SS, SKETTINO SL, WOLFF A, BECKMAN E, FISHER ML, FREUDENBERGER R, et al. Effects of BG9719 (CVT-124), an A1-Adenosine receptor antagonist, and furosemide on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol* 2000; 35:56 - 59.
37. CLELAND JG, COLETTA AP, YASSIN A, BUGA L, TORABIA, CLARK AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail* 2009;11: 1214-1219.
38. COSTANZO MR, GUGLIN ME, SALTZBERG MT, JESUP ML, BART BA, TEERLINK JR. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675- 83.
39. BRADLEY SM, LEVY WC, VEENSTRA D, et al. Cost-Consequences of Ultrafiltration for Acute Heart Failure A Decision Model Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2: 566-7.