

# Síndrome de anemia cardiorenal

## Estudio de casos y controles anidado en una cohorte

### Cardiorenal anemia syndrome

#### Cohort nested case-control study

JUAN DAVID RAMÍREZ, CLARA INÉS SALDARRIAGA, MARÍA CLEMENCIA CARDONA, FELIPE ARISTIZÁBAL, CARLOS MAURICIO BAHAMÓN, MARIBEL OCAMPO, ANDRÉS FERNANDO CÁNCHICA, GLORIA FRANCO, NATALIA GONZÁLEZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)

#### Resumen

**Introducción:** la anemia y la disfunción renal son marcadores de severidad en falla cardíaca. Estas tres entidades configuran el síndrome de anemia cardiorenal. A pesar de la importancia pronóstica de este síndrome los estudios en nuestro medio son escasos y es importante conocer nuestra epidemiología.

**Objetivo:** evaluar las características epidemiológicas de pacientes con síndrome de falla cardíaca y la prevalencia de anemia cardiorenal.

**Metodología:** estudio retrospectivo que caracterizó 215 pacientes con falla cardíaca y fracción de expulsión menor de 40% y su relación con la presencia de anemia y depuración de creatinina calculada <60 ml/min.

**Resultados:** se incluyeron 215 pacientes, con edad promedio de 66,9 años ( $\pm 11.8$ ), el 63.25% eran hombres, la fracción de expulsión promedio fue 23.36 ( $\pm 9.2\%$ ). El promedio de hemoglobina fue de 13.34 g/dL ( $\pm 2.09$ ) y la depuración de creatinina 55.9 ml/min. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial en un 78,1% de los pacientes seguida por la diabetes mellitus que fue del 33%. La prevalencia del síndrome de anemia cardiorenal fue del 23.25%. Hubo diferencias de significado estadístico con respecto a la edad, la diabetes y la etiología isquémica de la falla cardíaca. No así para la fracción de expulsión, la clase funcional, el consumo de IECAS, ni de ARA II.

**Conclusion:** la prevalencia de anemia cardiorenal en nuestra población fue del 23.25% similar a lo reportado en la literatura. El síndrome de anemia cardiorenal es un nuevo blanco terapéutico que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 7-11).

**Palabras clave:** *insuficiencia cardíaca, anemia, insuficiencia renal, disfunción ventricular, epidemiología.*

#### Abstract

**Introduction:** Anemia and renal dysfunction are markers of severity in heart failure. These three entities form the cardio-renal anemia syndrome. Despite the prognostic importance of this syndrome, studies in our environment are scarce and it is important to know our epidemiology.

**Objective:** evaluate the epidemiological characteristics of patients with heart failure syndrome and prevalence of cardio-renal anemia.

**Methodology:** retrospective study that characterized 215 patients with heart failure and ejection fraction of less than 40% and its relationship to the presence of anemia and calculated creatinine clearance <60ml/min.

**Results:** we included 215 patients with a mean age of 66.9 years ( $\pm 11.8$ ). 63.25% were men; mean ejection fraction was 23.36 ( $\pm 9.2\%$ ). The mean hemoglobin was 13.34 g / dL ( $\pm 2.09$ ) and creatinine clearance 55.9 ml / min. The most common comorbidity was arterial hypertension in 78.1% of patients followed by diabetes mellitus in 33%. The prevalence of cardio-renal anemia was 23.25%. There were statistically significant differences with respect to age, diabetes and ischemic etiology of heart failure, but not so for the ejection fraction, functional class, use of ACE inhibitors or ARBs.

**Conclusion:** the prevalence of cardio-renal anemia in our population was 23.25% similar to that

Dr. Juan David Ramírez Barrera: Especialista en Medicina Interna, Residente de Cardiología Universidad Pontificia Bolivariana; Dra. Clara Saldarriaga Giraldo: Especialista en Medicina Interna y Cardiología Clínica, Clínica Cardiovascular Santa María. Profesora de la Sección de Cardiología de la Universidad de Antioquia y de la Universidad Pontificia Bolivariana; Dres. María Clemencia Cardona Gómez, Felipe Aristizábal Arjona, Carlos Mauricio Bahamón Pérez, Maribel Ocampo Muñoz y Andrés Fernando Cánchica Cano: Estudiantes de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Dra. Gloria Franco: Epidemióloga; Natalia González: Epidemióloga, Jefe de la Oficina de Investigación, Clínica Cardiovascular Santa María, Universidad de Antioquia Sección de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín (Colombia).

Correspondencia. Dra Clara Saldarriaga, Clínica Cardiovascular Santa María. Medellín (Colombia).

E-mail: clarais@une.net.co

Recibido: 19/1/2012 Aprobado: 28/1/2013

reported in the literature. Cardio-renal anemia syndrome is a novel therapeutic target to consider in the treatment of patients. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 7-11).

**Keywords:** *heart failure, anemia, kidney failure, ventricular dysfunction, epidemiology.*

## Introducción

Los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio y el incremento en la expectativa de vida han generado un incremento en la prevalencia de falla cardíaca. La Asociación Americana del Corazón reporta 13 millones de personas en el mundo afectadas por este síndrome y sólo en Estados Unidos existen más de cinco millones de pacientes con un estimado de 500.000 casos nuevos por año y con costos que superan los 33 billones de dólares para su atención. (1)

La anemia y la disfunción renal son complicaciones frecuentes de la falla cardíaca y pueden contribuir a la progresión de la enfermedad al desencadenar mecanismos esenciales en la progresión del daño miocárdico como la activación del sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina y la generación de estrés oxidativo (2) estas dos alteraciones han sido relacionadas como factores de riesgo en falla cardíaca para mortalidad y morbilidad (3) y por esta razón la hemoglobina y la función renal son dos parámetros por tener en cuenta en el tratamiento de esta población, puesto que al ser intervenidos de manera oportuna pueden mejorar los síntomas y el pronóstico de los pacientes (4). La presencia de anemia y disfunción renal en los pacientes con falla cardíaca configuran el síndrome de anemia cardiorenal (5, 6). La información actual acerca del perfil epidemiológico de esta población es escasa tanto a nivel mundial como en nuestro medio y es indispensable para establecer nuevas alternativas de tratamiento para este grupo de pacientes y por esta razón el presente estudio tiene como objetivo evaluar las características clínicas de los pacientes con síndrome de falla cardíaca que consultan a un centro cardiovascular de referencia y determinar la incidencia de síndrome anémico cardiorenal.

## Metodología

Estudio retrospectivo que evaluó a todos los pacientes hospitalizados por síndrome de falla cardíaca como diagnóstico principal durante el periodo comprendido entre julio de 2009 y julio de 2010; con recolección de la información demográfica, clínica, ecocardiográfica y de laboratorio. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años, hospitalizados por síndrome de falla cardíaca sistólica con fracción de eyección menor o igual a 40% cuantificado por ecocardiografía bidimensional y sin cambios en los últimos tres meses. Fueron excluidos los pacientes con fracción de eyección > 40%, síndrome coronario agudo reciente (tres meses), cardiopatía congénita o valvular no corregida quirúrgicamente, cardiopatía hipertrófica o restrictiva o presencia de malignidad, déficit de hierro secundario o en

tratamiento para anemia, pacientes en terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal), enfermedades crónicas inflamatorias y enfermedades del tejido conectivo. Se utilizaron los valores de laboratorio de la última hospitalización al momento del alta. Se realizó medición de creatinina sérica utilizando el método colorimétrico-enzimático en el equipo VITROS 350 de Johnson & Johnson. La función renal se estimó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (7) Depuración mL/min =  $[(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] / (72 \times \text{Cr}) \times 0.85$  (en mujeres) (8). Se definió disfunción renal como una depuración de creatinina < 60 mL/min. Se definió de acuerdo con los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud anemia como una concentración de hemoglobina < 12 g/dL en mujeres y < 13 g/dL en hombres. Los puntos de corte para anemia microcítica y macrocítica fueron volumen corpuscular medio menor a 82 o mayor a 98 fL respectivamente, se utilizó el equipo XT 18000 de Siemens.

El objetivo principal fue evaluar las características epidemiológicas de los pacientes con síndrome de falla cardíaca sistólica y su relación con el síndrome anémico y la disfunción renal: configurando lo que hoy se conoce como el síndrome de anemia cardiorenal.

Para este estudio no se requiere de un consentimiento informado por escrito por tratarse de una investigación sin riesgo, en lugar de ello se contará con la autorización del comité de ética en investigación de la institución. Esta investigación también cumple con los principios básicos de investigación proclamados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial así como en las guías de buena práctica clínica de junio de 1996, ya que lo que busca ante todo es el beneficio de la medicina (9, 10).

Para el análisis estadístico se utilizó programa SPSS versión 17; las comparaciones de las características de base se realizaron por medio de la prueba chi-cuadrado para las variables discretas tomando como significancia valores de  $p < 0.05$ ; para las variables continuas se usaron las pruebas de t de Student con las variables que tuvieron distribución normal, U de Mann-Whitney con aquellas que no distribuyeron de manera normal, y la diferencia de medias tomando también como significancia valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 215 pacientes con falla cardíaca sistólica, de los cuales 63.25% eran de sexo masculino, su edad promedio fue de 66.9 años, la fracción de eyección promedio fue de 23.36%, la hemoglobina promedio de 13.34 g/dL y la mediana de la depuración de creatinina de 55.9 ml/min. La etiología isquémica de la falla cardíaca se docu-

mentó en 59.5% de los pacientes siendo ésta la principal causa, 59.5% estaban en clase funcional NYHA III/IV. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial en un 78.1% de los pacientes seguida por la diabetes mellitus en 33%. Los medicamentos más utilizados fueron los diuréticos en un 60.9% y los beta bloqueadores en un 60%, seguidos por los IECAS en 52.6% (Tabla 1).

La prevalencia de anemia fue del 35.8% (77 pacientes) y de la disfunción renal fue del 58.6% (126 pacientes), (Figura 1). Teniendo en cuenta el valor de hemoglobina recomendado por la OMS de acuerdo con el género, a la altura sobre el nivel del mar y según la depuración de creatinina calculada por la ecuación de Cockcroft-Gault la prevalencia del síndrome de anemia cardiorenal en nuestra población fue del 23.25% (50 pacientes) (Figura 2).

Los factores que se correlacionaron de manera independiente con el síndrome anémico y la disfunción renal fueron la edad ( $P < 0.0001$ ) que fue mayor en los pacientes con síndrome de anemia cardiorenal, la diabetes ( $P < 0.0001$ ) y la etiología isquémica de la falla cardiaca ( $P < 0.0001$ ). También se encontró una tendencia a la correlación independiente con la hipertensión arterial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tratamiento con inhibidores del receptor de angiotensina II. Según el volumen corpuscular se encontró que la anemia era normocítica en 68%, microcítica en 18% y macrocítica en 14%.

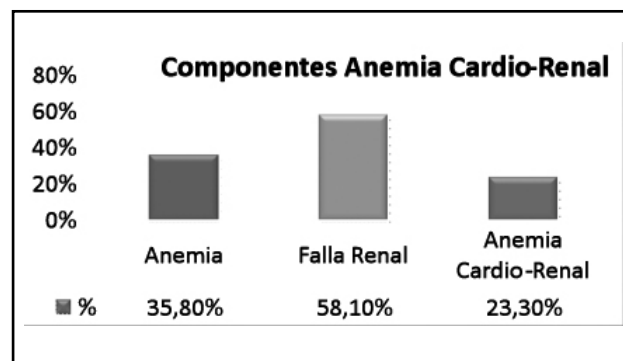


Figura 1. Componentes anemia cardiorenal.

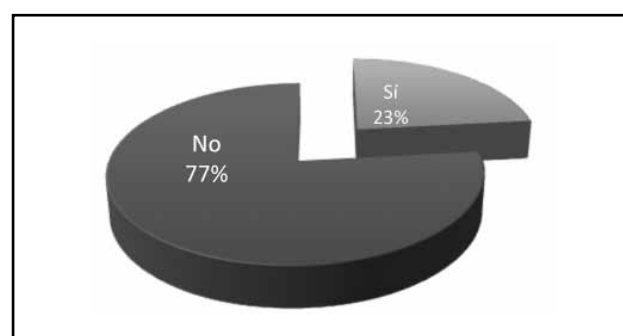


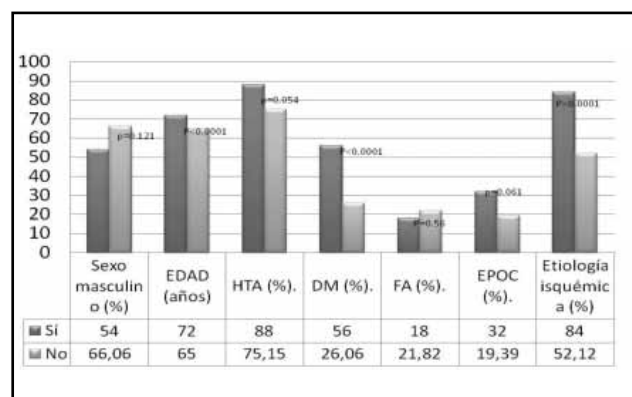
Figura 2. Anemia cardiorenal.

Tabla 1. Características basales.

	Total pacientes	Con disfunción renal n=126		Sin disfunción renal n=89	
	n=215	Con anemia n=50	Sin anemia n=76	Con anemia n=27	Sin anemia n=62
Sexo masculino, número (%)	136 (63.25)	27 (54)	45 (59.21)	21 (77.77)	43 (69.35)
Edad, media (DE). Años	66.91 ± 11.81	72.44 ± 9.63	70.4 ± 9.39	60.03 ± 12.97	60.84 ± 11.65
FE, media (DE) (%)	23.36 ± 9.2	23.75 ± 8.97	21.8 ± 9.61	24.02 ± 8.94	24.7 ± 8.95
IMC, media (DE) (kg/m <sup>2</sup> )	25.49 ± 5.1	24.54 ± 5.33	23.58 ± 3.72	26.87 ± 7.06	27.71 ± 5.19
Cr, mediana (RIC) (mg/dL)	1.1 (0.9–1.4)	1.4 (1.12–1.7)	1.3 (1.1–1.5)	1 (0.8–1.15)	0.9 (0.7–1.07)
DpCr, mediana (RIC) (mL/min)	55.90 (40.74–78.41)	43.23 (34.12–49.84)	44.31 (34.30–53.52)	81.85 (73.55–92.58)	82.81 (67.68–99.95)
Hb, media (DE) (mg/dL)	13.34 ± 2.09	11.19 ± 1.32	14.3 ± 1.35	11.31 ± 1.38	14.8 ± 1.47
Na (mEq/L) (SD)	137 ± 3.69	137.82 ± 4.23	137.61 ± 3.46	136.41 ± 4.39	137.46 ± 3.17
K (mEq/L) (SD)	4.3 ± 0.5	4.5 ± 0.63	4.31 ± 0.49	4.27 ± 0.51	4.13 ± 0.7
EPOC, número (%)	48 (22.3)	16 (32)	16 (21.05)	4 (14.81)	12 (19.35)
HTA, número (%)	168 (78.1)	44 (88)	57 (75)	21 (77.77)	46 (74.19)
DM, número (%)	71 (33)	28 (56)	18 (23.68)	11 (40.74)	14 (22.58)
FA, número (%)	45 (20.9)	9 (18)	22 (28.94)	5 (18.52)	9 (14.52)
ECV, número (%)	12 (5.6)	3 (6)	4 (5.26)	2 (7.41)	3 (4.84)
Etiología isquémica, número (%)	128 (59.5)	42 (84)	37 (48.68)	16 (59.26)	33 (53.22)
NYHA III/IV, número (%)	128 (59.53)	29 (58)	54 (71.05)	16 (59.26)	29 (46.77)
CDI, número (%)	26 (12.1)	2 (4)	15 (19.73)	2 (7.41)	7 (11.29)
IECAS, número (%)	113 (52.6)	26 (52)	45 (59.21)	15 (55.55)	27 (43.55)
ARA II, número (%)	45 (20.9)	15 (30)	12 (15.78)	5 (18.52)	13 (20.97)
B bloqueadores, número (%)	129 (60)	29 (58)	48 (63.15)	17 (62.96)	35 (56.45)
Furosemida, número (%)	131 (60.9)	34 (68)	50 (65.78)	17 (62.96)	30 (48.39)
Espironolactona, número (%)	60 (27.9)	12 (24)	23 (30.26)	8 (29.63)	17 (27.42)

**Tabla 2.** Comparaciones del síndrome de anemia cardiorenal.

	Total n=215	Anemia cardiorenal n=50 (23.25%)	No anemia cardiorenal n=165 (76.74%)	p
Sexo masculino, número (%)	136 (63.25)	27 (54)	109 (66.06)	0.121
Edad, media (DE). Años	66.91 ± 11.81	72.44 ± 9.63	65.019 ± 11.93	<0.0001
FE, media (DE) (%)	23.36 ± 9.2	23.75 ± 8.97	23.25 ± 9.31	0.739
IMC, media (DE) (kg/m <sup>2</sup> )	25.49 ± 5.1	24.54 ± 5.33	25.51 ± 4.78	0.432
Cr, mediana (RIC) (mg/dL)	1.1 (0.9–1.4)	1.4 (1.12–1.7)	1.1 (0.90–1.30)	0.203
DpCr, mediana (RIC) (mL/min)	55.90 (40.74–78.41)	43.23 (34.12–49.84)	62.44 (46.52–82.91)	0.755
Hb, media (DE) (mg/dL)	13.34 ± 2.09	11.19 ± 1.32	14 ± 1.85	0.722
EPOC, número (%)	48 (22.3)	16 (32)	32 (19.39)	0.061
HTA, número (%)	168 (78.1)	44 (88)	124 (75.15)	0.054
DM, número (%)	71 (33)	28 (56)	43 (26.06)	<0.0001
FA, número (%)	45 (20.9)	9 (18)	36 (21.82)	0.56
ECV, número (%)	12 (5.6)	3 (6)	9 (5.45)	0.88
Etiología isquémica, número (%)	128 (59.5)	42 (84)	86 (52.12)	<0.0001
NYHA III/IV, número (%)	128 (59.53)	29 (58)	99 (60)	NA
CDI, número (%)	26 (12.1)	2 (4)	24 (14.54)	0.45
IECAS, número (%)	113 (52.6)	26 (52)	87 (52.73)	0.92
ARA II, número (%)	45 (20.9)	15 (30)	30 (18.18)	0.07
B bloqueadores, número (%)	129 (60)	29 (58)	100 (60.61)	0.74
Furosemida, número (%)	131 (60.9)	34 (68)	97 (58.79)	0.24
Espironolactona, número (%)	60 (27.9)	12 (24)	48 (29.09)	0.48



**Figura 3.** Porcentaje de pacientes con y sin anemia cardiorenal según las principales comorbilidades

### Discusión

El objetivo principal del sistema hematopoyético en conjunto con el sistema cardiovascular es mantener una adecuada oxigenación tisular. El aporte de oxígeno depende de la concentración de hemoglobina, el gasto cardíaco y la saturación arterial de oxígeno, estos factores interaccionan entre ellos y pueden verse alterados por la disfunción cardíaca y la falla renal, favoreciendo la aparición de anemia y creando un círculo vicioso que va a generar deterioro en la función de ambos órganos (11). Los estudios epidemiológicos han identificado al síndrome anémico como un factor de riesgo independiente para la progresión de la falla renal y como predictor de mal pronóstico en pacientes con falla cardíaca. Los mecanismos que contribuyen a la progresión de la disfunción ventricular izquierda se inician con el estímulo del sistema nervioso simpático que origina aumento del

volumen minuto generando hiperdinamia e incrementando la resistencia vascular periférica (3). Existe además expansión del volumen plasmático que sumada a la vasoconstricción por activación simpática genera un incremento de la post-carga y remodelamiento cardíaco con hipertrofia excéntrica, a este proceso se adiciona la isquemia tisular con hipertrofia e hipoperfusión subendocárdica (12).

Existen estudios poblacionales con información del síndrome anémico y la disfunción renal en pacientes con falla cardíaca en el mundo, sin embargo la literatura local es escasa respecto a la magnitud del problema en nuestro medio. Datos recientes de un registro colombiano en una clínica de falla cardíaca liderado por Gómez y colaboradores (13) reportaron una prevalencia de disfunción renal de 51.9% (definida como una depuración calculada de creatinina < 60 mL/min) en los pacientes con fracción de expulsión menor de 40%; esta información se correlaciona con los resultados de el presente estudio; sin embargo, los investigadores no calcularon la prevalencia de anemia, ni del síndrome de anemia cardiorenal y por esta razón a la fecha este es el primer reporte en población colombiana de esta entidad. La prevalencia estimada de disfunción renal fue de 58.6%, similar a lo reportado por Smith y colaboradores (14) donde encontraron disfunción renal en 60% y al registro ADHERE que incluyó más de 100000 pacientes y reportó que 63% de éstos tenían una depuración calculada de creatinina menor de 60 mL/min (12, 15).

Esta información también se correlaciona con el estudio italiano de Scrutinio y colaboradores (16) en donde reportaron una prevalencia de disfunción renal de 44.5%, de síndrome anémico de 36% y del síndrome de anemia cardiorenal de 23.3%. Scrutinio encontró que los factores

que se relacionaron a la anemia cardiorenal de manera independiente fueron la edad, la diabetes, el índice de masa corporal, la etiología isquémica de la falla cardíaca, la fracción de expulsión baja y el no tener tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina. Además, con el seguimiento promedio de 3.7 años demostró que el síndrome de anemia cardiorenal es un factor de riesgo independiente para mortalidad (16). Al comparar la información de esta población de pacientes en un centro de referencia cardiovascular de Colombia y los datos del estudio de Scrutinio tenemos una mayor prevalencia de falla renal y de síndrome de anemia cardiorenal a pesar de que nuestra población tenía un promedio de edad menor, pero comparativamente con una proporción mayor de diabetes, menor fracción de expulsión y mayor etiología isquémica, factores de riesgo independientes de mal pronóstico y que resultaron ser de significado estadístico.

Nuestro trabajo aporta información nueva para la población colombiana y nos alerta de la alta prevalencia de estas tres entidades en pacientes con disfunción ventricular izquierda y pone en evidencia el porcentaje de pacientes que llegan sin el uso adecuado de medicamentos que se conoce impactan la evolución del síndrome de falla cardíaca, estos factores explican en parte los resultados obtenidos al ser una población con comorbilidades más avanzadas a pesar de tener una edad promedio menor que la reportada en los registros mundiales.

Este estudio presenta limitaciones por ser de naturaleza retrospectiva, no se reportaron los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) porque no estuvieron disponibles en todos los pacientes. La elevación persistente del BNP es un marcador pronóstico adverso en los pacientes con insuficiencia cardíaca al igual que la anemia y la insuficiencia renal (17). No se reportó el efecto del tratamiento de suplemento con hierro en esta población porque no hacía parte de los objetivos del estudio. No se realizaron mediciones de la ferrocínica porque la información no estuvo disponible en todos los pacientes; para el futuro se propone realizar un seguimiento de esta población para determinar la relación entre el síndrome anémico cardiorenal y los desenlaces cardiovasculares adversos. Es importante mencionar que estos pacientes requieren un tratamiento multidisciplinario por un equipo de que incluya la valoración por nefrología y cardiología para su diagnóstico apropiado y tomar decisiones respecto al inicio de terapias dirigidas a la corrección de la anemia.

### Conclusión

El presente estudio realizado en una población de falla cardíaca atendida en un centro de referencia cardiovascular

muestra que la prevalencia de falla renal y de síndrome de anemia cardiorenal es mayor en lo reportado en la literatura y con un perfil epidemiológico diferente, con mayor proporción de diabetes, menor fracción de expulsión y mayor etiología isquémica, el síndrome anémico cardiorenal es un nuevo blanco terapéutico que debe ser evaluado en los pacientes con falla cardíaca por sus implicaciones pronósticas.

### Referencias

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; **115**(5): e69-171.
2. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch 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**(2): 295-310.
3. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008; **62**(2): 281-6.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**(18): 1837-47.
5. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003; **60** Suppl 1: S93-102.
6. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004; **96**(1): 79-87.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**(1): 31-41.
8. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; **10**(6): 785-92.
9. Buderer NM. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Acad Emerg Med* 1996; **3**(9): 895-900.
10. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 2004; **57**(6): 695-713.
11. Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. *Curr Opin Cardiol* 2008; **23**(2): 141-7.
12. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; **16**(6): 603-7.
13. Rodríguez D, Gómez E. Prevalencia de insuficiencia renal en pacientes que asisten a la clínica de falla cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* 2011; **18**: 144-153.
14. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**(10): 1987-96.
15. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. 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**(6): 422-30.
16. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**(1): 61-7.
17. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**(4): 635-41.