



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



SIMPOSIO: INSUFICIENCIA CARDÍACA

Lesión de órganos diana en la insuficiencia cardiaca aguda



CrossMark

J. Casado Cerrada^{a,*}, J.P. Zabaleta Camino^b y M. Fontecha Ortega^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Recibido el 29 de agosto de 2015; aceptado el 31 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 12 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Órganos diana

Resumen La insuficiencia cardiaca aguda es un condicionante pronóstico, tanto por su alta morbimortalidad durante el episodio agudo, como por el incremento de acontecimientos adversos a medio y largo plazo. Los mecanismos fisiopatológicos desencadenados durante la agudización podrían no cesar al alcanzarse la estabilidad clínica, manteniéndose una vez pasado el episodio agudo. De este modo, persistiría cierto grado de activación neurohormonal, estrés oxidativo, apoptosis e inflamación, entre otros, que conllevaría daño orgánico, no exclusivamente miocárdico, sino probablemente generalizado sobre el aparato cardiovascular. Esta nueva percepción de la persistencia de los mecanismos lesivos más allá de las agudizaciones puede ser el inicio de un cambio de perspectiva para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que persiguen un control global, tanto de los cambios hemodinámicos y congestivos que acontecen durante la descompensación cardiaca aguda, como de los remanentes tras alcanzarse la estabilidad clínica.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Target organs

Target organ damage in acute heart failure

Abstract Acute heart failure is a prognostic factor due to its high mortality during the acute phase and the increased frequency of medium to long-term adverse events. The pathophysiological mechanisms triggered during these exacerbations can persist after reaching clinical stability, remaining even after the acute episode has ended. A certain degree of neurohormonal activation, oxidative stress, apoptosis and inflammation (among other conditions) can therefore persist, resulting in organ damage, not just of the myocardium but likely the entire

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: casadocerrada@telefonica.net (J. Casado Cerrada).

cardiovascular apparatus. This new insight into the persistence of harmful mechanisms that last beyond the exacerbations could be the start of a change in perspective for developing new therapeutic strategies that seek an overall control of hemodynamic and congestive changes that occur during acute decompensated heart failure and changes that remain after achieving clinical stability.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Heterogeneidad y complejidad de la insuficiencia cardiaca

El conocimiento disponible actualmente de la insuficiencia cardiaca (IC) nos aporta la suficiente perspectiva como para aventurar que se trata de un síndrome más complejo, heterogéneo y sistémico de lo que hasta hace relativamente poco se suponía^{1,2}.

La heterogeneidad es patente, en primer lugar, por el reconocimiento de que la IC, en realidad, engloba 2 fenotipos distintos: aquel que se presenta con fracción de eyección (FE) reducida y el que lo hace con FE preservada. Aunque divergentes en su fisiopatología³, comparten factores etiológicos y mecanismos patogénicos que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas de la economía. La perspectiva de su heterogeneidad se acentúa cuando centramos nuestra atención en las formas de presentación del síndrome y su historia natural. En una gran parte de los pacientes la IC representa un *continuum*, con una fase crónica compensada que, independientemente de la FE, puede sufrir episodios de descompensación o IC aguda (ICA). Aunque menos frecuente, en algunos pacientes la ICA es la forma de presentación de la enfermedad.

En Europa un 2% de la población padece ICA⁴, y en España es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, representando en torno a 113.000 ingresos hospitalarios por año, de los cuales una cuarta parte fallece durante el año siguiente⁵.

Una falsa percepción de seguridad

El arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad para tratar a los pacientes con ICA solo permite el alivio de la clínica congestiva. A pesar de la escasa evidencia científica que lo respalda, el tratamiento farmacológico convencional, consistente fundamentalmente en diuréticos, vasodilatadores e inotropos, consigue mejorar en la mayoría de los pacientes, ya en las primeras 24 o 48 h, tanto las alteraciones hemodinámicas, como una buena parte de los signos y síntomas de la descompensación⁶. Este hecho puede condicionar la falsa percepción de que la ICA es relativamente fácil de tratar y revertir, minimizando de esta manera la importancia real que tiene el síndrome y sus consecuencias potencialmente graves. Sin embargo, una observación detenida del escenario clínico de la ICA nos dará una perspectiva bien distinta. De hecho, es llamativo que en la última década se hayan conseguido pocos avances, más allá del alivio sintomático, sin una significativa reducción de morbilidad, a pesar de todos los esfuerzos hechos en el

ámbito de la investigación y los numerosos ensayos clínicos desarrollados⁷⁻¹².

La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que ingresan por ICA está entre el 4% y el 12%, según las series^{6,13-15}. El riesgo de complicaciones es especialmente elevado a corto plazo, puesto que del 30 al 50% de las muertes o rehospitalizaciones se producen en los primeros 60 días tras un ingreso⁴. Un 20% o 30% adicional de los pacientes fallece durante el primer año que sigue al episodio de ICA¹⁶.

El cambio de paradigma fisiopatológico

En los últimos años está cobrando fuerza la hipótesis de que la morbilidad a corto y a largo plazo, después de un episodio de ICA, no se debe exclusivamente a los cambios hemodinámicos que se producen durante la agudización. De hecho, los cambios hemodinámicos reactivos a la descompensación pueden atenuarse, o incluso resolverse, en el transcurso de unas horas o días de iniciado el tratamiento. Sin embargo, se especula con que antes, durante o después del episodio de ICA se puede ocasionar cierto grado de daño orgánico, cardíaco, renal o hepático, entre otros^{17,18}. El daño orgánico tendría como sustrato la activación y mantenimiento de mecanismos inflamatorios, neurohormonales y de estrés oxidativo, más allá del episodio agudo, cuya consecuencia final sería la isquemia, fibrosis y muerte celular por fenómenos de apoptosis o necrosis en diferentes órganos y sistemas (fig. 1)^{17,19,20}. Esta afectación, que se mantendría en el tiempo a pesar de haberse resuelto las alteraciones

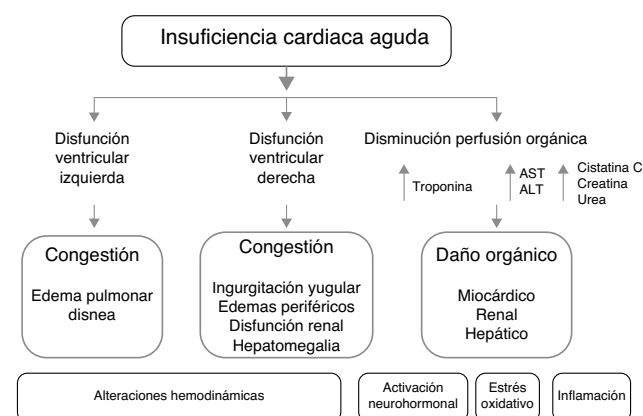


Figura 1 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

hemodinámicas y congestivas, podría acelerar la progresión de la enfermedad cardiovascular y empeorar el pronóstico a largo plazo^{21,22}. En este contexto se entiende la búsqueda de estrategias terapéuticas encaminadas a frenar o atenuar la activación de los mecanismos de respuesta adaptativa a la agudización, más allá del propio episodio.

Importancia del daño de órganos diana en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca aguda

La perspectiva de la IC, tanto crónica como en sus fases de agudización, como un *continuum*^{1,2} con mecanismos fisiopatológicos comunes a otros trastornos cardiovasculares y consecuencias sistémicas²³ ha dirigido la mirada de clínicos e investigadores a las repercusiones de la ICA en órganos distintos del corazón.

El síndrome cardiorrenal (SCR) ha despertado en la última década el interés acerca de la complejidad de la relación entre corazón y riñón. Se trata de una relación bidireccional, mucho más estrecha y compleja de lo que *a priori* se pensaba. En la actualidad se reconoce que el bajo gasto cardíaco no es el único responsable del deterioro renal que puede ocurrir durante los episodios de ICA, lo que se conocería como SCR tipo 1²⁴. Además de la hipoperfusión, hay estudios que apuntan a la congestión venosa como especialmente

relevante^{25,26}, junto con la activación neurohormonal²⁷, las alteraciones inflamatorias y los mecanismos de estrés oxidativo²⁸ en la mediación del daño orgánico en la ICA (fig. 2).

Para la identificación del daño renal agudo se han propuesto diversos criterios estandarizados, sin que ninguno de ellos haya mostrado superioridad frente a los otros (tabla 1)^{29,30}, y cuya aplicabilidad en la práctica clínica de los pacientes con ICA no está resuelta³¹. Para la elaboración de estos criterios se tiene en cuenta un concepto más amplio, como es el deterioro de la función renal, extensamente utilizado en la literatura con diferentes definiciones según los autores, pero que en términos generales se acepta como significativo cuando las cifras de creatinina se incrementan al menos 0,3 mg/dl o el filtrado glomerular estimado se reduce al menos un 25% con respecto al basal³².

En la actualidad no existen dudas acerca de que la disfunción y el daño renal son factores pronósticos relevantes en los pacientes con ICA^{33,34}. Sin embargo, observaciones recientes permiten matizar esta afirmación³⁵. Se ha comprobado que algunos pacientes con ICA que experimentan un incremento de la concentración de creatinina por encima de 0,3 mg/dl tienen un peor pronóstico que otros con incrementos similares^{36,37}. Por otro lado, la titulación de diferentes fármacos, como los inhibidores de la renina-angiotensina-aldosterona o los bloqueadores de la angiotensina II pueden

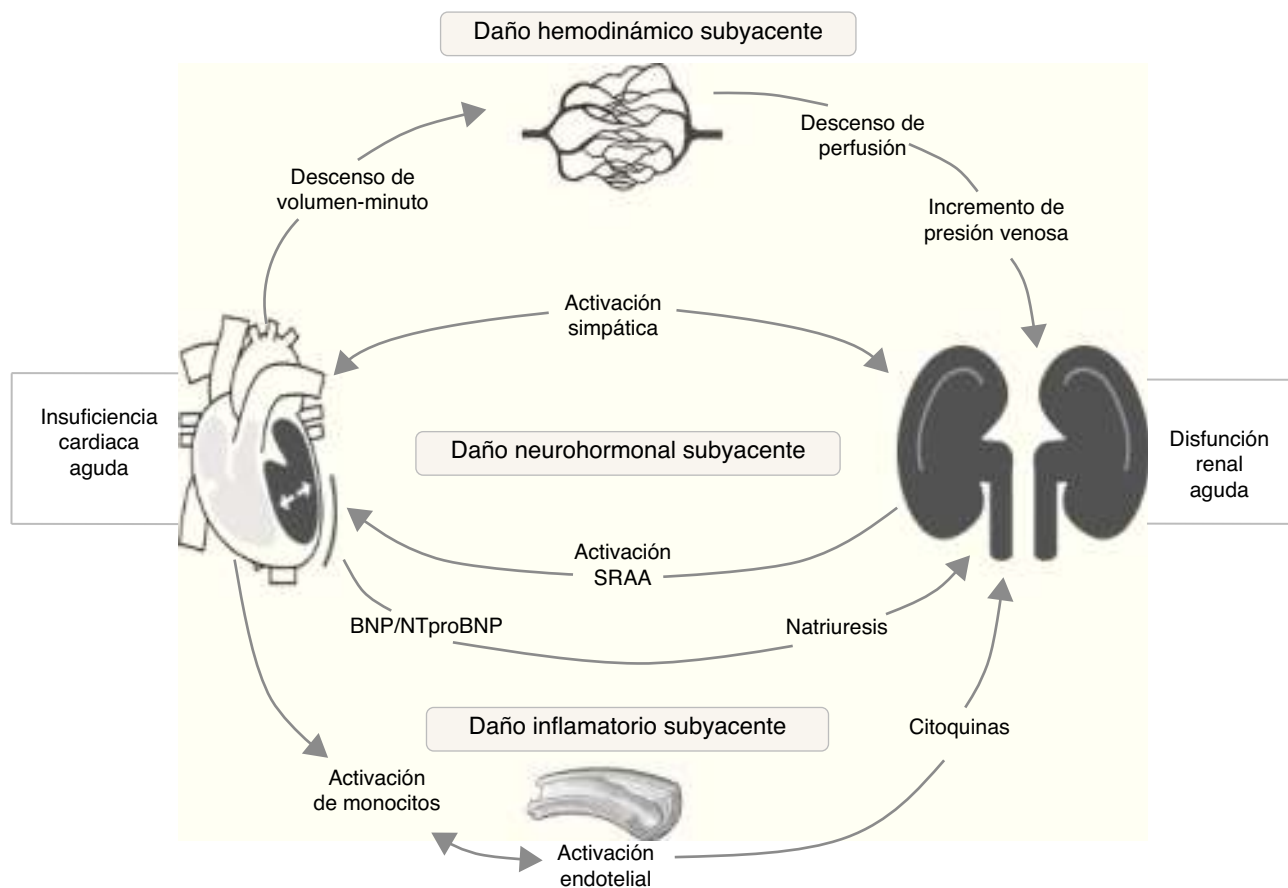


Figura 2 Fisiopatología del síndrome cardiorrenal.

BNP: péptido natriurético cerebral; NTproBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; SRAA: sistema renina-angiotensina aldosterona.

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico y la clasificación del daño renal agudo

Definición	Criterios	Periodo mínimo para que se produzca el daño renal
RIFLE	Riesgo: aumento de la Cr $\geq 1,5$ veces el valor basal o descenso del FGe $\geq 25\%$ Lesión: aumento de la Cr ≥ 2 veces el valor basal o descenso del FGe $\geq 50\%$ Fallo: aumento de la Cr ≥ 3 veces el valor basal o descenso del FGe $\geq 75\%$	Cambios de la Cr a lo largo de 1-7 días, mantenidos durante más de 24 h
AKIN	Estadio 1: aumento de la Cr de 0,3 mg/dl o de 1,5 a 1,9 veces respecto al valor basal Estadio 2: aumento de la Cr ≥ 2 a 2,9 veces respecto al valor basal Estadio 3: aumento de la Cr ≥ 4 mg/dl o ≥ 3 veces respecto al valor basal	Cambios agudos de la Cr que se producen en un periodo de 48 h durante una hospitalización
KDIGO	Estadio 1: aumento de la Cr $\geq 1,5$ veces el valor basal o aumento de 0,3 mg/dl Estadio 2: aumento de la Cr ≥ 2 veces el valor basal Estadio 3: aumento de la Cr ≥ 3 veces el valor basal o aumento ≥ 4 mg/dl	Cambios de Cr al menos de 1,5 veces respecto al basal en 7 días o aumento de 0,3 mg/dl en un periodo de 48 h

AKIN: *Acute Kidney Injury Network*; Cr: creatinina; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease*.

condicionar cierto grado de deterioro de la función renal transitorio, que estará relacionado con nefroprotección y mejoría del pronóstico³⁸. Además, en 2 recientes artículos se llama la atención acerca del riesgo que entraña una visión excesivamente simplista en la interpretación de las variaciones de la función renal durante los episodios de ICA^{31,32}. Los autores introducen un elemento clave para interpretarlos, la evolución del estado clínico del paciente en respuesta al tratamiento. En este sentido existe evidencia de que el deterioro renal es un marcador de mal pronóstico en la ICA cuando se asocia con persistencia de congestión, pero no así cuando se logra una adecuada descongestión por efecto del tratamiento³⁹.

Un segundo aspecto relativo a la afectación de órganos diana es el daño miocárdico agudo. Probablemente afecta a un buen número de pacientes ingresados por ICA y también tiene repercusión en el pronóstico^{40,41}. Al igual que ocurre con el daño renal, no se conocen con exactitud las alteraciones fisiopatológicas que conllevan daño miocárdico, aunque se estima que pueden tener mecanismos similares: la excesiva activación neurohormonal, la sobrecarga hemodinámica, el descenso de la perfusión coronaria como consecuencia de fracaso de la función de bomba y la propia taquicardia⁴². El daño miocárdico durante la ICA se traduce en algunos pacientes, desde el punto de vista bioquímico, en la elevación de troponina en sangre, lo que en este contexto no significa que exista un infarto de miocardio. La proporción de pacientes con ICA en los que se eleva la concentración de troponina depende de la intensidad de la descompensación, de la terapia utilizada y de la técnica empleada para su determinación⁴². Hasta un 40% de los pacientes tratados con terapias vasoactivas, como la dopamina, que presentan concentraciones de troponina indetectables al ingreso, los incrementarán durante la hospitalización⁴³. En algunas series hasta el 75% de los pacientes experimentan elevaciones de la troponina por encima del percentil 99 (aunque solo en un 6,2% con valores comparables a los

del infarto miocárdico)⁴⁰. Si se emplean técnicas de alta sensibilidad para la determinación de troponina, la práctica totalidad de los pacientes con ICA se encontrarían en ese rango de concentración^{40,44}. Las técnicas de alta sensibilidad proporcionan una información pronóstica superior a las convencionales. Esto se refleja en un estudio de 202 pacientes con ICA y sin infarto agudo de miocardio, en el que se detectó un aumento de troponina de alta sensibilidad en el 98% de los participantes, frente al 56% con la determinación por el método convencional. Con independencia de la técnica, una concentración de troponina superior a 20 pg/ml identifica una población con un riesgo de muerte significativamente superior⁴⁵.

Por último, es también relativamente frecuente encontrar cierto grado de alteración en los parámetros de función hepática, tanto en pacientes ambulatorios con IC crónica como en la ICA^{22,46,47}. Se atribuye a la congestión hepática el incremento de transaminasas y los marcadores de colestasis. El daño hepático se debería a la sobrecarga de volumen y de presión junto a la reducción del gasto cardíaco, con la consiguiente disminución de perfusión hepática, daño hipóxico y puesta en marcha de mecanismos inflamatorios, estrés oxidativo y apoptosis ya descritos anteriormente⁴⁶. El interés creciente de la disfunción orgánica en la IC queda reflejado por la reciente publicación de un trabajo que describe específicamente la epidemiología y el valor predictivo de las alteraciones de los test de función hepática en pacientes con IC, tanto crónica como aguda, independientemente de su etiología y FE⁴⁷. Este estudio incluyó a 2.096 pacientes que disponían de determinaciones de transaminasas y bilirrubina al menos 60 días antes de un primer diagnóstico de IC, una cuarta parte de los cuales correspondían a episodios de ICA. A lo largo de casi 4 años de seguimiento se puso de manifiesto que los pacientes que presentaban niveles de AST o de fosfatasa alcalina más elevados, incluso dentro del rango de normalidad, así como aquellos con menores concentraciones de albúmina, tenían mayor riesgo de mortalidad. La

concentración de bilirrubina, sin embargo, no mostró asociación estadísticamente significativa con el pronóstico.

Probablemente ha sido el estudio RELAX-AHF⁴⁸, que analizó el papel de la serelaxina en la ICA, el que ha puesto el acento en la importancia pronóstica del daño orgánico durante los episodios de agudización. En este estudio se investigó el efecto de la serelaxina intravenosa sobre la disnea, la función renal y algunos marcadores de daño miocárdico en pacientes hospitalizados por ICA con disfunción renal leve-moderada. La serelaxina es una hormona polipeptídica recombinante de la relaxina-2 endógena, cuyos valores plasmáticos se incrementan en el primer trimestre del embarazo. La interacción con su receptor específico condicionará una serie de mecanismos bioquímicos que influirán fundamentalmente en el metabolismo del colágeno y en la modulación de la expresión génica de múltiples mediadores celulares. De ello se deriva sus principales efectos biológicos, entre los que se encuentran la reducción de la inflamación y fibrosis, así como un incremento de vasodilatación y flujo sanguíneo renal y estimulación del factor de crecimiento endotelial y la angiogénesis²⁰. El estudio RELAX-AHF ha aventurado la hipótesis de que los mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan durante las agudizaciones podrían seguir activos más allá de las mismas. De otro modo sería difícil de interpretar su resultado principal, consistente en una mejoría de la función renal varias semanas después de finalizado el tratamiento y controlada la agudización. Los resultados del estudio también pusieron de manifiesto que aquellos pacientes que presentaron durante el episodio de ICA mayores elevaciones en plasma de marcadores de congestión (NT-proBNP), daño miocárdico (troponina T ultrasensible), renal (creatinina y cistatina C) o hepático (transaminasas) tuvieron en conjunto mayores tasas de mortalidad a los 180 días (tabla 2).

¿Es posible conseguir la protección de los órganos diana en la insuficiencia cardiaca aguda?

Si asumimos que existen órganos diana especialmente sensibles a sufrir las consecuencias de las agudizaciones de la IC, la pregunta inmediata es si es posible protegerlos. Incluso

más importante, cómo hacerlo y, de conseguirlo, si ello se traducirá en una reducción de la morbimortalidad.

Lamentablemente no han sido pocos los esfuerzos, y si muchos los fracasos, a la hora de encontrar respuestas a estas preguntas. En los últimos años se han evaluado un gran número de moléculas que poseen propiedades biológicas potencialmente útiles para actuar sobre algunos de los mecanismos implicados en el daño orgánico (inotropismo, vasodilatación, funcionalismo renal, activación neurohumoral, inflamación, fibrosis, etc.), pero hasta la fecha ninguna de ellas ha podido demostrar beneficios clínicos objetivos y concretos (tabla 3).

El estudio RELAX-AHF es el único que, hasta el momento, ha aportado algo de optimismo al futuro de una hipótesis «órgano-protección». Las propiedades biológicas de la serelaxina, ya descritas, son especialmente adecuadas para encajar a la perfección en el escenario de protección orgánica en la ICA. De hecho, la perfusión de 30 mg/kg/día de serelaxina durante 48 h mostró un efecto favorable en las concentraciones a corto plazo de los marcadores de daño orgánico analizados en el estudio. Se puso de manifiesto, en los pacientes tratados, una incidencia menor de deterioro agudo de la función renal a las 48 h del ingreso, expresada por unas concentraciones más bajas de creatinina, cistatina C y urea durante los primeros 5 días de ingreso. La perfusión de serelaxina se acompañó también de una reducción significativa de troponina T y transaminasas a las 48 h, y la proporción de pacientes que incrementaron estos marcadores a lo largo del ingreso fue también menor. En el análisis de seguridad de este estudio se halló una reducción de la mortalidad cardiovascular de un 38% a los 180 días de la terapia. Se ha interpretado este fenómeno como un indicio de que el tratamiento de la fase aguda de la IC con serelaxina puede tener un impacto beneficioso en el pronóstico vital, probablemente a través de la protección de aquellos órganos cuyos biomarcadores han mostrado un perfil de respuesta más favorable.

De ser correcta esta interpretación, se abriría un nuevo escenario terapéutico en la ICA, el de la «órgano-protección». Por primera vez una intervención terapéutica en la fase de agudización de la IC se acompañaría de una modificación sustantiva y favorable del pronóstico vital de estos pacientes. Sería pues un cambio cuantitativo y también cualitativo.

Tabla 2 Asociación entre niveles de biomarcadores durante las primeras 48 h de ingreso por insuficiencia cardiaca aguda y mortalidad a los 180 días

Concentración de biomarcador durante las primeras 48 h	RR (IC 95%)	Valor de p
Incremento $\geq 0,3$ mg/dl de creatinina	1,78 (1,11-2,82)	0,016
Incremento $\geq 20\%$ de troponina	1,80 (1,16-2,77)	0,0076
Incremento $\geq 0,3$ mg/dl de cistatina C	2,10 (1,38-3,20)	0,0004
Incremento $\geq 20\%$ de AST	1,66 (0,92-3,00)	0,099
Incremento $\geq 20\%$ de ALT	1,96 (1,13-3,40)	0,0015
Descenso $> 30\%$ de NT-proBNP	0,47 (0,31-0,69)	0,0001

Datos extraídos del estudio RELAX-AHF⁴⁸.

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; IC: intervalo de confianza; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; RR: razón de riesgo.

Tabla 3 Ensayos clínicos con fármacos potencialmente útiles en el mecanismo de organoprotección en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda

Ensayo clínico	Pacientes, n	Fármaco	Resultado
SURVIVE ⁷	ICA 1.327 pacientes	Levosimendan frente a dobutamina	Tendencia (no significativa) a menor mortalidad a los 6 meses con levosimendan frente a dobutamina
EVEREST ⁸	ICA 4.133 pacientes	Tolvaptán frente a placebo	Sin modificación de mortalidad global o reingresos por IC en el primer año
ASCEND-HF ⁹	ICA 7.141 pacientes	Nesiretide frente a placebo	Reducción no significativa de disnea, sin efecto en mortalidad o reingresos a 30 días
ROSE-AHF ¹⁰	ICA y disfunción renal 360 pacientes	Dopamina (2 mcg/kg/min) frente a placebo	Efecto neutro en descongestión y función renal
ASTRONAUT ¹¹	ICA 1.615 pacientes	Nesiretide frente a placebo	Sin efecto en reducción de mortalidad o reingresos a 6 meses de seguimiento
PROTECT ¹²	ICA y disfunción renal 2.033 pacientes	Aliskirén frente a placebo	No mejoría de la disnea ni de la disfunción renal, sin efecto sobre eventos cardiovasculares a los 60 días y mayor riesgo de convulsiones con rolofilina

IC: insuficiencia cardíaca; ICA: insuficiencia cardíaca aguda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850–70.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future direcciones. *Circulation*. 2006;114:2871–91.
- Paulus WJ, Tscöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–71.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–442.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. Epidemiology of heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163–70.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803–69.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297:1883–91.
- Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. *JAMA*. 2007;297:1319–31.
- O'Connor CM, Starling RC, Hernández AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43.
- Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533–43.
- Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: The ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013;309:1125–35.
- Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, et al. PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:1419–28.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1076–84.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725–36.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme, a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442–63.
- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA*. 2011;306:1669–78.
- Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:557–73.

18. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure—re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:165–9.
19. Kunishige M, Kijima Y, Sakai T, Akutagawa O, Matsuo A, Nishibe A, et al. Transient enhancement of oxidant stress and collagen turnover in patients with acute worsening of congestive heart failure. *Circ J.* 2007;71:1893–7.
20. Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, Cotter G, Metra M. Relaxin: Review of biology and potential role in treating heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:75–82.
21. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33:2135–42.
22. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: An analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:302–11.
23. Palaus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263–71.
24. Ronco C, Ciccoira M, McCullough P. Cardiorenal syndrome type 1. Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1031–42.
25. 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;53:589–96.
26. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege 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;53:582–8.
27. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:811–7.
28. Milo O, Cotter G, Kaluski E, Brill A, Blatt A, Krakover R, et al. Inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema: Implications on the pathogenesis and outcome of acute ischemic versus non-ischemic acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:222–6.
29. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
30. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;21:1–138.
31. Damman K, Tang W, Testani J, McMurray J. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35:3413–6.
32. Damman K, Testani J. The kidney in heart failure: An update. *Eur Heart J.* 2015;36:1437–44.
33. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J.* 2004;147:331–8.
34. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:188–95.
35. Damman K, Valente M, Voors A, O'Connor C, van Veldhuisen D, Hillege H. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455–69.
36. Filippatos G, Framakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: Things are seldom what they seem. *Eur Heart J.* 2014;35:416–8.
37. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122:265–72.
38. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2001;4:685–91.
39. Wattat M, Darawsha W, Solomonica A, Hijazi M, Kaplan M, Makhouh B, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:932–7.
40. Peacock WF, de Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117–26.
41. You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2007;153:462–70.
42. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: On behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart failure section. *Eur Heart J.* 2012;33:2265–71.
43. Gheorghiade M, Gattis Stough W, Adams KF Jr, Jaffe AS, Hasselblad V, O'Connor CM. The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure (PRESERVED-HF). *Am J Cardiol.* 2005;96:18G–25G.
44. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:718–25.
45. Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Llanos J, Manzano-Fernández S, Bonaque JC, Boronat M, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J.* 2012;163:1002–10.
46. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail.* 2010;16:84–90.
47. Ambrosy A, Dunn T, Heidenreich P. Effect of minor liver function test abnormalities and values within the normal range on survival in heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:938–41.
48. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. RELAX in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:29–39.