

Revisión Sistemática

Síndrome Cardiorenal: Manejo Actual y Nuevas Perspectivas



AUTORES:

Autores: Monkowski M¹, Lombi F², Trimarchi H³

¹: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

²: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

³: Servicio de Nefrología, jefe de servicio y de trasplante renal Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

REVISIÓN SISTEMÁTICA SÍNDROME CARDIORENAL: MANEJO ACTUAL Y NUEVAS PERSPECTIVAS

Autores:

Monkowski M¹, Lombi F², Trimarchi H³

¹: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

²: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

³: Servicio de Nefrología, jefe de servicio y de trasplante renal Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Titulo abreviado: Síndrome cardiorenal

Dirección postal: Dr. Matías Monkowski, servicio de nefrología
Hospital Británico, Perdriel 74, 1280, Buenos Aires, Argentina

Fax (54-11) 43046400 Int. 2551/2

e-mail: matias.mnk@gmail.com

RESUMEN

El síndrome cardiorenal (SCR) resulta de la interacción bidireccional patológica entre corazón y riñones. El grupo ADQI (Acute Dialysis Quality Group) ha propuesto una clasificación del SCR en dos grandes grupos, cardiorenal y renocardiaco, basado temporalmente en la afectación inicial de una de los dos y de las diferentes fisiopatologías en ellas incluidas. A su vez, ambas, según el tiempo de presentación se dividen en aguda o crónica. De todas maneras, independientemente del mecanismo y el órgano inicialmente afectado, la injuria persistente deriva en reparación con fibrosis y finalmente disfunción orgánica. En los últimos años se ha hecho especial hincapié en diferenciar los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada (ICFEr o ICFEp) tanto desde el punto de vista fisiopatológico como terapéutico. En los últimos años conforme fueron aumentando la prevalencia e incidencia de factores de riesgo tales como: hipertensión, diabetes y obesidad, en el contexto de una población envejecida por el aumento de la expectativa de vida también se refleja un aumento y prevalencia de los SCR. La siguiente revisión se enfoca en los principales aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos del SCR teniendo como objetivo de nutrir a los distintos actores de herramientas para lograr mitigar y eventualmente revertir los procesos de daño y de esta forma lograr enlentecer la progresión hacia la disfunción orgánica terminal.

PALABRAS CLAVES

Síndrome cardiorenal, congestión, ICFEp, ICFEr

ABSTRACT

Cardiorenal syndrome (CRS) results from a complex and bidirectional interaction between the failing heart and the kidneys. The Acute Dialysis Quality Group (ADQI) proposed an effective classification of CRS divides into two main groups, cardiorenal and renocardiac. According to the presentation time, they are divided then into acute or chronic. However, the final common pathway with persistent injury in kidney and heart is fibrosis and finally organ disfunction. Based en physiopathology and treatment, there are several differences between Heart failure with reduced or preserved excretion fraction (HPrEF o HFpEF). Prevalence and incidence data shows an increase in CRS also due to an increasing incidence and prevalence of risk factors such hypertension, age, diabetes, obesity. The following review will focus on the main aspects of physiopathology, diagnostic tools and treatment strategies to reverse injury or slow down the progression to organ disfunction.

KEYWORDS

Cardiorenal Syndrome, Congestion, HFpEF, HFrEF

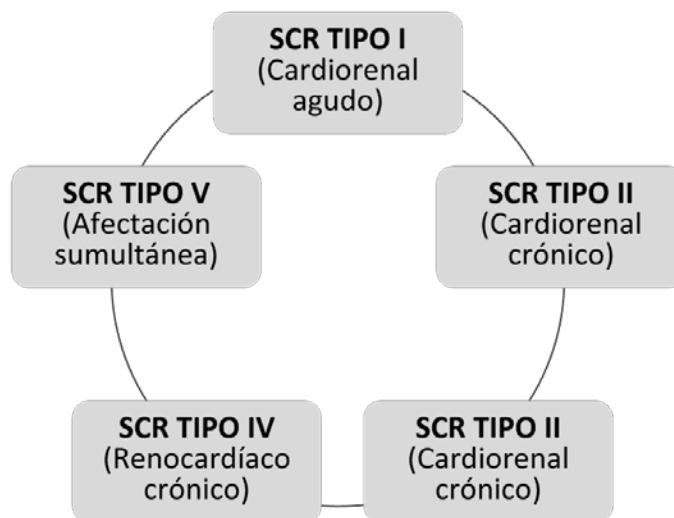
INTRODUCCIÓN

El síndrome cardiorenal (SCR) es un desorden fisiopatológico que afecta a ambos órganos produciendo declinación de sus funciones a través de vías que se intercomunican entre sí de forma bidireccional en la cual una condición patológica afecta a la otra.¹ La incidencia y prevalencia ha ido en aumento en los últimos años, en gran parte por incremento tanto de la incidencia como prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovasculares como la HTA, diabetes, IRC, obesidad, sedentarismo, dislipemia y edad avanzada. Se estima que entre el 25-63% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen alguna forma de SCR.²

Tanto la insuficiencia cardíaca como la insuficiencia renal son factores independientes de mortalidad, la cual aumenta exponencialmente con la asociación de ambas. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño de ambos órganos son a menudo similares. La vía final común del daño persistente y la repetición de los mecanismos injuriantes es la reparación con fibrosis, lo cual constituye un daño orgánico irreversible.

La clasificación resulta en ocasiones puramente semántica, determina que órgano fue afectado de forma inicial, produciendo como consecuencia alteración en el otro, situación que en la mayoría de las situaciones es difícil de determinar. En esta revisión esta división se hará para revisar conceptos epidemiológicos, etiológicos y fisiopatológicos, mientras que el diagnóstico y tratamiento se abordará de forma conjunta.

Se clasifica en 5 tipos:



SCR tipo I

La incidencia de injuria renal aguda (IRA) en la insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) estimada es del 20-40%.³

FISIOPATOLOGÍA:

Mecanismos hemodinámicos: Se basan en la alteración de mecanismos que determinan la presión de perfusión renal (PPR), como son presión arterial media (PAM) y Presión venosa central (PVC).

De manera que se puede decir que $PPR = PAM - PVC$.

La caída del gasto cardiaco (GC) produce caída en el flujo sanguíneo renal (FSR) por falla anterógrada. Debido a que los riñones reciben el 20-25% del GC, esto gatilla mediante la estimulación de baroreceptores renales, vasoconstricción de la arteriola aferente adenosina mediada y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y simpático, lo que inicialmente tiende a mantener la tasa de filtrado glomerular (TFG). Si persiste el daño, la caída del FSR termina produciendo hipoxia tubular e injuria tubulointersticial y activación neurohumoral persistente.⁴

El otro mecanismo hemodinámico involucrado en el desarrollo del SCR tipo I, considerado los últimos años como el principal, está relacionado con la congestión venosa. Durante la insuficiencia cardiaca aguda (ICD), por falla retrógrada, se produce aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI), sobrecarga en la aurícula izquierda (AI) y en la circulación pulmonar, con la consecuente congestión pulmonar, aumento en la presión de la aurícula derecha (AD) y elevación de la presión venosa central (PVC).⁵ Esto produce retraso en el flujo (*outflow*) venoso con la consecuente congestión venosa y linfática (esta última ayuda a perpetuar el mecanismo), elevación de presiones eferentes, disminución en la presión de perfusión transrenal, aumento de la presión hidrostática intraglomerular e intratubular, produciendo disminución en la presión de perfusión renal.

Por otro lado, en casos de congestión severa, hay elevación de la presión intraabdominal, lo que contribuye a disminuir la perfusión renal producto de una menor distensión (compliance) abdominal. De manera que en estos pacientes podría ser necesaria, aparte del uso de diuréticos o extracción mecánica de fluidos con terapia de soporte renal a través de la modalidad de ultrafiltración, la realización de paracentesis evacuadora o cirugía de descompresión abdominal.⁶

Mecanismos neurohumorales: La hipoperfusión renal persistente y aumento en la presión hidrostática en el territorio venoso alteran los mecanismos autoreguladores renales. Como consecuencia, hay un aumento en la activación simpática, del SRAA y liberación no osmótica de hormona anti-diurética (ADH).⁷ Como consecuencia se produce vasoconstricción sistémica y renal con caída del FSR y TFG. La estimulación simpática causa vasoconstricción renal sin preferencia por la arteriola aferente o eferente, a diferencia de la angiotensina II (AT II). La liberación de ADH no osmótica contribuye a la hiponatremia y al aumento en la reabsorción de urea, los cuales son marcadores de mal pronóstico en la ICD. La angiotensina II, a su vez, estimula la liberación de ADH, generando así un círculo vicioso.⁸ El efecto final es la reducción en el filtrado glomerular y subsecuentemente, disminución del ritmo diurético.

SCR Tipo II

Se ha observado una prevalencia de IRC en pacientes con insuficiencia cardiaca de hasta un 45-63%. Esta asociación aumenta la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares.

FISIOPATOLOGÍA:

En los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (IC), la fisiopatología del síndrome cardiorenal tipo 2 hay que enfocarlo de manera unicista, pero teniendo en cuenta algunos conceptos que difieren en su desarrollo según si el paciente presenta insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER) o preservada (ICFEp).

- **ICFER:** Definida por síntomas y signos cardinales de IC + fracción de eyección (FEY) VI menor a 40% por ecocardiograma. Se presenta más comúnmente en hombres, tabaquistas, dislipémicos y diabéticos. Su principal causa es la cardiopatía isquémica coronaria, con el desarrollo de cardiopatía isquémico-necrótica⁹, aunque también se ha asociado a algunas valvulopatías. Se la considera sinónimo de insuficiencia cardiaca sistólica¹⁰. Presentan típicamente caída del GC con activación de sistemas neurohumorales. Se produce a su vez un aumento en el volumen residual del VI, lo cual provoca stress parietal al final de la sístole, sobrecarga de volumen y remodelamiento excéntrico del VI. Como se abordará más adelante, debido a los mecanismos fisiopatológicos antepuestos, se ha demostrado el beneficio del bloqueo de los sistemas neurohumorales en estos pacientes.¹¹

- **ICFEp:** Esta subentidad clínica ha ido ganando importancia en los últimos 20 años, a tal punto que en la actualidad se consideran el 50% de todos los pacientes con IC.¹² Sus factores de riesgo son: *edad avanzada, HTA, DBT, sexo femenino, obesidad, enfermedad microvascular coronaria, IRC.*¹³ La definición comprende síntomas y signos cardinales de IC + FEY VI mayor a 50%. No es considerada sinónimo de disfunción diastólica, la cual se presenta de forma variable. Recientemente se describió la ICFEsn (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección subnormal), que comprende pacientes con FEY VI entre 40-50%, y comparten características con ambas entidades.¹¹ Los pacientes con ICFEp se presentan clásicamente con alteración en la relajación del VI e incremento en la presión diastólica del VI, lo que determina una mayor presión de fin de diástole (PFD), con la consecuente congestión.¹⁴ A su vez, la HTA de larga data provoca sobrecarga por presión, remodelamiento cardíaco, mayor disfunción diastólica con HVI concéntrica, sin dilatación.¹⁵ Como se mencionó anteriormente, debido al aumento en la prevalencia de la ICFEp en los últimos años, se ha hecho particular hincapié en algunos conceptos fisiopatológicos que lo involucran en SCR.

Los pacientes con ICFEp tienen mayor prevalencia de hipertensión pulmonar (HTP) que aquellos con ICFER. En los pacientes con IRC, la HTP postcapilar es más frecuente que en aquellos sin IRC, aunque la precapilar sigue siendo el subtipo más frecuente.¹⁶ La misma contribuye a un peor pronóstico en estos pacientes. La HTP en IRC se presenta en aproximadamente un 20-25% a través de los distintos estadios.¹⁷ La presencia de HTP hace particularmente susceptibles a episodios de IRA por congestión venosa. Se debería evaluar mediante cateterismo derecho aquellos pacientes con alta probabilidad de HTP basado en la presencia por ecocardiograma de velocidades de regurgitación tricuspídea mayores a 2.9 mts/seg.

Disfuncion endotelial

Es el concepto fisiopatológico más relevante en estos pacientes. Esto está relacionado con mecanismos inflamatorios sistémicos producto de obesidad, HTA, diabetes, IRC, activación del SRAA. Esta última, contribuye particularmente a la disfuncion endotelial por activación, a través de efectos mediados por ATII, de la NADPH oxidasa, produciendo especies reactivas del oxígeno (ROS) y menor disponibilidad de óxido nítrico (ON). Estos procesos fisiopatológicos causan a nivel miocárdico inflamación coronaria endotelial microvascular, lo que estimula a los cardiomiocitos y fibroblastos cardiacos, a través del eje GMPc-PKG, con la posterior HVI y fibrosis cardiaca por hipofosforilación de la titina.¹⁸ La disfuncion microvascular endotelial coronaria se ha observado hasta en el 75% de pacientes con ICFEp, y demostró tener asociación directa con la microalbuminuria, elevación de ProBNP y disfuncion del VD.¹⁹

Incompetencia cronotrópica

Otra alteración característica de los pacientes con ICFEp es la incompetencia cronotrópica secundaria a disfuncion autonómica con disminución de la sensibilidad a baroreflejos y activación simpática, lo que en definitiva provoca activación simpática renal, con vasoconstricción y caída del FSR. Esta alteración se asocia con caída de la TFGe y elevación del ProBNP.²⁰

Insuficiencia cardiaca con FEr	Insuficiencia cardiaca con FEp
Disfunción sistólica	Disfuncion diastólica (variable)
Hombres, cardiopatía coronaria	Mujeres, obesidad, IRC
Remodelado excéntrico/dilatación	Remodelado concéntrico
Enfermedad arterial coronaria	Disfuncion endotelial
Cardiopatía isquémico-necrótica	Incremento de presiones de llenado del VI
Mejor respuesta diurética	Menor respuesta diurética
FEY menor a 40%	FEY mayor a 50%

Tanto el patrón ICFEr como ICFEp suelen presentar, en algún momento, disminución del gasto cardíaco. Es mas sencillo de comprender el mecanismo en el caso de los pacientes con ICFEr. Sin embargo, los pacientes con ICFEp pueden desarrollarlo debido a que el aumento en la presión de llenado del VI (mecanismo principal en estos pacientes), provoca disminución en el llenado sistólico del VI, lo que lleva a una inadecuada reserva volumétrica y caída del GC. Esto conlleva a la activación de mecanismos autorreguladores lo cuales inicialmente logran mantener la TFG.²¹ La activación persistente del sistema neurohumoral provoca mayor retención de sodio y agua, congestión subclínica inicial, disfuncion renal por elevación de la presión intersticial intrarenal, colapso tubular y disminución del gradiente de presión a través del glomérulo y finalmente,

caída del FG. La persistencia del cuadro lleva a la congestión clínica, con expansión del volumen plasmático inicial debido a la poca distensión (compliance) intersticial. Cuando la compliance del intersticio aumenta (esto sucede en IC crónica), este adquiere la capacidad de almacenar mayor cantidad de líquido.²² En este contexto, con la disminución del volumen circulante eficaz disminuye la presión hidrostática capilar, lo que facilita el intercambio de fluidos del intersticio al intravascular, expandiendo el mismo nuevamente. El **shift** se ve ampliamente favorecido por las alteraciones en la permeabilidad capilar endotelial.²² La hipervolemia persistente puede precipitar episodios de ICD cuando el sistema neurohumoral media la vasoconstricción en el territorio venoso, trasladando líquido desde el reservorio esplácnico hacia el central.²³

Los eventos fisiopatológicos que suceden a nivel renal tienen su consecuencia tanto por la hipoperfusión como por la sobrecarga. Ante una caída en el FSR, el volumen plasmático expuesto a un gradiente de presión de filtración por superficie capilar disminuye. Esto provoca un aumento rápido en la presión oncótica del capilar glomerular a nivel de la arteriola aferente, lo que logra aumentar la fracción de filtración (FF, normalmente de 20%) hasta un máximo de 60%. Si el FSR persiste disminuido a pesar del incremento máximo en la FF, terminará cayendo la TFG. Este mecanismo resulta independiente de los cambios en las presiones hidrostáticas.⁸ Al aumentar la FF, la presión oncótica peritubular aumenta, lo cual produce reabsorción de sodio y agua. La sobrecarga de volumen produce a nivel renal (dado que es un órgano encapsulado) un aumento en la presión hidrostática del fluido intersticial y capilar peritubular, mientras que la presión oncótica del fluido intersticial disminuye debido a la remoción de proteínas intersticiales por elevación del flujo linfático. Esto último también provoca mayor reabsorción de sodio y agua por parte del túbulo proximal (TP).⁸ El aumento en la absorción de sodio y agua por parte del TP produce menos llegada de ClNa a la mácula densa, lo que produce liberación de ON y (Pg) E2, con la consecuente liberación de renina en las células granulosas, activación del SRAA y perpetuación del cuadro.

Fibrosis:

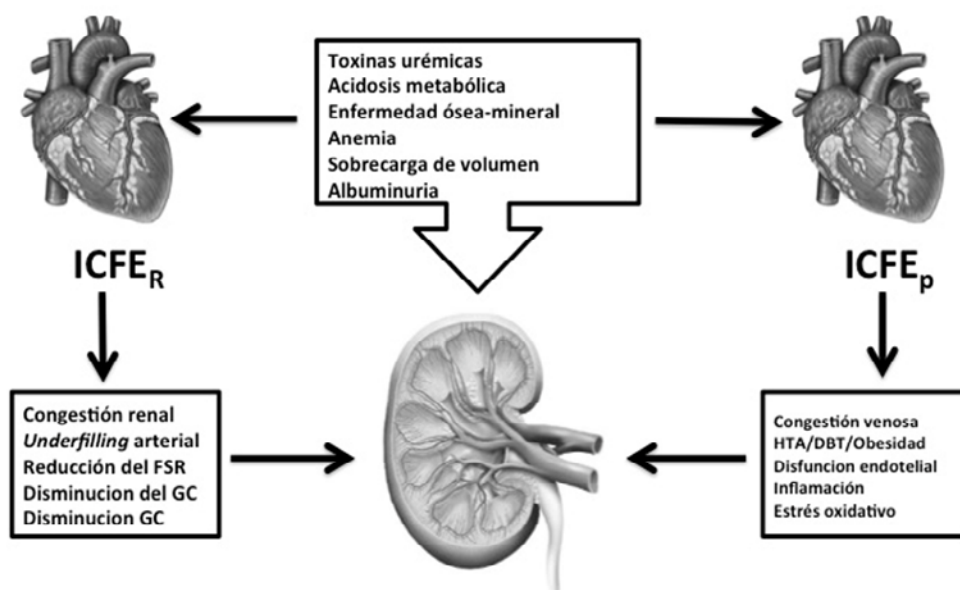
La vía final común en la evolución de la injuria orgánica persistente es gatillada por cascadas celulares y moleculares complejas que culminan en fibrosis tisular. Esta respuesta fibrogénica puede producir cicatriz parenquimatosa y finalmente disfunción celular y orgánica.²⁴ Tanto en el riñón como en el corazón la fibrosis deriva de procesos como inflamación, daño por isquemia-reperfusión, estrés oxidativo, disfunción endotelial, edad, HTA, diabetes, obesidad, llevando a la IRC e IC. A nivel miocárdico el remodelamiento involucra secreción de proteínas de la MEC por parte de miofibroblastos. A nivel renal, la fibrosis tubulointersticial y disfunción se genera por diferenciación de las células epiteliales tubulares a miofibroblastos en un proceso llamado transición epitelio-mesenquimal, adquiriendo un fenotipo fibroblástico con capacidad de síntesis de MEC (colágeno tipo I y III, fibronectina). La aldosterona es uno de los responsables de activar la cascada de reacciones, aunque también se conocen otros como TGF-beta 1, NGAL (lipocalina 2), FGF-23 que

también promueven la fibrosis via activación del receptor de mineralocorticoide (RM). La obesidad per se (considerado por algunos como IC estadio A) se encuentra fuertemente asociada con inflamación y fibrosis. En estos se observó up regulation en la expresión de galectina-3 de RM.²⁵

Un concepto relativamente reciente es el de los microRNAs, los cuales constituyen una familia de RNAs no codificantes que están involucrados en la regulación y expresión de vías de señalización intracelular. Estos pueden inducir fibrosis en respuesta a daño tisular persistente con mayor predisposición en algunos pacientes, quienes tendrían un “perfil bioprofibrótico”. Ejemplo de algunos microRNAs con perfil profibrótico que se han estudiado son: miR-192, miR-21, miR-433, miR-324-3p (*La mayoría activa la vía TGFbeta-SMAD3*).²⁶

Además, la activación de la vía del receptor de mineralocorticoide juega un papel fundamental en su propagación y desarrollo.²⁷ En este contexto, múltiples estudios mayormente en animales se están realizando con el objetivo terapéutico de disminuir estos efectos, algunos de estos potenciales fármacos incluyen a: avosentan (antagonista de endotelina), bardoxolona (inhibe la vía NFkB).

Conocidos y probados son los efectos antifibróticos de los inhibidores del SRAA utilizados en la práctica clínica. Numerosos mediadores de fibrosis inducida por aldosterona se han estudiado los últimos años como GAL-3 (galectina-3, miembro de la familia de las lectinas), NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos), ST-2 (miembro de familia de receptores de IL-1) y cardiotrofina-1 (factor hipertrófico cardiaco). Se hipotetiza que estos podrían jugar un rol importante como biomarcadores en humanos, con el objetivo de identificar pacientes con vías profibróticas activadas.²⁸



SCR Tipo III

La IRA esta reportada en el 70% de los pacientes la unidad de terapia intensiva (UTI), de los cuales entre 5-25% de ellos desarrollan injuria renal aguda (IRA) severa con requerimiento de TRR, llevando a una mortalidad cercana al 50-80%.²⁹ Esta claro que la incidencia de IRA ha ido en aumento, sin embargo, la epidemiología del SCR tipo III es mas difícil de caracterizar.

FISIOPATOLOGÍA

La IRA puede causas disfuncion cardiaca a través de distintos varios fisiopatológicos.

INFLAMACIÓN

Injuria celular tubular gatilla la activación de la inmunidad innata con el consecuente reclutamiento de células inflamatorias hacia el riñon.³⁰ Esto provoca secreción de citokinas proinflamatorias a la circulación sistémica (Interferón gamma, TNF-alfa, IL-1beta, IL.6, IL-18), lo que, particularmente a nivel cardiaco, según lo observado en estudios in vivo e in vitro, provoca depresión de la contractilidad miocárdica.³¹

Activación neuroendócrina:

Tanto la activación del SRAA como del sistema simpático ocurre en la IRA, los cuales se asocian consecuentemente a efectos cardiotóxicos.³² Los mismos son incremento en la demanda de oxigeno miocárdico, disrupción en la homeostasis del calcio, apoptosis e hipertrofia de miocitos.³³ Su activación a largo plazo podría inducir reprogramación celular, necrosis y finalmente fibrosis.³⁴ A pesar de este proceso, hay escasa evidencia hay sobre el uso efectivo de bloqueadores del SRAA en pacientes con SCR tipo III.

Disfunción mitocondrial:

Se ha observado este fenómeno en miocitos de pacientes con IRA. Su importancia radica en que los mismos requieren aporte constante de ATP para mantener su función contráctil. En modelos animales de isquemia miocárdica, la misma induce disfunción mitocondrial, lo que eleva los niveles locales de ROS y provoca disfunción cardíaca y apoptosis por incremento en los niveles de caspasa-3.³⁵

Acidosis metabólica:

Conocido es su efecto proarritmogénico y reductor de la contractilidad miocárdica y vascular, principalmente bajo situaciones de academia severa (PH menor a 7.20). Se ha observado que la acidosis afecta el flujo de electrolitos esenciales para el potencial de acción de membrana del miocito como sodio, potasio y calcio, provocando el estado proarritmogénico, así como disminución de la contractilidad.³⁶

Uremia:

Mas de 100 tipos potenciales de toxinas urémicas han sido identificadas, desde pequeñas y solubles, de mediano tamaño hasta las unidas a proteínas. Las mismas, mediante mecanismos de tipo inflamatorio

inducen disfunción endotelial coronaria y disminución del GC.^{37,38} Este mecanismo tiene una implicancia aún mayor en el desarrollo del SCR tipo 4.

Hiperkalemia:

Se asocia, en valores mayores a 7 meq/l, a arritmias fatales (*Por repolarización rápida, prolongación del QRS, arritmias ventriculares*).³⁹

Sobrecarga de volumen:

La sobrecarga de volumen en pacientes con IRA se asocia con aumento en el riesgo de requerir TRR.⁴⁰ Los efectos negativos a nivel cardíaco son edema intersticial y reducción en la compliance del VI en modelos animales.⁴¹ Se lo asociado con aumento en el riesgo de arritmias.⁴²

SCR Tipo IV:

Está bien establecido que la disfunción renal crónica es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (ECV). El mismo se incrementa y se hace más evidente a partir de estadios III b - IV de IRC.⁴³ Particularmente en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en hemodiálisis (HD), la prevalencia es cercana al 50%⁴⁴ y el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares (CV) es 20 veces mayor que en la población general.

FISIOPATOLOGÍA:

Toxinas urémicas

Han sido numerosas las que se han estudiado (*P-Cresol, Indoxil Sulfato, N-Oxido de Trimetilamina o TMAO, Acido indolacético o IAA, entre otras*). Las mismas se acumulan a medida que disminuye progresivamente el filtrado glomerular, siendo más relevantes en pacientes con IRCT en HD. Las principales toxinas urémicas implicadas en el desarrollo de ECV son aquellas unidas a proteínas, las cuales son dificultosas de remover con la hemodiálisis convencional.⁴⁵ El principal mecanismo mediante el cual producen ECV es disfunción endotelial producto de activación de vías inflamatorias (*P-Cresol activa la vía de la Rho-Kinasa, TMAO la del NFkB e IS inhibe la síntesis de ON*).^{46,47} Esta bien estudiado que la disfunción endotelial es causa de ICfEp (Apoyada también por una fuerte asociación reciente con la albuminuria).⁴⁸ Otro mecanismo que involucra las toxinas urémicas es el efecto protrombótico que se activa a nivel de las células musculares lisas vasculares (*activación del factor tisular*). También se ha visto que tanto IS como TMAO se asocian fuertemente con el desarrollo de aterosclerosis. Los mecanismos inflamatorios previamente descriptos provocan un desbalance a nivel mitocondrial en los miocitos respecto a la demanda/consumo de oxígeno, con el consecuente efecto pro oxidativo. La carbamilación proteica provoca alteración estructural en la funcionalidad proteica, lo que conlleva a mayor mortalidad y eventos CV.⁴⁹

Inflamación crónica

Producto de activación crónica de mecanismos neurohumorales y toxinas urémicas circulantes. En pacientes con IRCT se ha observado valores elevados de IL-6. Su principal mecanismo de daño es la disfunción endotelial como se explicó anteriormente.⁵⁰

Enfermedad ósea mineral

Presente en IRC en estadios avanzados (TFGe menor a 30 ml/min/1.73 m²). Se asoció con aumento en la presión de pulso, disminución en la perfusión coronaria, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y estenosis aortica, producto del hiperparatiroidismo secundario con las consecuentes calcificaciones valvulares y endoteliales.^{51,52} Se ha propuesto como mecanismos de los mismos no solo la elevación patológica de la parathormona, sino al FGF-23, la fetuina-A y osteoprotegerina.^{53,54} El FGF-23 posee efectos protectores contra la fibrosis y son fosfatúricos en condiciones fisiológicas junto con su correceptor klotho. En IRC avanzadas klotho disminuye su concentración y el FGF-23, por vías Klotho independientes promueve la fibrosis cardiaca.

Microbiota intestinal

Los pacientes en hemodiálisis suelen inducir episodios de microisquemia intestinal, lo que genera translocación bacteriana e inflamación sistémica. Los cambios en la composición de la microbiota, a su vez, produce incremento en la producción de toxinas urémicas, con sus efectos deletéreos ya descritos.^{55,56}

Acidosis metabólica

En IRC cumple un papel menos patogénico que el descrito en SCR tipo III, por el hecho que es poco frecuente en estos encontrar acidemias severas. De todas maneras, la acidosis metabólica crónica se la asocio con disfuncion diastólica.⁵⁷

Muerte súbita

El riesgo de la misma, así como de arritmias ventriculares se observa de forma frecuente, en los pacientes con IRCT, en los episodios interdialíticos mas prolongados, debido, principalmente a la hiperkalemia (valores mayores a 6 meq/l). La otra situación en la cual hay riesgo de arritmias y muerte súbita es intradiálisis. Las dos situaciones que mayor predisposición generan a la misma son valores de potasio y calcio en el dializado menores a 2 y 1.25 mmol/l, respectivamente. Por tal motivo, se aconseja a los nefrólogos elevar el valor de los mismos en el dializado.⁵⁸

Anemia

La fisiopatología de la anemia en la IRC incluye mecanismos inflamatorios que provocan mala utilización del hierro, ferropenia y disminución de la eritropoyesis. La anemia per se asocia con activación del sistema neurohumoral, con el consecuente aumento en la FC, lo que demanda mayor gasto de oxígeno miocárdico y posterior HVI. Se asoció particularmente la ferropenia a la evolución CV en los pacientes en hemodiálisis. Esto se sustenta en el estudio CONFIRM-HF en el cual se demostró que los pacientes en hemodiálisis crónica

con ferropenia y FEY menor a 45% bajo tratamiento con hierro carboximaltosado por un año, lograron disminuir significativamente el riesgo de hospitalizaciones por ICD.^{59,60} De esta manera se asocia al déficit de hierro con alteración en la contractilidad miocárdica. El aporte del mismo se cree que tiene un efecto beneficioso a nivel mitocondrial miocárdico.

Hipotensión intradiálisis

Provoca el fenómeno de stunning o atontamiento miocárdico (anormalidades transitorias en la motilidad parietal miocárdica) con la consecuente disfunción sistólica, lo cual está asociado a mayor mortalidad CV y por todas las causas.^{61,62}

SCR tipo V

Su tipificación es básicamente una cuestión semántica. Las patologías asociadas más frecuentemente con la aparición “simultánea” de enfermedad renal y cardíaca son producto de, en la mayoría de los casos, enfermedades sistémicas como amiloidosis, diabetes, sepsis, cirrosis, enfermedades del tejido conectivo (*Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, sarcoidosis*).⁶³ La fisiopatología depende de cada patología subyacente, al igual que su diagnóstico. El tratamiento está basado en la patología de base y conceptos que serán tratados, de forma no específica mas adelante en esta revisión.

HERRAMIENTAS UTILES EN EL DIAGNOSTICO DEL SCR

Valoración de IRA en contexto de SCR 1: IRA?, ¿pseudoIRA?, daño glomerular o tubular?

Es bien conocido que el deterioro en la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (IC) se asocia a peor pronóstico.⁶⁴ No se puede aseverar lo mismo en quienes desarrollan deterioro en la función renal en contexto de ICD (SCR tipo I), debido a la falta de consenso en su definición. Se ha propuesto el término “*worsening renal function*” o deterioro en la función renal, lo cual hace referencia a un aumento absoluto en los valores de creatinina sérica mayores o iguales a 0.3 mg/dl durante el tratamiento descongestivo de la ICD.⁶⁵ Esta cuestión tiene relación directa con la fisiopatología del SCR I, la cual se basa, como se ha explicado anteriormente, en la afectación principalmente tubular. De esta manera, y dado que las definiciones de IRA utilizan cambios en los valores de creatinina sérica así como de otros marcadores de FG (cistatina C), no reconoce patrones de daño tubular, además de presentar limitaciones conocidas. En el caso de la creatinina sérica sus valores se modifican con el metabolismo y masa muscular, edad, ingestión proteica, volumen de distribución, fármacos que compiten por secreción tubular, degradación extrarrenal, y la cistatina C con el tabaquismo, inflamación, adiposidad, enfermedad tiroidea, malignidad, glucocorticoides. Se ha propuesto al nitrógeno ureico en sangre (BUN) como método para medir función tubular en pacientes con SCR I. Una diferencia relevante en este contexto, entre creatinina sérica y BUN, es que este último se reabsorbe a nivel tubular. Tanto la ADH como el SRAA median el transporte de urea junto con la reabsorción de sodio, de manera que el BUN representaría un espejo renal del sobreestímulo neurohumoral en la ICD. Esta condición está amplificada por el underfilling arterial y la diuresis secundaria al tratamiento.⁶⁶ Algunos autores estudiaron la relación BUN/Crs para el diagnóstico de WRF en SCR tipo I.

El incremento de la relación se asoció con peores resultados en estos pacientes.⁶⁷ Biomarcadores de daño tubular como NGAL y KIM-1 han sido estudiados, pero las mismas no proveen información específica acerca de la disfunción renal en el contexto de ICD.⁶⁸

Se propone, para diferenciar dentro del término deterioro de la función renal del SCR tipo I los siguientes conceptos:

- **Pseudo IRA:** Secundario al tratamiento descongestivo efectivo. Se ha demostrado que estos pacientes no tienen peor pronóstico por presentar elevación en la creatinina sérica durante la internación, la cual frecuentemente retorna a su valor habitual al egreso hospitalario. Suelen ser pacientes lo suficientemente bien perfundidos y muestran buena respuesta al tratamiento descongestivo. Este subtipo es reconocible por hemoconcentración y reducción en la osmolaridad durante el tratamiento descongestivo.⁶⁹ Contrariamente, los pacientes con aparente mejoría en la función renal durante el tratamiento diurético experimentan peores resultados. Ha sido hipotetizado que esta última situación paradójica podría reflejar la discontinuación de IECA/ARA y/o betabloqueantes o disfunción del VD con elevada PVC.⁷⁰

- **IRA:** Relacionado fisiopatológicamente con la presencia de ambos mecanismos, congestión e hipoperfusión. Suelen ser pacientes con respuestas parciales al tratamiento descongestivo (congestión residual) y con deterioro de función renal persistente. Suelen requerir adición de otro diurético para lograr descongestión eficaz o de ultrafiltración.⁷¹ Este subtipo está asociado con congestión residual, además de overdrive neurohumoral, pobre respuesta diurética, elevación de la urea, avidez de sodio por parte del túbulo y acumulación de líquido intersticial.

- **IRA sobre IRC:** Relacionado a reducción en el flujo cortical y glomeruloesclerosis crónica. Este subtipo es más frecuente en personas mayores, con aterosclerosis, diabetes e hipertensión (situaciones que generan menor reserva funcional renal).

Medición del diámetro de vena cava inferior (VCI)

Podría ser útil en el diagnóstico de sobrecarga de volumen. La variación respiratoria del diámetro de la VCI menor o igual a 15% tiene alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar ICD.⁷²

Ecografía pulmonar

Un metaanálisis observó que la presencia de 3 o más líneas B (signo ultrasonográfico de exceso de líquido a nivel pulmonar) resultó tener sensibilidad del 94% y especificidad del 92% para diagnosticar edema de pulmón.⁷³ Las líneas B se han correlacionado con HVI y asociación con mortalidad CV.⁷⁴ El diagnóstico diferencial es con fibrosis pulmonar. El estudio LUST está investigando si la remoción de fluidos guiada por ecografía pulmonar resulta efectiva en disminuir eventos CV mayores y mortalidad.⁷⁵

Biomarcadores cardiacos:

El uso de ProBNP no está recomendado para diagnóstico y seguimiento en pacientes con SCR, debido a las múltiples causas que podrían causar su elevación.⁷⁶

Las troponinas pueden estar elevadas en situaciones distintas a la presencia de síndrome coronario agudo (SCA) como, por ejemplo: IRC, stunning miocárdico, HVI. Independientemente de esto, su aumento se asocia con mayor mortalidad.⁷⁷

Se ha sugerido para pacientes IRC, especialmente aquellos en HD trisemanal, tener una medición de troponinas basales para mejorar la especificidad diagnóstica. La sensibilidad diagnóstica no cambia con la IRC, pero la especificidad se modifica de 95% en la población general a 40% en pacientes en hemodiálisis.⁷⁸

Ecocardiograma

Se han propuesto 8 criterios ecocardiográficos de insuficiencia cardiaca en hemodiálisis crónica: HVI, aumento en el volumen de fin de diástole del VI, dilatación de AI, disfunción diastólica, enfermedad valvular aortica o mitral, segmentariedad, disfuncion sistólica del VD y FEY menor a igual a 45%. Las dos últimas son las que se han asociado con mayor mortalidad.⁷⁹

Como se mencionó anteriormente, el diagnostico ecográfico de disfuncion sistólica se define por la FEY estimada del VI menor al 40%. Para el diagnostico ecográfico de disfuncion diastólica se utilizan dos medidas. Una es la disminución de la relación E/A (E representa el llenado pasivo por relajación del VI y A al llenado activo por contracción AI). Cuando la relación E/A esta disminuida implica disfuncion diastólica. Sin embargo, como respuesta a esto, la elevación del pico A finalmente termina elevando al E, disipando la relación, concepto llamado llenado pseudonormal. En estos casos hay que evaluar el movimiento anular de la válvula mitral, la cual indirectamente determina los picos A' (contracción auricular) y E' (diástole temprana). De esto surge la otra medida. En los pacientes con patrones de llenado pseudonormal, el pico E retorno a un valor cercano a su habitual, sin embargo, la diástole temprana representada por E' persiste disminuida. El aumento en la relación E/E' determina el diagnostico de disfuncion diastólica.^{80,81}

El strain (acortamiento) longitudinal global (SLG) refleja una medición de la deformidad cardíaca, y predice la extensión de la fibrosis miocárdica.⁸² Es particularmente útil en ICfEp, quienes suelen presentar con HVI con SLG elevado. Los casos que se presenten con HVI y SLG disminuído, sobre todo en edad avanzada, hay que sospechar amiloidosis AL o ATTR (transtiretina).

Bioimpedancia

La estimación del peso seco mediante bioimpedancia parece ser un método accesible en pacientes en hemodiálisis. Recientemente, un ensayo clinico randomizado ha demostrado que el manejo volumétrico mediante bioimpedancia reduce TA, HVI, y rigidez arterial.⁸³

TRATAMIENTO

Manejo volumétrico

Independientemente si el trastorno inicial fue cardíaco o renal, es un pilar fundamental del tratamiento, principalmente en las situaciones agudas (SCR tipo 1 y 3). El objetivo principal es mejorar los síntomas y complicaciones que derivan de la congestión pulmonar y sistémica.

Diuréticos

Los más utilizados frecuentemente son los diuréticos de asa como la furosemida. Sus efectos adversos más relevantes son hipokalemia, disnatremias, deterioro en la función renal por caída del FSR, activación del sistema neurohumoral.⁸⁴ Se ha visto que la respuesta diurética durante la IC es distinta en los pacientes con ICFeP e ICFeR. Los primeros tienen menor respuesta y mayor riesgo de IRA debido a que tienen menor expansión del volumen intravascular y mayor intersticial comparado con los pacientes con función reducida. Por ende, la diuresis produce apenas una leve reducción en el volumen intravascular con hipovolemia persistente en aquellos con ICFeP.⁸⁵ Se ha observado en un trabajo de pacientes con IC, que reducciones significativas del volumen plasmático estimado se asoció con IRA en pacientes con ICFeP pero no en ICFeR.⁸⁶ De esta manera, se asume que los pacientes con ICFeP son más susceptibles a desarrollar daño renal con el tratamiento diurético comparado con ICFeR en contexto de su dependencia de la precarga. Consecuentemente, el estudio ROPA-DOP mostró esto en pacientes con ICFeP que recibieron BIC furosemida vs tratamiento intermitente.⁸⁷ Esto nuevamente sustenta el concepto de dependencia que tienen estos pacientes a la precarga, en los cuales el tratamiento en infusión continua genera que no puedan equilibrar el volumen intravascular con el intersticial (*refilling intravascular*). La respuesta de aquellos con ICFeP depende de la disfunción del VD y el valor de presión venosa central (PVC). La respuesta al tratamiento diurético se realiza principalmente mediante la evolución clínica basada en signos y síntomas. Recientemente se ha publicado un trabajo que evalúa la respuesta descongestiva con diuréticos en IC según valores de sodio urinario. Se vio que un sodio urinario en orina spot menor a 30 meq/l y/o inhabilidad para incrementar el mismo durante el tratamiento con furosemida endovenosa se asoció con menor respuesta diurética, injuria tubular renal y mayor mortalidad a un año.⁸⁸

Se han propuesto distintas definiciones de refractariedad al tratamiento diurético⁸⁹

- Congestión persistente a pesar de elevadas dosis de furosemida, equivalentes a al menos 80 mg
- Excreción de sodio respecto a su carga filtrada menor a 0.2%
- Falla en excretar 90 mmoles de sodio o más a pesar de 160 mg de furosemida

Esta respuesta se ve más frecuentemente con la progresión del síndrome cardiorenal (SCR tipo II y IV) y sucede en el 25-30% de pacientes con IC. Está asociada a persistencia de síntomas, aumento del riesgo de IRA y mortalidad.⁹⁰ Diferentes mecanismos posibles se han descrito para explicar la resistencia a los

diuréticos. Lo primero que habría que evaluar es si el diagnóstico de sobrecarga de volumen es correcto. En ese caso, y ante la no respuesta, estaría indicada la medición de volúmenes a través de cateterismo derecho.

La falta de efecto a nivel renal puede ser por una serie de mecanismos que incluye los siguientes^{89,91}

- Dosis subóptimas de diuréticos
- Incumplimiento en la restricción de sodio
- Pobre absorción intestinal (a menudo por edema)
- Bajo FSR
- Adaptación renal manifestada por hipertrofia de segmentos distales con la consecuente reabsorción incrementada de sodio (por activación neurohumoral y/o incremento del flujo distal por la misma furosemida), y a menudo por el túbulo proximal. Otros son la albuminuria (haría perder la misma junto a la furosemida por vía urinaria) y recientemente se han planteado un posible mecanismo de hipocloremia e hiponatremia como causa de resistencia a los diuréticos. Mecanismos que impiden que se alcance la secreción luminal de forma óptima para efectuar su acción como son: hipoalbuminemia, IRC y competición por la secreción tubular (con ácidos orgánicos, BUN o AINES).

Como estrategias terapéuticas para abordar la refractariedad se recomienda:

Incremento en la dosis de furosemida (Esta intervención tanto en el estudio ESCAPE como en el DOSE mostraron que una descongestión agresiva se asoció con aumentos en la creatinina pero con menor mortalidad, (apoyando el concepto antes descrito de “pseudolIRA”)⁹²

Aporte de albumina en hipoalbuminemia

Suspender fármacos que compitan por la secreción tubular

Mejorar FSR

No iniciar de novo, pero no suspender IECA/ARA y betabloqueantes si ya lo venían recibiendo

Sin embargo, por el momento constituyen materia de opinión otras estrategias que proponen:

Bloqueo tubular dual: Se refiere a la inhibición en la reabsorción de sodio en sitios distintos al asa gruesa ascendente de Henle. El ADVOR trial, con resultados aún pendientes busca investigar la efectividad de combinar furosemida con acetazolamida para descongestión en IC. Algunas guías recomiendan agregar tiazidas, en quienes se observaron efectos adversos similares respecto a la administración de metolazona VO o clortalidona EV, sin embargo, algunos autores observaron mayor riesgo de IRA con metolazona.⁹³. Hay que tener en consideración su escasa eficacia con TFGe menores a 30 ml/min. Con los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) se vieron resultados dispares. El estudio ALARM-HF mostró reducir la mortalidad hospitalaria en pacientes con IC y refractariedad a furosemida con la utilización de espironolactona.⁹⁴. Sin embargo, recientemente se han publicado en el ensayo clínico ATHENA-HF evidencia acerca de que la espironolactona no mejoraría los síntomas descongestivos en IC independientemente de la

función renal con poca respuesta en el incremento de la diuresis.⁹⁵ La asociación americana de cardiología (AHA) recomienda el bloqueo dual en pacientes con IC refractarios al tratamiento diurético convencional (furosemida hasta 160-320 mg EV) (opinión de expertos)⁹⁶. Hay que tener un particular cuidado en los niveles de potasio en pacientes con deterioro de función renal.

Tratamiento con diuréticos de asa de forma continua vs intermitente: También ha habido resultados dispares en los distintos trabajos. No se ha observado mejoría significativa en los síntomas ni tampoco mayor riesgo de IRA con la infusión continua.⁹⁷ Sin embargo, recientemente un meta análisis que incluyó otros 8 ensayos clínicos demostró que la infusión continua no disminuye las hospitalizaciones ni mortalidad por IC, pero si mostró mejoría en los síntomas congestivos.⁹⁸ La elección de ambas queda a criterio del médico tratante según su experiencia.

Soluciones hipertónicas de ClNa: Se ha visto en los últimos años que el cloro jugaría un papel fundamental en mecanismos que gatillan la respuesta neurohumoral. Se observó que la hipocloremia, con la consecuente disminución del cloro intracelular provocarían fosforilación y activación de la proteína WNK-1 (sensora de cloro) lo cual promovería la activación del cotransportador Na/Cl del túbulo contorneado distal y por ende reabsorción de sodio y agua. Por otro lado, también se vio que la administración de cloruro activaría el cotransporte Na/K/2Cl con el consecuente aumento en la FeNa. Aparecieron algunos estudios con resultados prometedores en algunos pacientes que recibieron furosemida + infusión de solución salina hipertónica con IC en términos de descenso de peso y diuresis sin impacto en la función renal.⁹⁹ Sin embargo, un ensayo clínico reciente demostró resultados dispares, pero en este justamente incluyó pacientes con IC e insuficiencia renal severa en los cuales no se evidenció mejoría en la diuresis de forma significativa, con aumento en la urea en el grupo que recibió furosemida + solución salina hipertónica vs furosemida sola.¹⁰⁰ De manera que de esto último surge el cuestionamiento actual respecto a las dietas extremadamente bajas en cloruro de sodio, no solo por el potencial mecanismo de la refracteriedad a los diuréticos, sino por la aparición cada vez más frecuente de osteoporosis inducida por hiponatremia.¹⁰¹

Ultrafiltración

Las guías de práctica clínica recomiendan que ante una inadecuada respuesta diurética a dosis iniciales de furosemida EV, se debe incrementar la misma. Si continúa siendo inefectivo, está indicada la evaluación volumétrica invasiva. La persistencia del exceso de fluido podría ser tratado en siguiente instancia con infusión continua de furosemida y/o combinando con diuréticos tiazídicos o antialdosterónicos. Si con estas medidas el tratamiento continúa fallando, estaría indicada la ultrafiltración^{10,11} Independientemente de las recomendaciones de las guías, hay que tener en consideración los demás mecanismos propuestos que pueden desencadenar la resistencia a los diuréticos previo a la iniciación de la ultrafiltración. Se han realizado unos cuantos ensayos clínicos, en los que se evaluó riesgos y beneficios de tratar pacientes con síndrome cardiorrenal con diuréticos versus ultrafiltración. Los mismos han mostrado resultados dispares. En la siguiente tabla se enumeran los estudios mas importantes con sus resultados^{102,103,104,105}.

TRIAL	LÍQUIDO REMOVIDO / PÉRDIDA DE PESO	FUNCIÓN RENAL	REHOSPITALIZACIONES	TIEMPO DE INTERNACIÓN	MORTALIDAD
UNLOAD (Costanzo et al., 2007)	TRR: 4,6 Lt EN 48 HS / 5 KG DIURÉTICOS: 3,3 LT (3,1 KG)	Sin diferencias significativas	Menor en el grupo UF	Menor en el grupo UF (1,4 vs 3,8 días)	No significativa
ULTRADISCO (Giglioli et al., 2011)	UF: 9,7 Lt EN 36 HS (5,4 KG) DIURÉTICOS: 7,8 LT (5,8 KG)	Sin diferencias significativas	Información no disponible	Información no disponible	Información no disponible
CARRESS-HF (Bart et al., 2012)	UF: 4,7 Lt (5,7 KG) DIURÉTICOS: 3,8 Lt (5,5 KG)	Creatinina significativamente aumentada post UF	Sin diferencias significativas	Información no disponible	A 60 días 17 % UF 13 % diuréticos
CUORE (Marenzi et al., 2014)	UF: 4,25 Lt (7,5 kg) Diu: 7,9 kg	Sin diferencias significativas	Menor cantidad en UF	Sin diferencias Significativas	Sin diferencias Significativas
AVOID-HF (Costanzo et al., 2016)	Uf: 12,91 Lt (10,7 kg) Diu: 8,91 Lt (10,3 kg)	Sin diferencias significativas	Menor cantidad en UF	Sin diferencias significativas	Sin diferencias Significativas A 90 días

La UF no se recomienda de inicio en pacientes con IC de novo, quienes tienen altas chances de responder a diuréticos. Es importante tener en cuenta que, particularmente en aquellos en los que se decide realizar UF de inicio, se recomienda que la misma no sea mayor a 250 ml/hora, debido al menor refilling intravascular inicial.¹⁰⁶ Por otro lado, aquellos con IC con afectación predominantemente del VD o con IC FEp son particularmente susceptibles a la depleción intravascular y a menudo toleran UF mas bajas (50-100 ml/hr). Numerosos mecanismos están involucrados en la inestabilidad hemodinámica de estos pacientes además de algunos descriptos previamente, como el shift osmolar inicial o la remoción de volumen del territorio venoso de stress, la cual determina la presión media de llenado sistémico y como consecuencia disminución del retorno venoso.

Una medida discutida, pero con sustento fisiopatológico consiste en disminuir el sodio del dializado por debajo de 140 meq/l, siempre y cuando no sea en pacientes con riesgo de inestabilidad hemodinámica intradiálisis. Esta última medida tiene mayor sustento en paciente con IRCT en hemodiálisis crónica.

Diuréticos de ASA	Ultrafiltración
Activación neurohumoral directa	Activación neurohumoral no directa
Eliminación de orina hipotónica	Remoción de orina isotónica
Eliminación impredecible de sodio y agua	Control preciso de la cantidad de fluido removido
Desarrollo de resistencia diurética con la administración prolongada	Restauración de la respuesta diurética
Riesgo de hipokalemia e hipomagnesemia	Sin efecto sobre la concentración de K y Mg
Acceso venoso periférico	Acceso venoso central
No necesidad de anticoagulación ni circuito extracorpóreo	Necesidad de uso de anticoagulante y circuito extracorpóreo

Tratamiento farmacológico

Es uno de los pilares fundamentales además del manejo volumétrico, al cual ya te ha hecho referencia, a la regulación del overdrive neurohumoral y la atenuación de la fibrosis cardiorenal. De esta manera, resulta fundamental el tratamiento con inhibidores del SRAA (iSRAA) y betabloqueantes, los cuales tienen suficiente evidencia en pacientes con ICFeR.¹¹ Menor evidencia presentan estos tratamientos en presencia de ICFeP. Limitada es la evidencia de estos fármacos en el manejo de pacientes con IC y disfunción renal severa con IRC estadios IV-V, los cuales son excluidos de casi todos los ensayos clínicos.

IECA/ARA

Ambos han demostrado reducir mortalidad y hospitalizaciones por IC en pacientes con ICFeR.¹⁰⁷ Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la evidencia y eficacia es menos rigurosa para aquellos con ICFeP. Asimismo, proveen renoprotección al reducir inflamación, fibrosis, hiperfiltración glomerular y proteinuria e incrementar el flujo sanguíneo tubular por inhibición de vasoconstricción tubular.¹⁰⁸ Demostraron ser igual de efectivos en pacientes con función renal normal que en aquellos con TFGe menores a 60 ml/min.¹⁰⁹ Un concepto importante, sobre todo en pacientes con SCR es el relacionado a cambios en la función renal y la concentración de potasio sérico al iniciar el tratamiento.

Los cambios en la función renal: objetivados por un descenso en la TFGe es comúnmente observado en pacientes que inician tratamiento con iSRAA, siendo usualmente modestos y transitorios, atribuibles a cambios hemodinámicos por pérdida en el tono arteriolar eferente con la consecuente disminución en la presión intraglomerular, y no por daño renal intrínseco.¹¹⁰ El deterioro en la función renal evidencia, en una proporción baja de pacientes, la presencia de patología renal intrínseca como estenosis arterial renal o enfermedad vascular intrarenal significativa, lo que determina deterioros a menudo severos y persistentes con daño renal intrínseco.¹¹¹ El concepto que surge de lo anterior es la evaluación acerca del balance entre el riesgo/beneficio de su administración. Pacientes con ICFeR que inician tratamiento con iSRAA y deterioran función renal tienen un peor pronóstico que aquellos que no la deterioran, sin embargo, los beneficios de los efectos a largo plazo son superiores a la suspensión del fármaco.

IRA permisiva o “hipercreatininemia”

Por lo explicado anteriormente, en la ausencia de otra causa obvia de IRA como una enfermedad intercurrente representada por: sepsis, nefrotoxicidad o hipotensión sostenida, la inclinación debería ser continuar con el iSRAA, aun en el contexto de caída de TFGe de hasta 30-40%.¹¹² Sin embargo, aquellos con ICFEp, caídas en la TFGe conllevan peor pronóstico que aquellos que no deterioran, pero a diferencia del ICFeR, tienen mayor mortalidad a largo plazo.¹¹³ Los pacientes con ICFEp, como se explicó anteriormente, tienen una gran dependencia de la precarga, y la reducción de la precarga por los IECAS/ARA causa mayor caída en el volumen sistólico y presión arterial a pesar de las elevadas presiones de llenado. Estas fluctuaciones en la precarga pueden disminuir el FSR de forma dramática y generar disfunción renal. Esto último podría estar explicado por el siguiente mecanismo: El riñón en condiciones fisiológicas mantiene una TFG estable gracias a los efectos del SRAA. Sin embargo, en IRC e HTA de larga data, el rango de TA para la autorregulación es menor, y la TFG se vuelve en mayor medida presión dependiente, por ese motivo algunos pacientes cuando cursan una caída en la TA se acompaña de caída en la TFG sin injuria tubular (IRA permisiva). Los IECA hacen a la TFG mucho mas dependiente de la TA. Una caída sostenida en la TA habitual mas allá del rango de autorregulación causa IRA¹¹⁴, desde la cual la recuperación puede llevar semanas e incluso hasta ser incompleta (IRA real).

Los pacientes que desarrollan IRA durante una enfermedad intercurrente no siempre se ven beneficiados por la suspensión del tratamiento. De manera que las recomendaciones respecto al manejo de iSRAA según cambios en la función renal se resumen en la siguiente tabla.¹¹⁵

Incremento en Crs basal	ICFEp	ICFeR
Menor a 30%	Considerar suspender IECA/ARA	Continuar IECA/ARA si no hay hipotensión sintomática
Entre 30-50%	Suspender IECA/ARA	Considerar suspensión temporal o reducir dosis
Mayor al 50%	Suspender IECA/ARA	Suspensión temporal
TFGe menor a 20 ml/min	Suspender IECA/ARA	Suspender si uremia sintomática

Betabloqueantes

Distintos ensayos clínicos con metoprolol,, bisoprolol y carvedilol han demostrado disminuir hospitalizaciones por IC y mortalidad en pacientes con ICFeR, aun con IRC con TFGe de hasta 30 ml/min, aunque carvedilol mostro beneficios incluso en pacientes en hemodialisis.^{116,117} Estos beneficios no se han visto con los betabloqueantes hidrofílicos como atenolol y nadolol, aunque en el caso del primero si ha sido efectivo como antihipertensivo y en enfermedad coronaria en HD con la administración 3 veces por semana post o durante la dialisis. No se ha visto beneficio en la sobrevida de pacientes con ICFEp con estos farmacos¹¹⁸, aunque si ha habido efectos beneficiosos con ICFeSn.

Antagonistas de receptores de mineralocorticoides

El estudio EMPHASIS-HF con eplerenona se realizó en pacientes con IC e IRC hasta menos TFGe 50 ml/min. Se evidenció beneficio CV similar en pacientes con mayor y menor TFGe de 50 ml/min, pero en estos últimos mayor riesgo de hiperkalemia.¹¹⁹ Similar, el RALES, un ensayo clínico que utilizó espironolactona en ICFeR con TFGe mayor y menor a 60 ml/min. En ambos grupos se observó disminución de mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones por ICD con espironolactona, pero aquellos con TFGe inicialmente menor a 60 ml/min tuvieron caída de la misma mayores a 30% y más riesgo de hiperkalemia con espironolactona.¹²⁰ Su utilización podría ser beneficiosa en el SCR tipo II y IV, con especial atención al desarrollo de hiperkalemia.

Sacubitrilo/valsartán

Recomendado por la sociedad europea de cardiología en 2016 en lugar de enalapril, ya que demostró superioridad en resultados cardiovasculares. Se realizó un análisis retrospectivo del PARADIGM-HF, en el cual se vio reducción del RR similar en pacientes con y sin IRC, pero TFGe mayor a 30 ml/min, y menores reducciones en la TFGe comparado a enalapril.¹²¹ A su vez mostró ser superior a enalapril en reducir mortalidad y hospitalizaciones por IC en ICFeR. El PARAMOUNT¹²² arrojó resultados similares respecto a retraso en la progresión de IRC incluso en ICFeP, aunque en estos últimos no se vio evidencia de beneficio en eventos cardíacos. PARAGON-HF, ongoing podría ofrecer resultados alentadores en ICFeP.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Estos fármacos nuevos proveen efectos reno y cardioprotectores, con reducciones en albuminuria de hasta del 30-40% y eventos CV mayores en distintos ensayos clínicos. Los mismos son de especial atención en pacientes con ICFeP, en quienes podrían tener efectos beneficiosos. El EMPA-HEART mostró resultados preliminares (en 10 pacientes) alentadores en este grupo de pacientes, en los cuales Empaglifozina demostró en ICFeP con diabéticos y SLG disminuir 15% el índice de masa y mejorar la compliance del VI.¹²³

Anemia

Un meta análisis reciente mostró que los pacientes que recibieron tratamiento con hierro carboximaltosado tuvieron disminución en el riesgo de hospitalizaciones por IC y mortalidad. El mismo fue administrado en pacientes con IRC con ferritinas menores a 100 ug/l o menores a 300 ug/l con saturación de transferrina menor a 20% independiente del nivel de Hb.¹²⁴ A su vez, se sugiere que la inhibición de factores inducibles por hipoxia (HIF-1 y 2) tendrían un rol en la prevención o atenuación de la injuria cardíaca isquémica.¹²⁵

Enfermedad ósea-mineral asociado a IRC

Si bien forma parte de la fisiopatología del SCR IV, su tratamiento específico no es objetivo de esta revisión.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

MANEJO DE HTA EN IRC

La HTA es considerada tanto causa como consecuencia de daño renal. Su prevalencia se ve incrementada con la IRC, siendo en pacientes bajo hemodiálisis crónica del 72-88%.¹²⁶ Los procesos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo y progresión en este tipo de pacientes están relacionados con activación neurohumoral persistente, sobrecarga de volumen, disfunción endotelial (mas frecuente en IRC estadios IV-V), enfermedad mineral ósea asociada a IRC (calcificaciones vasculares que provoca rigidez arterial).

El diagnostico en pacientes con IRC no varía de aquel aplicado a la población general, salvo en aquellos en hemodiálisis crónica, en quienes el patrón oro (gold estándar) es la medición ambulatoria de la presión arterial (durante el periodo interdialítico). La comparación con las mediciones de presión arterial peridialíticas, demostraron ser superiores para predecir mortalidad CV y por todas las causas.¹²⁷ Respecto a la TA objetivo en pacientes en hemodiálisis, se recomienda una TA preHD entre 130/60-160/100 mm Hg y TA postHD entre 120/70-140/100.¹²⁸ En pacientes más jóvenes (30-40 años) sin demasiadas comorbilidades se puede considerar TAS objetivo pre HD entre 125-140 mm Hg.¹²⁹

Son 3 los pilares del tratamiento: Medidas higiénico-dietéticas, manejo de volumen y tratamiento farmacológico. Las dietas ricas en sodio se han asociado a mayor mortalidad, sobre todo en HD.¹³⁰ En estos últimos la recomendación es ingesta diaria de sodio menor a 2.5 gramos/día.¹³¹ Respecto a la concentración de sodio en el dializado, se aconseja que no sea mayor a 140 meq/lit.¹³² El manejo volumétrico juega un rol fundamental en el manejo de la hipertensión arterial, sobre todo en paciente en hemodiálisis. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que una adecuada remoción de fluidos mejora el control de la TA en estos pacientes.¹³³ Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico son distintas si el paciente es IRC o IRCT en hemodiálisis crónica. En los primeros, está recomendado de inicio un IECA/ARA, seguido de bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (amlodipina), diuréticos tiazídicos (con TFGe hasta 30 ml/min), beta bloqueantes, dejando los ARM para casos de HTA refractaria.¹³⁴ La recomendación para el uso de IECA/ARA en estos pacientes se basa en sus efectos renoprotectores y antiproteinúricos, provocando retraso en la progresión de la IRC; De esta manera son útiles en pacientes con HTA proteinúrica y en aquellos con HFReF.¹³⁵ Principal cuidado hay que prestarle, dentro de sus efectos adversos, a la hiperkalemia. El beneficio de estos fármacos en pacientes IRC no proteinúricos es mas limitada.

Las recomendaciones para pacientes en HD crónica son como primera línea la utilización de beta bloqueantes, seguido de bloqueantes cálcicos, IECA/ARA, vasodilatadores directos (hidralazina).¹³⁴

La elección del betabloqueante se ve sustentada por trabajos como el HDPAL¹³⁶, en el cual el atenolol demostró ser superior a lisinopril en disminuir de TA y riesgo CV. Los IECA/ARA son útiles y efectivos para descender la TA, son mayormente dializables, tienen un alto riesgo de hiperkalemia y no esta tan claro su efecto beneficioso a nivel CV, sobre todo porque la mayoría de sus estudios excluyen pacientes con TFGe menor a 30 ml/min. En un metan lisis que incluyo pacientes IRC en hemodiálisis, mostro regresión en la HVI, pero disminución poco significativa del riesgo CV, con riesgo de hiperkalemia. Si bien el uso de ARM aún

no ha sido recomendado este tipo de pacientes, dos estudios evidenciaron disminuir TA y mortalidad CV con poco riesgo de hiperkalemia.¹³⁴ Dos estudios ongoing (ACHIEVE y ALCHEMIST) podrían brindar mayor evidencia al respecto.

ENFERMEDAD CORONARIA EN IRC

Los pacientes con IRC tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC), sobre todo a partir de TFGe menores de 60 ml/min, donde aumenta el riesgo en forma lineal a medida que disminuye el FG.^{137,138} Solo el 44% de los pacientes con IRC estadio IIIa-V que presentan infarto agudo de miocardio (IAM) manifiestan síntomas típicos como dolor torácico, brazo u hombro izquierdo comparado con el 72% de los pacientes sin IRC. El síntoma cardinal más frecuentemente es la disnea.¹³⁹ Los pacientes IRC más frecuentemente se presentan con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCAEST) que con elevación del ST (SCACEST). Esta diferencia se cree que podría tener relación con disminución en la oferta/demanda de oxígeno miocárdico, desarrollo de vasos colaterales, presencia de HVI que altera la interpretación del ECG.¹⁴⁰ A medida que disminuye la TFGe, es más probable que el mecanismo de EAC sea no aterosclerótico sino secundario a calcificaciones vasculares y coronarias.¹⁴¹ Estas últimas se depositan típicamente en la subíntima y media. Las microcalcificaciones se han observado más frecuentemente en pacientes jóvenes por mecanismos inflamatorios, mientras que las macrovasculares predominantemente en pacientes mayores.¹⁴² Otros mecanismos fisiopatológicos de EAC en IRC se explican por alteración de lipoproteínas debido a sus modificaciones producto de su unión con toxinas urémicas, seguido de disfunción endotelial estrés oxidativo. Producto de los mecanismos antes descriptos, a menudo terminan desarrollando SCA por formación de trombos secundario a erosión coronaria.

En la población general el tratamiento hipolipemiante con estatinas resulta un pilar fundamental. Sin embargo, y teniendo en cuenta parte de la fisiopatología de EAC en pacientes con IRC, (calcificaciones en vez de aterosclerosis), el tratamiento con estatinas no demostró beneficio en reducir eventos CV mayores (principalmente en HD)¹⁴³.

En el tratamiento invasivo con revascularización, las indicaciones en SCAEST son las mismas que para la población general, sin embargo, en aquellos con SCAEST no se observaron beneficios en la supervivencia de pacientes IRC respecto a tratamiento temprano con revascularización. Recientemente, el estudio ISCHEMIA-CKD, no mostró beneficio en realizar revascularización vs tratamiento médico estándar (aspirina + estatinas) en pacientes con IRC estadio IV-V e isquemia moderada-severa por eco estrés.¹⁴⁴ En caso de requerir revascularización, la cirugía de revascularización miocárdica mostró mejores resultados a largo plazo respecto a la colocación de stent en pacientes con IRC moderada-severa e IRCT con afectación de múltiples vasos.¹⁴⁵

FA EN IRC

Se estima que el 20% de los pacientes con IRC tienen FA sintomática.¹⁴⁶ A su vez, la prevalencia de FA en pacientes con IRCT en hemodiálisis es de 7-27%, de los cuales 1/3 es persistente y 2/3 paroxística.¹⁴⁷ Es bien sabido que los pacientes con IRC tienen un incremento en el FDR para desarrollar ECV y stroke, así como de sangrados por disfunción plaquetaria secundario a uremia.¹⁴⁸ Esto tiene implicancia directa en la decisión acerca del tratamiento preventivo con anticoagulantes; dos herramientas útiles son los score CHA2DS2VASc y HAS-BLED, aunque lo más importante es individualizar según cada paciente. Las opciones terapéuticas son los antagonistas de vitamina K (AVK) y los nuevos anticoagulantes orales (NOAC). Respecto al uso de AVK, no hay datos surgidos de RCT que confirmen una disminución del riesgo de stroke o mortalidad con su uso en IRC estadio IV-V o en hemodiálisis, con algunos estudios observacionales que mostraron aumento en el riesgo de sangrado.^{149,150} A su vez, el uso de warfarina ha sido asociada con aumento en el riesgo de arteriopatía urémica calcificante. Para su uso en pacientes en hemodiálisis se sugiere un tiempo en rango terapéutico (TRT) mayor al 70%.¹⁵¹ Los NOACs disponibles al momento son apixabán, rivaroxabán, edoxabán (inhibidores del factor Xa) y dabigatrán (inhibidor de trombina).

Los distintos trabajos publicados mostraron ser no inferiores a AVK en prevención de stroke con disminución en el riesgo de sangrado mayor a 50%.¹⁵² Los pacientes con IRC en estadio IV-V en hemodiálisis fueron excluidos de los RCT de NOACs para prevención de stroke en FA, pero su eficacia en IRC estadios leve-moderado resultó similar a pacientes con función renal normal.¹⁵³ Las guías europeas no recomiendan su uso con TFGe menores a 30 ml/min (dabigatrán) y a 15 ml/min (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) y para ninguno en hemodiálisis.¹⁵⁴ La FDA, basado en trabajos con pocos pacientes en los cuales se evaluó la farmacocinética de NOACs en hemodiálisis, aprobó su uso en pacientes con IRC severa. Apixabán 2.5 mg dos veces por día, rivaroxabán 10 mg diario en IRC estadio IV-HD y dabigatrán en IRC estadio 4 con una posología de 75 mg dos veces por día.¹⁵⁵ En una conferencia de controversias KDIGO, expertos recomiendan también el uso de apixabán 2.5 mg dos veces por día en pacientes con IRC severa y en HD en paciente con FA no valvular.¹⁵⁶ Aun no se ha demostrado con ensayos clínicos la eficacia y seguridad del uso de NOACs en pacientes con IRC severa y en HD (son solo recomendaciones off label). Dos estudios ongoing (AXA-DIA Y RENAL-HF) nos podrían dar más información al respecto. Respecto a su mecanismo de eliminación, el dabigatran es la única con eliminación significativa a través de la dialisis, con una remoción cercana al 50-60%. Esta última, a su vez, es la única con agente reversos de su efector, el anticuerpo monoclonal idarucizumab.

VALVULOPATIAS EN IRC

La enfermedad valvular cardíaca (EVC) es altamente prevalente en el paciente con IRC, con peores resultados y mayor mortalidad.¹⁵⁷ Su prevalencia es mayor que en la población general y se incrementan con la declinación de la TFGe.¹⁵⁸ La presencia de IRC confiere 1.2-1.3 veces más chances de desarrollar estenosis aórtica y 1.3-1.8 veces insuficiencia mitral.¹⁵⁷ Respecto a los pacientes con IRC que desarrollan estenosis aórtica, se estima que el área valvular disminuye 0.2 cm² por año, siendo el valor en pacientes sin

IRC de 0.1 cm² por año.¹⁵⁹ Los pacientes con IRCT en hemodiálisis tienen una prevalencia de EVC cercana al 14 %. Aun sin llegar a desarrollar EVC, entre el 35-40% tienen calcificaciones valvulares.¹⁶⁰

La valvulopatía mas frecuente en esta población es la estenosis aortica, con una prevalencia del 6-13% y una incidencia anual del 3 %. Predictores de la misma son: edad, tiempo en diálisis, presencia de hiperparatiroidismo secundario.¹⁶¹ La fisiopatología de las valvulopatías en pacientes con IRC tienen una importante analogía con la afectación vascular. El componente metabólico se relaciona con calcificaciones valvulares por aumento del producto fosfocálcico secundario al hiperparatiroidismo secundario, presencia de beta 2 microglobulina y proteína amiloide. Todos actúan de forma sinérgica.¹⁶² El uso de warfarina se ha asociado con calcificaciones vasculares y valvulares, fracturas vertebrales y mortalidad. Los mecanismos hemodinámicos implicados son el shear stress y la presencia de FAV, la cual se asoció a mayor riesgo de EVC, pero aún se desconoce su rol.¹⁶³ Bien conocido es el efecto producto de la sobrecarga de volumen, la cual genera IM funcional secundaria a dilatación AI¹⁶⁴ Para descartar las valvulopatías funcionales secundarias a sobrecarga de volumen, es necesario realizar la evaluación mediante ecocardiograma en el peso seco del paciente.¹⁶⁵

Para prevenir su progresión, es importante comprender que el empeoramiento de la EVC puede empeorar la IRC y viceversa. Se vio que los calcimiméticos (cinacalcet) retardan la progresión de las calcificaciones valvulares junto a dosis bajas de vitamina D, así como también la HVI. El tratamiento con estatinas demostró ser inefectivo.¹⁶⁶ El manejo volumétrico optimo mejoran las valvulopatías funcionales. La elección del tipo tratamiento quirúrgico, así como sus indicaciones exceden el objetivo de esta revisión.

CONCLUSIONES

Continúa siendo un desafío el manejo del síndrome cardiorenal, no solo por sus intrincados y múltiples mecanismos fisiopatológicos, sino también por la dificultad en establecer cuál es el/los responsables de la injuria orgánica en cada caso. Frecuentemente, el SCR (cualquiera sea el subtipo) se presenta en pacientes pluripatológicos y plurimedcados, lo cual dificulta aún más el manejo. Claro ejemplo de esto son los pacientes con IRC, en los cuales parte de los tratamientos utilizados en insuficiencia cardíaca ven limitado su uso con TFGe menor a 30 ml/min/1.73 m², debido a que los ensayos clínicos excluyen este tipo de pacientes. Al mismo tiempo que se siguen conociendo nuevos mecanismos de injuria, de forma paralela se encuentran nuevas opciones terapéuticas para tratarlos. El advenimiento del conocimiento y manejo de los microRNAs, vías relacionadas al óxido nítrico, nuevos descubrimientos acerca del rol de las vías contrarreguladoras del SRAA, efectos de los iSGLT2, abren un nuevo campo alentador en el manejo de estos pacientes. Tan o más importante aún que un óptimo manejo farmacológico, es el manejo de los factores de riesgo, los cuales, a pesar de ser ampliamente conocidos, continúan aumentando su prevalencia e incidencia a nivel mundial. El abordaje multidisciplinario (nefrólogos, cardiólogos, clínicos, endocrinólogos) es de vital importancia en el manejo y seguimiento de estos pacientes. Por último, consideramos necesario incluir en futuros ensayos clínicos paciente con IRC en estadio IV-V y en hemodiálisis para poder ampliar nuestro conocimiento, con un alto nivel de evidencia, acerca de la eficacia y seguridad de los distintos fármacos involucrados en el tratamiento.

REFERENCIAS

- 1- Ronco C, McCullough P, Anker SD et al (2010) Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 31(6):703–711
- 2- Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome in Western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;2:151–163. doi: 10.1159/000448749
- 3- Cruz DN, Gheorghiade M, Palazzuoli A, Ronco C, Bagshaw SM (2011) Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome. *Heart Fail Rev* 16:531–54
- 4- Palazzuoli A, Ruocco G (2018) Heart-kidney interactions in cardiorenal syndrome type 1. *Adv Chronic Kidney Dis* 25:408–417
- 5- Schrier RW, Abraham WT (1999) Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341:577–585
- 6- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH (2008) Prompt reduction in intraabdominal pressure following large volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 14:508–514
- 7- Jessup M, Costanzo MR (2009) The cardiorenal syndrome do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 53:597–59
- 8- Verbrugge FH, Dupont M, Steels P et al (2014) The kidney in congestive heart failure: ‘are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?’. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:133–142.
- 9- Gerber, Y. et al. Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: a contemporary community perspective. *Circ. Heart Fail*. 9, e002460 (2016).
- 10- Yancy, C. W. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 136, e137–e161 (2017).
- 11- Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail*. 18, 891.
- 12- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM (2017) Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 14:591–602
- 13- Shah, S. J. et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction.

- 14- Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, Kass DA (2003) Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 107(5):714–720
- 15- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S (2017) The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail.* 5(8):543–551
- 16- Edmonston EL, Parikh K, Rajagopal S, et al. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2019; <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.027>.
- 17- Bolignano D, Lennartz S, Leonardis D, et al. High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. *Kidney int.* 2015;88(1):130-136.
- 18- Paulus WJ, Tschöpe C (2013) 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* 62(4):263–271
- 19- Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, Beussink-Nelson L, Ljung Faxén U, Fermer ML, Broberg MA, Gan LM, Lund LH (2018) Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 39:3439–3450
- 20- Klein DA, Katz DH, Beussink-Nelson L, Sanchez CL, Strzelczyk TA, Shah SJ (2015) Association of chronic kidney disease with chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 116(7):1093–1100
- 21- Smilde TD, Damman K, van der Harst P, Navis G, Westenbrink BD, Voors AA, Boomsma F, van Veldhuisen DJ, Hillege HL (2009). Differential associations between renal function and “modifiable” risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 98:121–129
- 22- Seymour WB, Pritchard WH, Longley LP, et al. Cardiac output, blood and interstitial fluid volumes, total circulating serum protein, and kidney function during cardiac failure and after improvement. *J Clin invest* 1942;21:229-40.
- 23- Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, et al. Fluid overload in acute heart failure, re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail* 2008;10:165-9.
- 24- Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis: a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med.* 2015;372:1138–1149. doi: 10.1056/NEJMra1300575
- 25- Urbanet R, Nguyen Dinh Cat A, Feraco A, Venteclef N, El Mogrhabi S, Sierra-Ramos C, Alvarez de la Rosa D, Adler GK, Quilliot D, Rossignol P, Fallo F, Touyz RM, Jaisser F. Adipocyte mineralocorticoid receptor activation leads to metabolic syndrome and induction of prostaglandin d2 synthase. *Hypertension.* 2015;66:149–157.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.0498

26- Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Reviews* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0248-y>

27- Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Bénitah JP, Perrier R et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2005;111:3025–3033. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503706

28- Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1249-1256.

29- McCullough PA. Cardiorenal síndromes: Pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol*. 2010;2011:762590.

30- Goes N, Urmson J, Ramassar V, et al. Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response. Evidence for induction of interferón-gamma, transforming growth factor-beta 1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-2, and interleukin-10. *Transplantation*. 1995;59:565-72.

31- Toldo S, Mezzaroma E, O'Brien L, Marchetti C, Seropian IM, Voelkel NF, et al. Interleukin-18 mediates interleukin-1 induced cardiac dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1025-31.

32- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international Forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-82.

33- Singh K, Xiao L, Remondino A, et al. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 2001;189:257-65.

34- Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29:859-70.

35- Morciano G, Pedriali G, Sbalò L, Iannitti T, Giorgi C. Intersection of mitochondrial fission and fusion machinery with apoptotic pathways: role of Mcl-1. *Biol Cell*. 2016;108:279-93.

36- Nimmo AJ, Than N, Orchard CH, et al. The effect of acidosis on beta-adrenergic receptors in ferret cardiac muscle. *Exp Physiol*. 1993;78:95-103.

37- Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*. 1999;43:542-8

38- Kielstein JT, Impraím B, Simmel S, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004;109:172-7.

39- Marques JS, Diogo AN. Dead men walking: an extreme case of sinusoidal wave pattern in severe hyperkalemia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2118.

- 40- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, et al. Program to improve care in acute renal disease (PICARD) study group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney int.* 2009;76:422-7.
- 41- Desai KV, Laine GA, Stewart RH, et al. Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: effects of acute and chronic myocardial edema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H2428-34.
- 42- Ip JE, Cheung JW, Park W. Temporal associations between thoracic volumen overload and malignant ventricular arrhythmias: a study of intrathoracic impedance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:293-9.
- 43- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305
- 44- Cozzolino M, Galassi A, Pivari F et al. The cardiovascular burden in end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 44–57
- 45- Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transp* (2018): iii28-iii34 doi:10.1093/ndt/gfy174
- 46- Cerini C, Dou L, Anfosso F et al. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. *Thromb Haemost* 2004; 92: 140–150
- 47- Ying Y, Yang K, Liu Y et al. A uremic solute, p-cresol, inhibits the proliferation of endothelial progenitor cells via the p38 pathway. *Circ J* 2011; 75:2252–2259
- 48- Brouwers FP, deBoer RA, vander Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH (2013) Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 34:1424–1431
- 49- Nesrallah GE, Mustafa RA, MacRae J et al. Canadian Society of Nephrology guidelines for the management of patients with ESRD treated with intensive hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 187–198
- 50- Sun J, Axelsson J, Machowska A et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1163–1172
- 51- Bover J, Evenepoel P, Urena-Torres P ~ et al. Pro: cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 345–351
- 52- Wang Z, Jiang A, Wei F et al. Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 1
- 53- Kuzniewski M, Fedak D, Dumnicka P et al. Osteoprotegerin and osteo- protegerin/TRAIL ratio are associated with cardiovascular dysfunction and mortality among patients with renal failure. *Adv Med Sci* 2016; 61:269–275

- 54- Pichler G, Haller MC, Kainz A et al. Prognostic value of bone- and vascular-derived molecular biomarkers in hemodialysis and renal transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1566–1578
- 55- Cozzolino M, Galassi A, Pivari F et al. The cardiovascular burden in end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 44–57
- 56- Sircana A, De Michieli F, Parente R et al. Gut microbiota, hypertension and chronic kidney disease: recent advances. *Pharmacol Res* 2018: S1043–6618: 31208–31202
- 57- Sircana A, De Michieli F, Parente R et al. Gut microbiota, hypertension and chronic kidney disease: recent advances. *Pharmacol Res* 2018: S1043–6618:31208–31202
- 58- Genovesi S, Boriani G, Covic A, et al. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol Dial Transplant* (2019) 1–10 doi: 10.1093/ndt/gfz182
- 59- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-668.
- 60- Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:329-339.
- 61- Flythe JE, Xue H, Lynch KE, Curhan GC, Brunelli SM. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar; 26(3):724–34
- 62- Assa S, Hummel YM, Voors AA, Kuipers J, Westerhuis R, de Jong PE, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct; 7(10): 1615–23.
- 63- Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches. *Kidney Dis* 2016;2:145–150
- 64- Damman K, Valente MA, Voors AA et al (2014) Renal impairment, worsening renal function and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 35:455–46
- 65- Testani JM, McCauley BD, Chen J, Shumski M, Shannon RP (2010a) Worsening renal function defined as an absolute increase in serum creatinine is a biased metric for the study of cardio-renal interactions. *Cardiology* 116:206–212
- 66- Kazory A (2010) Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol* 106: 694–700

- 67-MatsueY, vander Meer P, Damman K et al. (2017 Mar) Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure. *Heart*. 103:407–413
- 68-Cruz D, Goh CY, Palazzuoli A et al. (2011) Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. *Heart Fail Rev* 16:545–551
- 69-Ruocco G, Nuti R, Giambelluca A et al (2017) The paradox of transient worsening renal function in patients with acute heart failure: the role of B-type natriuretic peptide and diuretic response. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 18:851–858
- 70-Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS et al. (2016) Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail* 22:753–760
- 71-Damman K, Jaarsma T, Voors AA et al (2009) Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail* 11:847–854
- 72-Blehar DJ, Dickman E, Gaspari R. Identification of congestive heart failure via respiratory variation of inferior vena cava diameter. *Am J Emerg Med* 2009;27:71-5.
- 73-Price S, Platz E, Cullen L, et al. For the acute heart failure study group of the European society of cardiology acute cardiovascular care association echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:422-40.
- 74-Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):586-594.
- 75-Lung Water by Ultrasound Guided Treatment in Hemodialysis Patients (The LUST Study). (LUST). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02310061?title=s=LUST&id=NCT02310061&rank=1>. Accessed November 13, 2019.
- 76-Bayes-Genis A, Lupon J, Jaffe AS. Can natriuretic peptides be used to guide therapy? *EJIFCC* 2016;27:208-16.
- 77-Dionisio LM, Luvizoto LJ, Gribner C, et al. Biomarkers of cardio-renal syndrome in uremic myocardial pathology animal model. *J Bras Nephrol* 2018;40:105-11.
- 78-Gunsolus I, Sandoval Y, Smith SW, et al. Renal dysfunction influences the diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity cardiac troponin. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:636-43.
- 79-Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, et al. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1246-1252

80-Guía europea 2016

81-Nagueh, S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 29, 277-314(2016).

82-Cameli M, Mondillo S, Righini FM, Lisi M, Dokollari A, Lindqvist P, Maccherini M, Henein M (2016) Left ventricular deformation and myocardial fibrosis in patients with advanced heart failure requiring transplantation. *J Card Fail* 22:901–907.

83-Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):111-118.

84-Boulos J, Darawsha W, Abassi ZA, Azzam ZS, Aronson D (2019)

Treatment patterns of patients with acute heart failure who develop acute kidney injury. *ESC Heart Fail* 6:45–52

85-Akanksha A, Naranjo M, Kanjanahttakij N, et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved excretion fraction- an under-recognized clinical entity. *Heart Failure Reviews* (2019) 24:421–437 <https://doi.org/10.1007/s10741-018-09768-9>

86-Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T (2015) Effect of estimated plasma volume reduction on renal function for acute heart failure differs between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 8(3):527–532

87-Sharma K, Vaishnav J, Kalathiyar R, Hu JR, et al. (2018) Randomized evaluation of heart failure with preserved ejection fraction patients with acute heart failure and dopamine: the ROPA-DOP Trial. *JACC Heart Fail* 6(10):859–870

88-Biegus J, Zymlinski R, Sokolski N, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of descongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur Soc Cardiol* (2019) doi:10.1002/ejhf.1428

89-Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure – pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:184-192.

90-Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, et al, for the RELAX-AHF investigators. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome- an analysis from RELAX-HF. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1230-40.

91-Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al. Insufficient natriuretic response to continuous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2014;20:392-9.

92-Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP (2010b) Potential effects of aggressive

decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival.

Circulation 122(3):265–272

93- Moranville MP, Choi S, Hogg J, Anderson AS, Rich JD (2015) Comparison of metolazone versus chlorothiazide in acute decompensated heart failure with diuretic resistance. *Cardiovasc Ther* 33: 42–49

94-Bistola V, Simitsis P, Farmakis D et al (2018) Association of mineralocorticoid receptor antagonist use and in-hospital outcomes in patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 107:76–86

95-Greene SJ, Felker GM, Giczewska A, Kalogeropoulos AP, Ambrosy AP, Chakraborty H, DeVore AD, Fudim M, McNulty SE, Mentz RJ, Vaduganathan M, Hernandez AF, Butler J (2019) Spironolactone in acute heart failure patients with renal dysfunction and risk factors for diuretic resistance: from the ATHENA-HF trial. *Can J Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.01.022>

96-Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep;7(18):e009149.

97-Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov;56(19):1527-34.

98-Ng KT, Yap JL. Continuous infusion vs intermittent bolus injection of furosemide in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia*. 2018 Feb;73(2):238-47.

99-Paterna S, Di Gaudio F, La Rocca V, et al. Hypertonic saline in conjunction with high-dose furosemide improves dose-response curves in worsening refractory congestive heart failure. *Adv Ther*. 2015 Oct;32(10):971-82.

100-Engelmeier RS, Le TT, Kamalay SE, et al. Randomized trial of high dose furosemide-hypertonic saline in acute decompensated heart failure with advanced renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):E958

101-Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, Diuretic Resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016 Aug;9(8):e003109.

102-175. Costanzo, M. R., Fonarow, G. C. & Filippatos, G. S. Ultrafiltration in heart failure with cardio-renal syndrome. *New Engl. J. Med*. 368, 1158–1159 (2013).

103-176. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00577135?term=NCT00577135&rank=1>

104-(2016). 177. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01921829?term=NCT01921829&rank=1>

105-(2016). 178. Lala, A. et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from diuretic optimization strategy evaluation in acute decompensated heart failure (DOSE-AHF) and cardio-renal rescue study in acute decompensated heart failure (CARESS-HF). *Circul. Heart Fail.* 8, 741–748 (2015).

106-Costanzo MR, Negoianu D, Fonarow GC, et al. Rationale and design of the aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalization for heart failure (AVOID-HF) trial. *Am Heart J* 2015;170l:471-82.

107-Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17

108-Perazella MA, Coca SG. Three feasible strategies to minimize kidney injury in 'incipient AKI'. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:484–90

109-McMurray JJV. Angiotensin–Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med Overseas Ed* 2014:371–993

110-Björck S, Mulec H, Johnsen SA, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304:339–43

111-Devoy MA, Tomson CR, Edmunds ME, et al. Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med* 1992;232:493–8

112-McCallum W, Tighiouart H, Ku E, et al. Acute declines in estimated glomerular filtration rate on enalapril and mortality and cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Kidney int.* 2019;96:1185-1194.

113-Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003588

114-Liu YL, Prowle J, Licari E, et al. Changes in blood pressure before the development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:504–11

115-Clark A, Kalra P, Petrie M, et al. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart* 2019;105:904–910. doi:10.1136/heartjnl-2018-314158

116-Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from metoprolol CR/XL Randomized intervention Trial in chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail.* 2009;15:310-318.

117-CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency Bisoprolol study II: a randomized trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.

- 118-Redfield, M. M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 375, 1868–1877 (2016).
- 119-Ferreira JP, Abreu P, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Pocock SJ, Vincent J, Lins K, Rossignol P, Pitt B, Zannad F (2019) Renal function stratified dose comparisons of eplerenone versus placebo in the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail* 21:345–351
- 120-Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Randomized aldactone evaluation study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med.* 1999;341:709-171.
- 121-Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JJV (2018) Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 6:489–49
- 122-VoorsAA, GoriM, LiuLC, ClaggettBeta(2015) Renaleffectsof the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 17(5):510–517
- 123-Natali A, Nesti L, Fabiani I, Calogero E, Di Bello V (2017) Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunction and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 16(1):130
- 124-Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:329-339.
- 125-Kerkela R, Karsikas S, Szabo Z, et al. Activation of hypoxia response in endothelial cells contributes to ischemic cardioprotection. *Mol Cell Biol.* 2013;33:3321-3329.
- 126-Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens.* 2017;35(4):657-676.
- 127-Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1228-1234.
- 128-Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2012;82(5):570-580.
- 129-Myers OB, Adams C, Rohrscheib MR, et al. Blood pressure, and mortality among hemodialysis. *Patients.* 2010;21(11): 1970-1978.
- 130-Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012;82(2):204-211.

131-Cole NI, Swift PA, He FJ, MacGregor GA, Suckling RJ. The effect of dietary salt on blood pressure in individuals receiving chronic dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2019;33(4):319-326.

132-Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:Cd011204.

133-Cirit M, Akcicek F, Terzioglu E, et al. 'Paradoxical' rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(8):1417-1420.

134-Sinha A, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 14: ccc-ccc, 2019. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04330418>

135-Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL: Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 49: 12–26, 200

136-Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG: Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril :A randomized controlled trial .*NephrolDialTransplant* 29: 672–681, 2014

137-Chronic kidney disease prognosis consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.

138-Go AS, Chertou GM, Fan D, McCulloch CE, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 2004;351:1296-305.

139-Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, et al. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community wide perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:378-84.

140-Shroff GR, Li S, Herzog CA. Trends in discharge claims for acute myocardial infarction among patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;28:1379-83.

141-Bundy JD, Chen J, Yang W, et al, for the CRIC study investigators. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: the CRIC study, *Atherosclerosis* 2018;271:53-60.

142-Mori H, Torii S, Kutyna M, et al. Coronary artery calcification and its progression: What does it really mean? *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:127-42.

143-Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) lipid work group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.

144-S. Bangalore, D.J. Maron, S.M. O'Brien, J.L. Fleg et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1915925

- 145-Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1823-1838
- 146-Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17: 1169–96
- 147-Fujii H, Kim JI, Yoshiya K et al (2011) Clinical characteristics and cardiovascular outcomes of hemodialysis patients with atrial fibrillation: a prospective follow-up study. *Am J Nephrol* 34:126–134
- 148-Potpara TS, Ferro CJ, Lip G. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:337-51.
- 149-Shih CJ, Ou SM, Chao PW, et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: A competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation* 2006;133:265-272.
- 150-Tan J, Liu S, Segal JB, et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157.
- 151- Kalra PA, Burlacu A, Ferro CJ, et al. Which anticoagulant should be use for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation and severe chronic kidney disease?, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018, 27. DOI:10.1097/MNH.0000000000000443
- 152-Cita 6 de nuevo
- 153-Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;20:1231-42.
- 154-Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
- 155-Maegdefessel L, Spin JM, Azuma J, Tsao PS (2010) New options with dabigatran etexilate in anticoagulant therapy. *Vasc Health Risk Manag* 6:339–349
- 156-Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: Conclusions from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Eur Heart J* 2018;39:2314-2325.
- 157-Samad Z, Sivak JA, Phelan M, et al. Prevalence and outcomes of left-sided valvular heart disease associated with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2007;6(10): pii: e006044.
- 158-Guerraty MA, Chai B, Hsu JY, et al. Relation of aortic valve calcium to chronic kidney disease (from the

Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2015;115:1281-1286.

159-Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, et al. Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2003;94:c40-c45.

160-Levin NW, Hoenich NA. Consequences of hyperphosphatemia and elevated levels of the calcium-phosphorous product in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:563-568.

161-Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The advance study: A randomized study to evaluate deffects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1327-1339.

162-Ekimian G, Boutten A, Flamant M, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodeling and secondary hiperparathytoidism in elderly patients—the COFRASA study. *Eur Heart J.* 2013;34:1915-1922.

163-Alkhouli M, Alasfar S, Samuels LA. Valvular heart disease and dialysis Access: A case of cardiac decompensation after fistula creation. *J Vasc Acces.* 2013;14:96.

164-Cidit M, Ozkahya M, Sinar CS, et al. Disappearance of mitral and tricuspid regurgitation in haemodialysis patients after ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:389-392.

165-Ozerkan F, Toz H, Ozkahya M, et al. Hipervolemia in dialysis patients- doppler echocardiography studies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2151-2153.

166-Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *New Eng J Med.* 2008;359:1343-1356.

