

RECOMENDACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UNIDADES CARDIORRENALES EN LA REPÚBLICA ARGENTINA. SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA. MAYO 2025 (PRIMERA PARTE)

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

DIRECTOR

Mario Spennato^{MTSAC}

SUBDIRECTOR

Santiago Lynch^{MTSAC}

SECRETARIA

Guadalupe Pagano

VOCALES

Juan Martín Alfonso

Gustavo Castiello^{MTSAC}

Ana Mallio

Ramiro García Manghi

Paola Rojas

Comité Asesor

Sebastián Peralta^{MTSAC}

Maximiliano de Abreu^{MTSAC}

Gustavo Giunta^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta.

La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

La insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal son entidades de incidencia y prevalencia crecientes, que muy frecuentemente coexisten, de manera que cada una de ellas precipita la aparición de la otra y condiciona su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. El concepto de síndrome cardiorrenal se ha universalizado, y ya no concebimos referirnos a una de estas condiciones sin tener en cuenta la otra. En los últimos años hemos asistido al surgimiento de nuevas alternativas terapéuticas y a partir de ellas de conceptos fisiopatológicos novedosos.

Incluso, otras patologías y comorbilidades estrechamente vinculadas son tenidas en cuenta a la hora de señalar cuadros más abarcativos, tales como la anemia cardiorrenal y el síndrome cardiorrenometabólico.

El tiempo en que cada patología era dominio exclusivo del especialista específico ha quedado atrás. La insuficiencia cardíaca ha dejado de ser del resorte único del cardiólogo: el clínico, el nefrólogo, el diabetólogo, son consultores habituales en el tratamiento de estos pacientes, y otro tanto sucede con los pacientes con insuficiencia renal, cada vez más frecuentemente vistos por cardiólogos en forma habitual. La estrecha relación corazón-riñón ha llevado al contacto diario de cardiólogos y nefrólogos, que auxiliados además por otros especialistas deciden en forma conjunta estudios diagnósticos y tratamiento de los mismos pacientes.

En este sentido, la creación de Unidades Cardiorrenales representa la voluntad de encarar la atención conjunta de aquellos en quienes coinciden ambas patologías, evitar acciones superfluas y asegurar el mejor tratamiento y más prontamente instaurado. El mundo asiste a la creación y desarrollo de estos centros de atención, con diferentes modalidades según medios y contexto.

Desde el Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Argentina de Cardiología ha surgido la idea de

presentar a la comunidad médica un conjunto de recomendaciones para la implementación de Unidades Cardiorrenales en la República Argentina, como fruto del trabajo conjunto de cardiólogos y nefrólogos con gran experiencia en el síndrome cardiorrenal en nuestro país.

SÍNDROME CARDIORRENAL

Definición

La primera definición formal del síndrome cardiorrenal (SCR) data del año 2004 (1); una aproximación a una definición más certera es más reciente (2). Se utiliza el término SCR para referirse a los trastornos fisiopatológicos cardíacos y renales que, tras originarse en uno de estos órganos de forma primaria, afectan consecuentemente al otro. Esta afectación puede presentarse en forma aguda o crónica, y debe enfatizarse la naturaleza bidireccional y compleja de la conexión que existe entre corazón y riñón. En múltiples ocasiones resulta dificultoso determinar el órgano originario del síndrome, ya que los factores de riesgo para el desarrollo de disfunción cardíaca o renal suelen ser comunes a ambos (2).

Clasificación

El SCR se clasifica en cinco tipos (Tabla 1). Esta clasificación fue creada con el objetivo de simplificar la caracterización clínica, así como el enfoque diagnóstico y terapéutico. El SCR tipo 1 y el tipo 2 parten de una afección cardíaca inicial, mientras que los tipos 3 y 4 lo hacen desde una afección renal, y el tipo 5 ocurre de forma secundaria a otras patologías que afectan simultáneamente tanto el riñón como el corazón. Los tipos 1 y 3 se dan en el contexto de un cuadro agudo y los tipos 2 y 4 en el de uno crónico (2-4).

El SCR tipo 1 se caracteriza por un cuadro de insuficiencia cardíaca (IC) aguda que genera un cuadro de injuria renal aguda (IRA) que posee relevancia clínica, ya que repercute en el pronóstico y el tratamiento del cuadro cardiológico, siendo clave en su evolución. En el SCR tipo 2, la IC crónica deviene en enfermedad renal crónica (ERC), y la afección renal determina un aumento de las hospitalizaciones y de la mortalidad de por sí esperables por el cuadro de IC. En el SCR tipo 3 la injuria renal

súbita condiciona una descompensación cardíaca aguda, con IC. En el SCR tipo 4, la ERC determina de forma sostenida un daño crónico a nivel cardíaco (2-4).

La prevalencia de deterioro de la función renal en los pacientes con IC crónica ronda el 35%, y tiene valor pronóstico adverso (5). Se estima que un 45% de los pacientes con ERC en estadios avanzados o con requerimiento de diálisis presentan IC (6). De esta manera, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en pacientes con ERC, tanto la enfermedad coronaria como la IC, y representa aproximadamente el 50% de la mortalidad por todas las causas en esta población (6-9).

Estrategias diagnósticas

Las alteraciones estructurales y funcionales tanto cardíacas como renales pueden ser detectadas por varias modalidades y herramientas diagnósticas.

Diagnóstico de IC

Se basa en un conjunto de signos y síntomas característicos, sumados a una serie de estudios básicos que permiten confirmarla y/o diferenciarla de otras entidades (10). En todo paciente con sospecha de IC se debe realizar un electrocardiograma, radiografía de tórax y un laboratorio de rutina, orientado a la búsqueda etiológica y posibles comorbilidades que pueden abordarse (hemograma, función renal, ionograma, hepatograma, glucemia, hemoglobina glicosilada, serología para Chagas, perfil lipídico, tiroideo y férrico) (11-13).

Entre los biomarcadores destacan los péptidos natriuréticos, que permiten orientar al diagnóstico y pronóstico con sensibilidad y especificidad variable según las series (14,15). El péptido tipo B (BNP) menor de 35 pg./mL o el Pro-BNP terminal (NT-proBNP) menor de 125pg./mL hacen poco probable el diagnóstico, aunque valores normales no excluyen completamente la posibilidad de IC (comorbilidades como la obesidad generan valores menores que los previstos). Asimismo, existen causas cardíacas y no cardíacas de elevación de los mismos diferentes de la IC, como la IRA, ERC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la edad avanzada.

El antígeno carbohidrato 125 (CA-125) es una glicoproteína sintetizada por células de epitelios de serosas.

Se han identificado concentraciones plasmáticas elevadas en estados de sobrecarga hídrica, como la IC. Se cree que la activación de las células mesoteliales al aumento de la presión hidrostática, estrés mecánico o citoquinas inflamatorias, lo hacen un marcador útil en su correlación con parámetros clínicos de congestión. Un valor de corte > 23 U/mL se considera sugestivo de IC y se asocia con mayor tasa de eventos en el corto plazo (16-18).

Otros biomarcadores como el supresor de tumorogénesis 2 soluble (ST2) y la adrenomedulina, han sido documentados como asociados a IC, aunque con poca aplicación clínica en la actualidad. Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquinas 1 y 6) y la troponina no aportan al diagnóstico de la IC y el SCR, pero tienen valor pronóstico (19-23).

El otro pilar diagnóstico radica en las imágenes.

La clasificación de la IC según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con FEVI reducida ($\leq 40\%$), levemente reducida (41-49%) y preservada ($\geq 50\%$) sigue gobernando el manejo de los pacientes. Se recomienda efectuar un ecocardiograma dentro de las 24 hs de un episodio de descompensación para determinar la función ventricular, alteraciones estructurales y funcionales que orienten a la etiología, y detectar aumento de las presiones intracavitarias y pulmonares.

En el contexto del seguimiento ambulatorio el ecocardiograma permite valorar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La resonancia magnética cardíaca (RMC) aporta información sobre la función y volúmenes ventriculares con mayor sensibilidad y especificidad que el ecocardiograma; permite además orientar al diagnóstico etiológico de las miocardiopatías mediante la utilización de realce tardío con gadolinio (11-13).

Diagnóstico de ERC

Se define por anomalías de la estructura o función renal presentes por al menos 3 meses, que generan una tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada o medida < 60 mL/min/1,73m², una relación albuminuria-creatininuria (RAC) > 30 mg/gr o la presencia de alteraciones renales en estudios por imágenes (24-26).

Las normas KDIGO recientemente publicadas recomiendan basarse en la TFG y la RAC para establecer el diagnóstico y pronóstico (complicaciones cardiovasculares y de mortalidad) de la ERC según el grado de deterioro (mapa de color de la ERC, Figura 1) (24). Cuando la TFG cae por debajo de 60 mL/min/1,73 m², la mortalidad cardiovascular se incrementa en un 24% (24,26). La albuminuria es un predictor precoz de ERC y un factor independiente de mortalidad cardiovascular. Asimismo, se recomienda medir Cistatina C si está disponible (24).

Se habla de enfermedad renal aguda (ERA) cuando la afectación renal tiene menos de 3 meses de evolución, y de injuria o fracaso re-

Tabla 1. Subtipos de síndrome cardiorrenal según Ronco et al (3)

Clasificación	Características	Patología desencadenante
SCR tipo 1 (Cardiorrenal agudo)	IC aguda que genera IRA	Infarto de miocardio, valvulopatías o arritmias, emergencia hipertensiva
SCR tipo 2 (Cardiorrenal crónico)	IC crónica que genera ERC	Deterioro progresivo y crónico cardiológico por diferentes patologías
SCR tipo 3 (Renocardiaco agudo)	IRA que genera IC aguda	Glomerulonefritis u obstrucción del tracto urinario
SCR tipo 4 (Renocardiaco crónico)	ERC que genera IC crónica	Daño progresivo y crónico a nivel renal dado por diferentes patologías.
SCR tipo 5 (Secundario)	Enfermedades sistémicas que afectan al corazón y al riñón.	Amiloidosis, sepsis, DM, vasculitis, cirrosis, enfermedades infiltrativas. Síndrome metabólico.

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca; IRA: injuria renal aguda; SCR: síndrome cardiorrenal

nal agudo (IRA) cuando un paciente desarrolla ERA con oliguria (diuresis $<0,5$ ml/kg/h) en 6-12 horas e incremento en la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en 2 días o $>50\%$ en una semana (24,26).

Ante la presencia de ERC o ERA, además de considerarse las manifestaciones clínicas, deben siempre realizarse los siguientes estudios (24-26):

Estudios de imágenes: a) ecografía renal, para examinar el diámetro renal, el espesor córticomedular, la ecogenicidad del parénquima, la presencia de asimetría renal o anomalías de la posición o número de los riñones, la presencia de quistes y el diagnóstico de alteraciones obstructivas. Tiene alta sensibilidad, bajo costo, disponibilidad y carencia de riesgos, aunque es operador dependiente; b) Eco Doppler renal: para evaluar perfusión, índices de resistencia, el patrón de flujo venoso intrarrenal y la presencia de congestión de la cápsula renal; c) otros estudios: tomografía computarizada, resonancia magnética y centellograma renal: herramientas diagnósticas de utilidad en el estudio de la ERC, que permiten evaluar tamaño y forma de los riñones y son especialmente útiles cuando se sospecha obstrucción del tracto urinario, cuando se busca evaluar presencia y ubicación de obstrucciones (cálculos renales o tumores), masas ocupantes

de espacio, enfermedades vasculares renales e identificación de anomalías congénitas.

Biomarcadores de lesión renal, que pueden ser glomerulares, como la creatinina, la cistatina C, albuminuria, proteinuria, RAC, TFG medida o estimada por fórmulas; o tubulares, entre ellos la NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos), KIM-1 (Molécula 1 de lesión renal), β_2 microglobulina, α_2 y α_1 microglobulina, NAG (N-acetil beta D glucosaminidasa), RBP (proteína unida al retinol), FGF-23 (factor 23 de crecimiento de los fibroblastos). Algunos biomarcadores son específicos de inflamación, como las interleuquinas (IL) IL-18, IL-6, IL-10, el TNF (factor de necrosis tumoral), los TNFR (Receptores solubles del factor de necrosis tumoral) 1 y 2, y las CAM (moléculas de adhesión celular), y otros asociados al desarrollo de fibrosis, como MCP-1 (proteína 1 quimiotáctica de monocitos), EGF (factor de crecimiento epidérmico), TGF- β (factor de transformación del crecimiento β), Klotho (coreceptor del FGF-23 que disminuye el estrés oxidativo, la apoptosis celular y la fibrosis del intersticio renal).

Debemos, sin embargo, aclarar que de todos los biomarcadores citados el único ampliamente accesible y empleado en la práctica cotidiana es la creatinina; el uso de cistatina C es mu-

				ALBUMINURIA		
				A1	A2	A3
				Normal a incremento leve < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Incremento moderado 30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	Incremento marcado ≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
TFG	G1	Normal o alto	≥ 90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución leve-moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada-grave	30-44			
	G4	Disminución grave	15-29			
	G5	Falla renal	< 15			

Bajo riesgo
 Riesgo moderado
 Riesgo alto
 Riesgo muy alto

ERC: enfermedad renal crónica
La TFG se expresa en mL/min/1,73 m²

Fig. 1. Estadios de la ERC de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la albuminuria. Modificado de (24) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2024 Apr;105(4S):S117-S314

cho más limitado, y todos los demás son por el momento herramientas de investigación, pero con prácticamente nula inserción en el ejercicio usual de la medicina, que pueden colaborar con el diagnóstico del fenotipo de SCR, pero que no son utilizados de rutina.

Comentario final

Como se mencionó previamente, no siempre es posible clasificar adecuadamente a nuestros pacientes de acuerdo con los 5 fenotipos planteados, y además los tratamientos globales disponibles son similares con independencia de si la injuria inicial se ha dado en el corazón o en el riñón. Más allá que desde un punto didáctico la clasificación de Ronco permite comprender diferentes vías fisiopatológicas, en la práctica es muy difícil poder definir frente a un paciente en particular si el daño cardiovascular ha precedido al renal, o viceversa. En muchos casos ambos coexisten, y suelen ser la consecuencia de patologías previas, como la enfermedad vascular, la hipertensión, la diabetes o la obesidad, de manera que muchos SCR 1 al 4

podrían ser vistos en realidad como SCR tipo 5. Ello lleva a considerar una visión ya no bidireccional (27) sino unívoca del SCR (28).

Actualmente, una nueva denominación y clasificación se están forjando para el SCR, y ha surgido el concepto de “desorden renal y cardiovascular” crónico, estable o descompensado, basado en la idea de que los SCR tipo 1 y 3 no son entidades independientes, sino que en el tipo 1 la IRA es una manifestación más de la IC aguda, y en el tipo 3 la IC aguda una manifestación más de la IRA. El concepto de desorden renal y cardiovascular apunta entonces a la presentación simultánea de ambas patologías, en virtud de mecanismos comunes, gatillados en ocasiones ya en la vida fetal (29).

Y en este sentido, debe considerarse al SCR como una manifestación de un cuadro más abarcativo, el síndrome cardiovascular-reno-metabólico, con raíz primordial en la obesidad y la adiposopatía, recientemente definido y categorizado en estadios de gravedad creciente, y con indicaciones de tratamiento preciso en cada uno de ellos (30,31).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Working Group: cardiorenal connections in heart failure and cardiovascular disease, 2004. <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heart-failure-and-cardiovascular-disease>
2. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e840-e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>
3. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
4. McCullough PA, Amin A, Pantalone KM, Ronco C. Cardiorenal Nexus: A Review With Focus on Combined Chronic Heart and Kidney Failure, and Insights From Recent Clinical Trials. *J Am Heart Assoc* 2022;1:e024139. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024139>
5. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf386>
6. House AA. Management of Heart Failure in Advancing CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284-95. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.006>
7. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021;143:1157-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
8. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:3413-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu320>
9. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al; Conference Participants. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:1304-17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
10. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-80. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Docu-

- ment Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
 13. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C y cols. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91:1-80.
 14. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al; NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910. <https://doi.org/10.1136/bmj.h910>
 15. Buchan TA, Ching C, Foroutan F, Malik A, Daza JF, Hing NNF, et al. Prognostic value of natriuretic peptides in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2022r;27:645-54. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10136-3>
 16. Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19:575-84. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9402-y>
 17. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail* 2020;8:386-97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.005>
 18. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Miñana G, Santas E, Ter Maaten JM, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2022;75:316-24. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.02.002>
 19. Rademaker MT, Charles CJ, Lewis LK, Yandle TG, Cooper GJ, Coy DH, et al. Beneficial hemodynamic and renal effects of adrenomedullin in an ovine model of heart failure. *Circulation* 1997;96:1983-90. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.6.1983>
 20. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:607-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014>
 21. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007263230405>
 22. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70. <https://doi.org/10.1136/hrt.2002.007005>
 23. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34>
 24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105:S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
 25. Espriella R, González M, Górriz JL, Soler MJ, Díez J, De Sequera P y cols. Bases para la creación de las unidades clínicas cardiorrenales. Documento de consenso de los grupos de trabajo cardiorrenal de la SEC y la SEN. *Rev Esp Cardiol* 2021;56:284-95. <https://doi.org/10.1016/j.rccel.2021.05.005>
 26. McCallum W, Testani JM. Updates in Cardiorenal Syndrome. *Med Clin North Am* 2023;107:763-80. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.03.011>
 27. Yogasundaram H, Chappell MC, Braam B, Oudit GY. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities. *Can J Cardiol* 2019;35:1208-19. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.04.002>
 28. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation* 2018;138:929-44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814>
 29. Zoccali C, Mallamaci F, Halimi JM, Rossignol P, Sarafidis P, De Caterina R, et al. Chronic cardiovascular-kidney disorder: a new conceptual framework. *Nat Rev Nephrol* 2024;20:201-2. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00789-8>
 30. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1606-35. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>
 31. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636-64. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>

SÍNDROME CARDIORRENAL AGUDO, TIPOS 1 Y 3

Epidemiología

La insuficiencia cardíaca (IC) representa la principal causa de hospitalización en individuos mayores de 65 años (1). Esta entidad

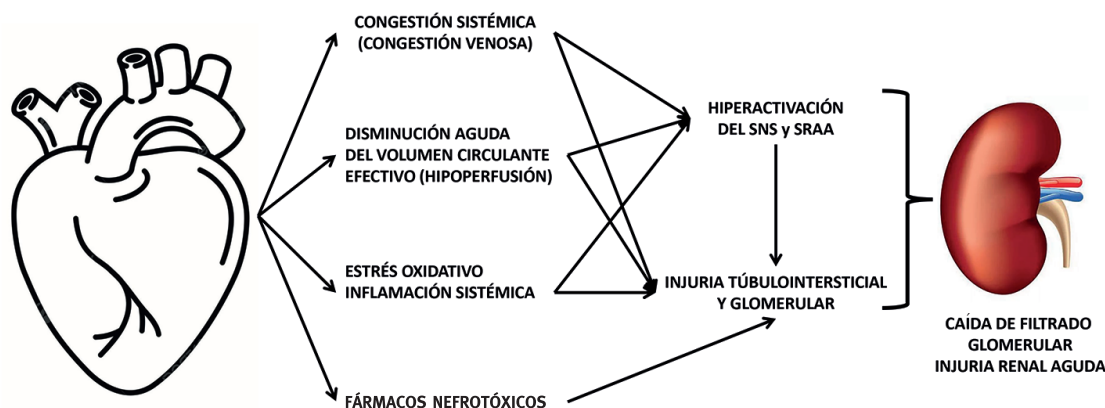
compleja genera impacto en múltiples órganos y sistemas. Entre las comorbilidades destacadas en pacientes con IC crónica, la disfunción renal emerge como una de las más relevantes, más evidente durante los episodios agudos de la enfermedad.

Hasta un 40% de los pacientes presenta disfunción renal aguda durante los episodios de IC de novo o crónica descompensada, mencionada como síndrome cardiorrenal tipo 1 (SCR 1) (2). Los pacientes que presentan SCR agudo enfrentan un riesgo de mortalidad tres veces mayor en comparación con aquellos con IC o enfermedad renal crónica (ERC) aisladas (3). En los pacientes con IC, el aumento de los niveles de creatinina sérica se asocia a un elevado riesgo de muerte, con un incremento del 7% por cada 1 mg/dL de aumento de la creatinina. De manera similar, cada disminución de 10 ml/min/1,73 m² en la tasa de filtrado glomerular (TFG) corregida coincide con un incremento del 23% en el riesgo de mortalidad (4,5).

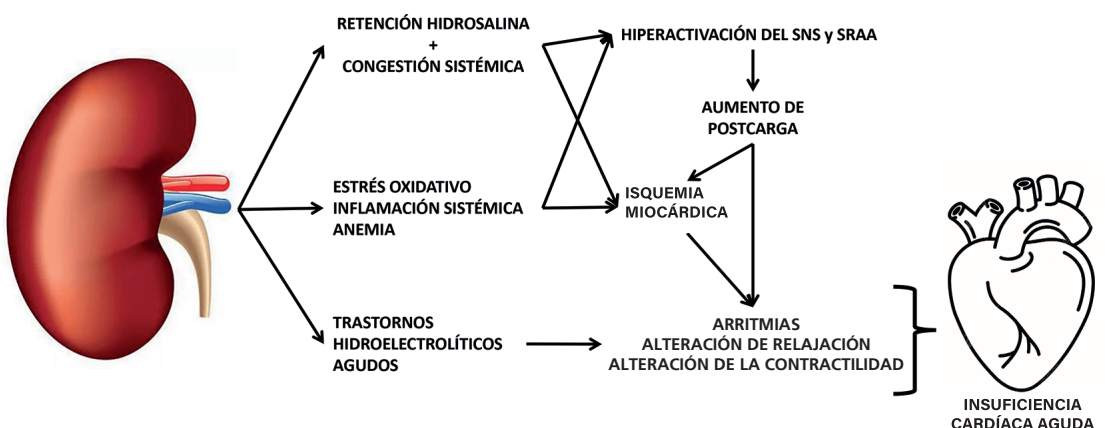
La enfermedad crónica, tanto renal como cardíaca (SCR tipos 2 y 4) a menudo subyace en las formas agudas (SCR tipo 1 y 3), conformando una disfunción cardíaca y renal crónica reagudizada, lo que dificulta la distinción de los subtipos de SCR en pacientes con IC e IR combinadas (6).

Fisiopatología (Figuras 1 y 2)

Tras un episodio inicial primario de falla cardíaca o renal, se desencadenan respuestas hemodinámicas, neurohormonales y pro inflamatorias, que afectan a ambos órganos. Los mecanismos fisiopatológicos del SCR son complejos y multifactoriales. Algunos factores hemodinámicos como la congestión venosa y



MECANISMOS DE DAÑO CARDÍACO EN LA IRA



ICA: insuficiencia cardíaca aguda; IRA: injuria renal aguda; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

Figs. 1 y 2. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome cardiorrenal agudo.

la hipoperfusión son los pilares fundamentales en el desarrollo de esta patología (7).

Sin embargo, la patogenia subyacente parece ser de naturaleza más compleja y bidireccional. Existe una coexistencia entre diferentes mecanismos hemodinámicos, neurohormonales, inflamatorios, las interacciones farmacológicas y el daño tisular (7).

MECANISMOS HEMODINÁMICOS Y ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL

En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (ICA), la congestión venosa (acompañada o no de síndrome de bajo volumen minuto) y el aumento de la presión intraabdominal conducen al aumento de presión venosa renal, con disminución del gradiente de presión arteriovenoso glomerular, aumento de la presión intersticial y de la cápsula de Bowman (riñón congestivo). El mantenimiento de un flujo renal óptimo requiere una adecuada diferencia de presión entre la arteria renal y la presión venosa. La disminución del flujo sanguíneo y la consecuente hipoperfusión renal desencadena la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que produce vasoconstricción de la arteriola eferente, con lo que asegura la mantención de la presión intraglomerular y, por ende, una TFG estable mediante el incremento de la proporción del flujo plasmático renal que el glomérulo extrae para producir el filtrado glomerular (fracción de filtración glomerular, FFG) (8).

La persistencia de la hipoperfusión renal sobreestimula el SRAA, aumenta la poscarga cardíaca y disminuye el flujo post glomerular por la vasoconstricción de la arteriola eferente. La reducción de la presión hidrostática de los capilares peritubulares corticales (nacidos después de las arteriolas eferentes) aumenta la capacidad proximal de reabsorber agua y sal: es la hemodinamia peritubular reabsortiva con FFG aumentada, característica de todas las situaciones prerrenales por hipovolemia tanto real como efectiva.

Cuando la hipovolemia no es real, sino efectiva por IC, la reabsorción de sodio y agua exagera la congestión vascular inicial secundaria a la IC. La IC progresa por el aumento de la

congestión. El agravamiento de la IC empeora la hipoperfusión renal y se supera la capacidad de autorregulación renal, lo que conduce a la disminución de la TFG por incapacidad de mantener la regulación del flujo renal y glomerular.

La activación de los mecanorreceptores en respuesta a la disminución del volumen minuto desencadena una cascada neurohormonal, con estímulo del sistema nervioso simpático (SNS) y la liberación de catecolaminas, tóxicas para las células miocárdicas ya que inducen apoptosis y remodelado. Además, contribuye al estado de congestión por la activación del SRAA y de forma directa actúa en el túbulo proximal, aumentando la reabsorción de sodio (9).

MECANISMO INFLAMATORIO

En los pacientes con IC existe un incremento de la respuesta inflamatoria. Las citoquinas proinflamatorias juegan un papel importante en la disfunción miocárdica, el daño renal y la retención de sodio con la consiguiente sobrecarga de líquidos. Esta respuesta lleva a la disminución de la presión de perfusión renal, reducción de la TFG y lesión tubular (7).

MECANISMO DE LESIÓN TUBULAR

El daño tubular ocasionado en los pacientes con IC responde principalmente a la disminución de la perfusión que lleva a hipoxia renal crónica e isquemia y a presiones venosas elevadas con aumento de la presión intersticial intrarrenal (10,11).

MECANISMOS FARMACOLÓGICOS

Los diuréticos de asa si bien son un pilar importante en la descongestión pueden asociarse a aumento de disfunción renal y activación neurohormonal. Deben también tenerse en cuenta antiinflamatorios, vasoconstrictores, inhibidores del SRAA, etc. (9,12).

Cuando la insuficiencia renal es el episodio inicial, (SCR tipo 3) puede empeorar la insuficiencia cardíaca debido a lesiones miocárdicas directas por estrés oxidativo, activación del sistema nervioso simpático y del SRAA, además de los efectos negativos de la sobrecarga de líquidos, la uremia, el desequilibrio electrolítico y la acidemia (13).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz del deterioro de la función renal es vital para un adecuado abordaje terapéutico. Los clásicos marcadores de función renal suelen mostrar alteraciones tardíamente, cuando el daño ya se ha establecido.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La clasificación de la injuria renal aguda (IRA, o AKI, por su sigla en inglés) según los criterios de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 (14) se basa en los niveles de creatinina sérica y la producción de orina según la Tabla 1.

El Estadio 3 también incluye a los pacientes con TFG estimada <35 mL/min/1,73m² en menores de 18 años.

Tradicionalmente, el valor de creatinina sérica, como marcador de filtrado glomerular, ha sido el parámetro más utilizado para definir el daño renal agudo. Sin embargo, su elevación se produce cuando la disfunción renal ya se ha establecido. Entre sus limitaciones, la creatinina presenta cinética de liberación lenta (marcador tardío de enfermedad renal) con variaciones relacionadas con la edad, sexo, raza, dieta y masa muscular. Por lo tanto, en pacientes con IC, sarcopenia o caquexia puede infraestimar la disfunción renal. La urea plasmática, otro clásico marcador, es reabsorbida en los túbulos colectores por un sistema mediado por arginina vasopresina. En condiciones de bajo gasto, la activación del SRAA y el sistema simpático incrementan la reabsorción de sodio y agua; el flujo en el túbulo contorneado distal cae y se favorece la reabsorción de urea. Por ello en la IC, la azoemia elevada puede ser expresión de

hipoperfusión renal y mayor activación neurohormonal sin una relación lineal con el volumen del FG (13).

Se ha propuesto el término “empeoramiento de la función renal” para referirse a un aumento absoluto en los valores de creatinina sérica mayores que o iguales a 0,3 mg/dL durante el tratamiento descongectivo de la IC descompensada (15). El concepto se relaciona directamente con el SCR tipo I, basado en la afectación tubular. Un incremento en la creatinina sérica durante el tratamiento descongectivo de la IC puede relacionarse con cambios hemodinámicos y no con injuria renal. Ver Tabla 2 (16).

Se deben considerar en todo momento situaciones que pueden alterar el funcionamiento renal no relacionadas con la función cardíaca, como hipovolemia real y fármacos (inhibidores del SRAA por su efecto vasodilatador de la arteriola eferente y la caída de la presión intraglomerular, antiinflamatorios no esteroideos por la inhibición del efecto vasodilatador intrarrenal de las prostaglandinas, medios de contraste tóxicos directos tubulares).

BIOMARCADORES

Dada la complejidad del SCR no existen biomarcadores que logren abordar correctamente sus variados mecanismos fisiopatológicos. En los últimos años se han desarrollado algunos, independientes del valor de creatinina y que podrían definir mejor el daño renal de forma temprana.

La cistatina C es una proteína que producen las células humanas nucleadas a un ritmo constante, filtra; libremente a través de los glomérulos y se reabsorbe en el túbulo renal proximal, donde se degrada sin secreción, por lo que es

Tabla 1. Clasificación KDIGO

Estadio AKI (KDIGO)	Aumento de Creatinina	Producción de Orina
Estadio 1	- Aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en 48 hs - Aumento de creatinina sérica de 1,5 a 1,9 veces el valor basal en 7 días	$< 0,5$ mL/kg/h durante 6 a 12 horas
Estadio 2	- Aumento de creatinina sérica de 2,0 a 2,9 veces el valor basal - Aumento de creatinina sérica de 3,0 veces el valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h durante más de 12 horas
Estadio 3	- Creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dL (con aumento agudo de al menos 0,3 mg/dL) - Inicio de terapia de reemplazo renal (diálisis)	$< 0,3$ mL/kg/h durante más de 24 hs o anuria por ≥ 12 horas

Tabla 2. Propuesta de definición de empeoramiento de la función renal en el contexto de Insuficiencia Cardíaca crónica (ICC) y aguda (ICA)

IC crónica estable	Aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL y $\geq 25\%$ con respecto al valor basal. Disminución sostenida en el FGe $\geq 20\%$ en un período de 3-6 meses
IC aguda	Aumento en la creatinina sérica ≥ 2 veces el valor basal entre 1-7 días. Aumento de la creatinina sérica hasta un valor $> 3,5$ mg/dL. Oliguria ($< 0,5$ mL/kg/h) ≥ 12 h a pesar de dosis adecuadas de diuréticos y ausencia de hipotensión/hipoperfusión.

FGe: filtrado glomerular estimado.

marcador de daño tubular. Presenta algunas ventajas con respecto a la creatinina al momento de evaluar la función renal dado que es independiente de la masa muscular y de la ingesta o catabolismo de las proteínas, pero sus valores pueden verse afectados por enfermedad tiroidea, uso de esteroides, tabaquismo e inflamación. Aún no se cuenta con datos suficientes para interpretar los valores de cistatina C en pacientes con IC, por ende, sigue siendo un tema de investigación (17).

Otros marcadores como N -acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG), molécula de injuria renal-1 (KIM-1) y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) han sido investigados en varios protocolos. En el síndrome cardiorrenal, estos tres biomarcadores proporcionan información valiosa sobre el daño renal, especialmente en sus etapas más tempranas. Sin embargo, su especificidad puede verse afectada por otras condiciones clínicas, y su interpretación debe hacerse en conjunto con otros datos clínicos y de laboratorio. Se necesita mayor estandarización en su uso para que puedan implementarse ampliamente en la práctica clínica (18).

ESTUDIOS POR IMÁGENES

La ecografía Doppler renal es el estudio de primera línea para evaluar el tamaño y la estructura de los riñones, la ecogenicidad, el flujo sanguíneo renal, la presencia de obstrucciones u otras patologías que podrían estar contribuyendo a la insuficiencia renal. Permite identificar signos de enfermedad parenquimatosa aguda o crónica o enfermedad renovascular. Un riñón pequeño (menos de 8-9 cm en adultos) es un hallazgo característico de la ERC avanzada. El aumento de la ecogenicidad del parénquima renal (corteza y médula), y el adelgazamiento de la corteza renal son otros signos de ERC. Normal-

mente, la corteza mide alrededor de 6-10mm. En la insuficiencia renal crónica avanzada se observa la pérdida de la distinción entre la corteza y la médula renal en la ecografía.

En los estudios de ecografía Doppler puede observarse una disminución del flujo sanguíneo renal o un aumento del índice de resistencias (RI) debido a la reducción del número de vasos funcionales y la presencia de esclerosis vascular. Un índice de resistencia aumentado ($>0,7$) puede indicar daño crónico en los vasos renales (19).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

En cuanto al diagnóstico de IC es imprescindible contar con la presencia de signos o síntomas sugestivos junto a la evidencia de alteraciones estructurales y/o funcionales determinadas por disfunción diastólica o sistólica con incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, incluyendo la elevación de péptidos natriuréticos. Ver Tabla 3 (16).

BIOMARCADORES

Los biomarcadores como el péptido B (BNP) y el fragmento aminoterminal del pro-péptido B (NT-proBNP) representan una parte fundamental del diagnóstico de IC así como en la estratificación de riesgo. Su sensibilidad para descartar IC oscila entre el 90 y el 99%, es decir que tienen un alto valor predictivo negativo. En el contexto de SCR sobre todo tipo 1, sus valores aumentan por la hipoperfusión y congestión renal. Los puntos de corte varían según la edad, función renal y obesidad. La presencia de disfunción renal incrementa los niveles de péptidos natriuréticos (punto de corte >200 pg/mL) debido a disminución de la depuración y al estado proinflamatorio; en este contexto la especificidad para el diagnóstico de IC disminuye. En el escenario de IC crónica, se toman como

Tabla 3. Propuesta de definición de IC descompensada en el contexto de ERC y ERA

Definición de IC descompensada	Empeoramiento de signos y síntomas de IC en un paciente con IC crónica después de un período de estabilidad clínica que requiere intensificación del tratamiento.
Parámetros clínicos	Progresión de la disnea habitual, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas de MMII, ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y ascitis, tercer ruido, livedeces en MMII.
Parámetros bioquímicos	Aumento de BNP > 35 pg/mL y NT-proBNP > 125 pg/mL o CA-125 ≥ 35 U/mL. Ácido láctico > 2 mmol/L, saturación venosa central < 65%.
Parámetros imagenológicos	Diámetro de la vena cava inferior ≥ 21mm y colapso inspiratorio < 50%, ≥ 3 líneas B en al menos una zona en ambos hemitórax, presencia de derrame pleural, redistribución de flujo vascular a vértices en radiografía de tórax, incremento de la relación E/e' > 14 en el ecocardiograma.

BNP: péptido natriurético tipo B; CA-125: antígeno carbohidrato 125; ERA: enfermedad renal aguda; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca; MMII: miembros inferiores; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del propeptido B.

puntos de corte para BNP 35 pg/ml y para NT-proBNP 125 pg/ml; en el escenario agudo los puntos de corte son 100 pg/mL para BNP y 300 pg/mL para el NT-proBNP(20). Aunque el BNP sigue siendo un marcador útil para evaluar la sobrecarga de volumen y el estrés ventricular, su utilidad clínica en el SCR tipo 3 es limitada, ya que el daño renal en sí puede afectar los niveles de BNP sin que necesariamente refleje el grado de disfunción cardíaca.

Otra molécula que ha ganado terreno para el diagnóstico de congestión vascular renal es el antígeno carbohidrato 125 (CA-125), un marcador de congestión tisular. Corresponde a una molécula sintetizada por las células serosas epiteliales en respuesta a la congestión o estímulos inflamatorios. En pacientes con IC sus niveles están elevados y correlacionan con la sobrecarga de volumen. Esto ocurre porque el CA-125 se produce en respuesta a la distensión del peritoneo y otros tejidos mesoteliales, afectados por la congestión sistémica. En el SCR tipo 3, donde la disfunción renal aguda provoca una sobrecarga de líquidos, el CA-125 también puede estar elevado.

Su concentración se correlaciona con parámetros clínicos, hemodinámicos y ecocardiográficos asociados con la gravedad de la enfermedad y se ha demostrado que se relaciona de forma independiente con la mortalidad o el reingreso por IC. Se necesitan más datos para definir su utilidad en el SCR (21).

El método óptimo para evaluar la congestión y descongestión en IC descompensada y enfermedad renal continúa siendo motivo de investigación (22).

ESTUDIOS POR IMÁGENES

Los estudios por imágenes permiten no sólo valorar el grado de congestión al inicio de la terapéutica, sino que permiten establecer un seguimiento durante el tratamiento descongestivo.

La estimación de la presión venosa central de manera no invasiva a través de la medición del diámetro de la vena cava inferior y su colapso inspiratorio junto con el análisis de los patrones de onda Doppler en vena cava inferior, hepática, portal e intrarrenales (protocolo VEXUS, Venous Excess Ultrasound Score) resultan accesibles, pero se requieren más datos para que sean considerados como herramientas fundamentales en el manejo del SCR (23,24).

El ecocardiograma Doppler es un estudio muy valioso para la evaluación estructural y funcional cardíaca.

Permite valorar diámetros, espesores, función ventricular diastólica y sistólica, además aporta información valiosa de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) a partir de parámetros como la relación E/e'. Se ha demostrado que este parámetro de función diastólica del VI tiene buena correlación con un incremento en la presión de enclavamiento pulmonar. A través de la determinación de la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (cuando está presente) se puede estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar, que puede incrementarse en pacientes con IC descompensada y más aún con insuficiencia renal (25,26).

La ecografía pulmonar es otra herramienta útil que ha demostrado ser superior a la radiografía de tórax para el diagnóstico de congestión vascular pulmonar de origen cardiogénico cuando se observan tres o más líneas B en más de dos espa-

cios intercostales de manera bilateral. La presencia de las mismas tiene una especificidad del 94% y sensibilidad del 92.4% (27).

OTROS MÉTODOS

En los últimos años se han publicado estudios positivos sobre la utilidad de dispositivos implantables de monitoreo hemodinámico a nivel de la arteria pulmonar (CARDIOMEMS) como guía terapéutica en IC. Sin embargo, estos dispositivos no han sido validados en estudios de SCR (28,29). Sí juega un rol como herramienta de gran utilidad la bioimpedanciometría eléctrica (BIE), que desde hace varios años se utiliza en las unidades de hemodiálisis y diálisis peritoneal. El análisis de la composición corporal mediante BIE en pacientes con ERC ha ido ganando terreno, principalmente por su sencillez, costo, inmediatez, capacidad de repetición e inocuidad. La BIE, y en especial la espectroscópica, mide la composición corporal grasa, muscular e hídrica del organismo, a través de la medición de la resistencia que se presente al paso de una corriente eléctrica alterna (se emite y recibe en la muñeca y en el tobillo) (30). La evaluación ambulatoria del estado de congestión en pacientes con SCR, con diferencias mínimas entre los operadores, puede detectar sobrecarga subclínica y apoyar las decisiones clínicas para intensificar el tratamiento diurético. En una revisión sistemática de 31 estudios (20 cohortes de IC y 11 de ERC) que utilizaron 10 parámetros de sobrecarga de volumen por BIE se observó un inicio más precoz de terapia de reemplazo renal en aquellos pacientes con mayor sobrecarga de volumen (31).

PRONÓSTICO

La instalación de un SCR tipo I implica un riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda (ICA).

En el estudio de Zhilian Li et al. se observó una mortalidad de 23,5 % en pacientes con ICA y SCR tipo 1 diagnosticado a través del score KDIGO; este score también resultó ser un predictor superior con respecto a sus antecesores RIFLE y AKIN (32).

En otro estudio se evidenció una mortalidad del 19,2% en pacientes con SCR I, 9,6%

de requerimiento dialítico y una recuperación incompleta de la función renal en el 43,4% de los pacientes internados por ICA (33).

El pronóstico parte de un esquema conceptual que contempla la preexistencia de entidades predisponentes (edad avanzada, diabetes, tabaquismo, enfermedad vascular previa) que, actuando sobre el corazón y riñón, tornan más vulnerable al paciente a padecer un SCR. Por otra parte, agentes etiológicos diversos (isquemia, necrosis, inflamación, mecánicos) conducen a injuria miocárdica aguda, que a través de desequilibrio hemodinámico (hipoperfusión con falla anterógrada y/o congestión sistémica) inducen falla renal aguda. La magnitud de esta última y su implicancia pronóstica puede ponderarse a través de scores (RIFLE/ AKIN/ KDIGO); todos ellos consideran el ascenso de la creatinina en determinado intervalo temporal y la caída del filtrado glomerular.

Siguiendo este razonamiento, el pronóstico del paciente con SCR 1 dependerá del estadio que el score le asigne (magnitud del daño renal) (34,35).

Dado que el ascenso de la creatinina resulta un predictor tardío y falible a la hora de prevenir la instalación del SCR, se han investigado otros predictores en el afán de detectar en forma temprana el compromiso renal, que pueden agruparse de la siguiente manera: 1. clínicos/ hemodinámicos; 2. biomarcadores; 3. imagenológicos.

DETERMINANTES PRONÓSTICOS CLÍNICOS / HEMODINÁMICOS

La hipotensión arterial asociada a shock cardiogénico tiene indudable valor pronóstico y éste se asocia con frecuencia a falla renal aguda. No obstante, solo un pequeño grupo de pacientes internados por ICA se encuentran hipotensos al momento de su internación, tan solo el 3% de los pacientes del Registro ADHERE tenían presión sistólica menor a 90 mm Hg en su admisión hospitalaria (36).

Existe una falta de correlación entre el gasto cardíaco y la respuesta diurética, y la variable hemodinámica de mejor correlación con el deterioro de la función renal ha sido la presión venosa central (PVC) (37).

En el trabajo clásico de Mullens et al., el grupo que desarrolló empeoramiento de la fun-

ción renal durante la internación presentó una PVC mayor con respecto al grupo sin empeoramiento (18 ± 7 mm Hg vs. 12 ± 6 mm Hg, $p < 0,001$), y una PVC por encima de los 8 mm Hg en el momento de finalizar el monitoreo invasivo, también se asoció a mayor incidencia de empeoramiento de la función renal (51% vs 18%, $p < 0,01$) (38). La PVC fue también relacionada con deterioro del filtrado glomerular y definida como un determinante pronóstico independiente de mortalidad en un amplio espectro de cardiopatías (39).

Recientemente, el score MAGGIC, conformado por 13 variables y desarrollado como predictor de mortalidad en la insuficiencia cardíaca, fue evaluado para predecir SCR tipo 1 en un grupo de pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) deteriorada. En el análisis multivariado, tanto el score, con odds ratio (OR) 3,92, $p < 0,001$, como la natremia (OR 0,92, $p = 0,003$), el NT-proBNP (OR 1,78, $p = 0,009$), la troponina (ng/L) (OR 1,28, $p = 0,044$), el uso de antagonistas mineralocorticoides (OR 0,61, $p = 0,019$) y la dosis de furosemida (OR 1,03, $p = 0,001$) fueron todos predictores de SCR tipo 1. El score MAGGIC con un punto de corte de 27,5 tuvo una sensibilidad de 70% y especificidad de 73% en el objetivo propuesto (40).

En resumen, en el SCR tipo 1, el pronóstico depende de la gravedad del fallo cardíaco y la repercusión que este tenga en la función renal. Los pacientes con IC aguda grave, especialmente aquellos con choque cardiogénico, tienen un peor pronóstico. La disfunción severa del ventrículo izquierdo o derecho afecta el flujo sanguíneo renal y puede acelerar la IRA. El desarrollo de fallo multiorgánico empeora el pronóstico. La edad, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, y enfermedad vascular periférica se asocian a un peor pronóstico porque aumentan el riesgo tanto de IC como de disfunción renal. Una FEVI reducida ($<40\%$) es un factor pronóstico adverso. Diversos parámetros hemodinámicos señalan peor pronóstico: un bajo índice cardíaco ($<2,2$ L/min/m²), un aumento en la presión capilar pulmonar (>18 mmHg), la congestión venosa sistémica y el aumento de la resistencia vascular sistémica, que refleja vasoconstricción que reduce la perfusión renal, especialmente en contexto de bajo gasto cardíaco.

En el SCR tipo 3, el grado de IRA según los criterios de KDIGO es un determinante pronóstico clave. La necesidad de diálisis aguda está asociada con un peor pronóstico, ya que indica un fallo renal severo y una afectación cardiovascular más grave. La presencia de hiperpotasemia, acidosis metabólica grave o hiponatremia empeora el pronóstico, ya que estas alteraciones afectan la función cardíaca (p. ej., arritmias) y la estabilidad hemodinámica.

Pacientes con enfermedades renales crónicas preexistentes que desarrollan IRA tienen un peor pronóstico que aquellos sin daño renal previo. Igual que en el SCR tipo 1, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como diabetes, hipertensión o enfermedad vascular periférica aumentan el riesgo de mortalidad. La sobrecarga de volumen que acompaña a la disfunción renal aguda es un determinante pronóstico importante. Una PVC elevada sugiere congestión venosa sistémica, que puede generar congestión renal, disminuir el filtrado glomerular y contribuir a la disfunción cardíaca, empeorando el pronóstico. Los pacientes con hipertensión no controlada que desarrollan IRA tienen un mayor riesgo de sobrecarga cardiovascular y un peor pronóstico (41-43).

BIOMARCADORES

a) Cardíacos

Existen múltiples predictores humorales asociados al pronóstico de la falla cardíaca y renal. Solo nos referiremos a las troponinas, troponina I (TI) y troponina T (TT), y a los péptidos natriuréticos (PN). Tanto la TI como la TT, así como los PN, constituyen elementos diagnósticos de la ICA, las primeras en el descarte de síndrome coronario agudo y los PN en el algoritmo diagnóstico. Adicionalmente los niveles elevados de estas moléculas son marcadores de mal pronóstico. Su rol en el desarrollo de SCR tipo 1 es más difícil de determinar, en tanto la farmacocinética puede alterarse por distintas condiciones como la anemia, edad, sexo, obesidad y estadio de la falla renal, lo que hace difícil establecer puntos de corte que discriminen entre los pacientes con ICA, con y sin SCR (44).

Se ha investigado el uso del BNP maduro (emBNP) y la relación NT-proBNP/emBNP, para conocer si son de utilidad para predecir

el desarrollo de SCR. El emBNP se elimina a través de los receptores del péptido natriurético unidos a la membrana A y C, la neprilisina y una proteasa desconocida, mientras que NT-proBNP se elimina principalmente a través de la excreción renal. En el trabajo de Takahama H et al, el NT-proBNP no se modificó, el emBNP disminuyó y la relación NT-proBNP/emBNP aumentó, cuando se comparó a pacientes con y sin SCR que cursaban ICA. Esta relación se anticipó temporalmente y predijo la caída del filtrado glomerular (45).

Más recientemente, una relación NT-proBNP urinario/creatinina urinaria aumentada, con punto de corte de 119,0 pg/nmol, resultó más frecuente en pacientes con ICA que desarrollaron SCR 1, con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,93 (IC 95% 0,87-0,97, $p < 0,01$) (46).

b) Renales **Creatinina**

Los niveles séricos de creatinina se utilizan para estimar el filtrado glomerular y definir la aparición de empeoramiento de la función renal. Como se mencionó previamente, en el SCR su ascenso es tardío y el cálculo del filtrado se ve influido por la necesidad de pérdida de una masa crítica de nefronas debido a la capacidad de hiperfiltrado compensatorio de las nefronas residuales que llevan a subestimar el verdadero compromiso funcional renal (47).

Es importante destacar que un aumento moderado de la creatinina en el contexto de la terapia de descongestión no implica peor pronóstico, en particular si la misma es efectiva y existe mejoría clínica; en estos pacientes, obedecería a la reducción del volumen intravascular y hemoconcentración (pseudo empeoramiento) (48).

CISTATINA

Un estudio multicéntrico demostró que un incremento de la cistatina en sangre $> 0,3$ mg/L en las 48 h posteriores al ingreso de los pacientes por ICA podía predecir el desarrollo de SCR; su costo relativo aumentado en comparación a la creatinina limita su uso en la práctica clínica (49). Según las directrices de KDIGO, el uso de cistatina C debe estar relacionado con la necesidad de confirmar la presencia de una enfermedad renal cuando la determinación de creatinina está sesgada.

SODIO URINARIO

La determinación del sodio urinario (NaU) es utilizada al inicio de la terapia de descongestión con diuréticos en el SCR. Contribuye a mostrar compromiso prerrenal e indemnidad tubular en caso de bajas concentraciones de NaU y es un indicador de respuesta a los diuréticos (50). La ausencia de incremento del NaU tiene valor pronóstico, y ha sido vinculado más a marcadores de injuria tubular renal que de función glomerular. En el SCR el NaU (< 20 mEq/L) es un marcador de mal pronóstico que refleja hipoperfusión renal, activación neurohormonal, congestión y posible resistencia a los diuréticos. Por otro lado, un NaU más alto (> 40 mEq/L) puede estar asociado con un mejor estado clínico y respuesta al tratamiento diurético. Es una herramienta de fácil acceso en la evaluación del estado hemodinámico, la congestión y la respuesta terapéutica, que ayuda a guiar el tratamiento y evaluar el pronóstico en pacientes con síndrome cardiorenal (51).

Distintas investigaciones han explorado la medición de otros biomarcadores renales que anticipen el diagnóstico del SCR y lo que es más importante aún, que su determinación temprana conduzca al inicio de medidas terapéuticas que puedan cambiar el pronóstico adverso que acarrea. Los mismos estarían presentes en fases más tempranas de la injuria renal como la detención del ciclo celular o daño tubular, antes de la pérdida irreversible de la función glomerular (52).

PREDICTORES IMAGENOLÓGICOS

El score VEXUS y cambios específicos en el flujo venoso renal han demostrado en estudios con baja cantidad de pacientes ser predictores de desarrollo de IRA y de respuesta a tratamiento descongestivo en pacientes con SCR tipos 1 y 3 (22,53-55).

TRATAMIENTO

Si bien existen guías para el diagnóstico y tratamiento tanto de la disfunción renal como de la IC, actualmente no disponemos de un consenso que aborde conjuntamente ambas patologías.

Tratamiento farmacológico

El primer escalón terapéutico del SCR es su

prevención. El adecuado control metabólico (hemoglobina glicosilada y colesterol LDL en objetivo según corresponda), de la presión arterial, el bajo consumo de sodio y el cese de tóxicos como el tabaco y el alcohol entre otros, constituyen elementos claves para evitar su desarrollo.

Los pacientes con IC crónica deben recibir las drogas que en cada caso ($FEVI \leq 40\%$, o $> 40\%$) han demostrado modificar la historia natural de la enfermedad (56-60). Muchos de estos agentes (sacubitril valsartán, inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, antagonistas de los receptores mineralocorticoides, inhibidores del cotransporte sodio-glucosa tipo 2) pueden generar cambios en los parámetros de función renal muchas veces considerados un empeoramiento de la misma cuando en realidad se trata de un pseudo empeoramiento, que refleja cambios hemodinámicos intraglomerulares favorables, con atenuación de la hiperfiltración (61,62). Por otra parte, la evidencia sobre sus efectos beneficiosos es menor cuanto más bajo el filtrado glomerular, por escasa inclusión de pacientes en esas condiciones, aun cuando los criterios de ingreso los permitieran. Dado el potencial riesgo que tienen estas drogas de provocar empeoramiento renal y trastornos hidroelectrolíticos (principalmente hiperkalemia e hiponatremia), el abordaje de pacientes con IC y disfunción renal debe ser interdisciplinario.

La presencia de congestión clínica y/o hemodinámica en pacientes con SCR es la regla. Por ende, las estrategias de descongestión farmacológicas o mecánicas son la piedra angular del abordaje terapéutico del SCR. El objetivo es lograr una descongestión completa sin comprometer la presión de perfusión orgánica manteniendo el tratamiento farmacológico basado en guías.

Los diuréticos de asa de Henle por vía endovenosa son los fármacos de elección para tal fin. En este sentido, el ensayo DOSE demostró que, en pacientes con uso previo de diuréticos de asa, la administración de furosemida endovenosa 2,5 veces la dosis habitual mejoró rápidamente los síntomas y la pérdida de peso comparado con dosis bajas (iguales a las que se recibía previamente) (63). Debido a este hallazgo, las guías de práctica clínica recomiendan en pacientes congestivos iniciar tratamiento endovenoso con fu-

rosemida dos veces la dosis habitual del paciente para generar una descongestión precoz (64).

El objetivo de la terapia descongestiva farmacológica es lograr una respuesta diurética, definida como la capacidad de inducir natriuresis o diuresis tras la administración de diuréticos de asa. Una muestra de sodio urinario entre 1-2 hs de administrado el fármaco ha demostrado tener excelente correlación con la producción total de sodio urinario obtenido a las 6 hs, por lo tanto, la estrategia de obtención temprana de sodio urinario (1-2 hs) podría detectar una respuesta diurética insuficiente de forma precoz para poder ajustar el tratamiento.

En este sentido, el documento de consenso sobre el uso de diuréticos en IC congestiva de la Sociedad Europea de Cardiología publicado en el 2019 considera como respuesta diurética insuficiente cuando la concentración de sodio urinario es < 50 mEq/L luego de 2 hs de iniciado el diurético de asa o el volumen urinario es < 100 ml/h a las 6 hs post inicio. Esta definición permite un diagnóstico precoz y oportuno de la resistencia diurética (64).

El reciente documento de toma de posición de la Sociedad Europea de Cardiología plantea un tratamiento más intensivo, con incremento de dosis de furosemida o agregado de otros diuréticos (ver más adelante) si no se alcanza a las 2 horas un valor de sodio urinario de 70 mEq/L o un volumen urinario de 150 mL/h (65).

La pérdida de sensibilidad a diuréticos que resulta en natriuresis y diuresis insuficientes para lograr la euvolemia se conoce como resistencia diurética. Se estima que hasta un 30% de los pacientes con IC pueden desarrollar resistencia diurética. Otras definiciones plantean la resistencia diurética cuando existe congestión persistente a pesar de dosis ≥ 80 mg/día de furosemida y/o falta de excreción de al menos 90 mmol de sodio dentro de las 72 hs con dosis de furosemida de 160 mg cada 12 hs (66).

Desde el punto de vista fisiopatológico la resistencia diurética puede responder a varios mecanismos, entre ellos: hipoperfusión renal (bajo gasto cardíaco o hipovolemia), hipoalbuminemia (altera la biodisponibilidad de los fármacos), activación neurohormonal (genera mayor reabsorción de sodio) e hipertrofia del túbulo distal.

Este último mecanismo es uno de los principales (67). Según lo expuesto y a la naturaleza multifactorial de la resistencia diurética, se recomienda implementar un enfoque terapéutico escalonado mediante una combinación de fármacos con acción diurética. Como se demostró en un análisis post-hoc de los ensayos CARRESS, DOSE-AHF y ROSE-AHF, en los pacientes con empeoramiento de la función renal este abordaje combinado y escalonado resultó ser superior a la administración aislada de diuréticos de asa en altas dosis (68).

Dado que como se mencionó anteriormente, uno de los principales mecanismos de resistencia diurética está relacionado con la hipertrofia del túbulo distal por uso crónico de diuréticos de asa, el agregado de diuréticos tiazídicos representa el segundo escalón terapéutico en pacientes que muestran signos de resistencia diurética por este mecanismo ya que inhiben la absorción de sodio y cloro a dicho nivel.

Esta estrategia ha sido evaluada en el estudio CLOROTIC, en que se logró mayor descenso de peso inclusive en pacientes con baja tasa de filtrado glomerular. Hoy en día podrían representar la segunda línea farmacológica en pacientes que presentan una respuesta diurética insuficiente (69).

Otra opción farmacológica es la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica con acción en el túbulo proximal, que reduce la reabsorción de sodio a través del intercambiador Na-H generando natriuresis. Además, bloquea la reabsorción renal de sodio en partes distales de la nefrona a través de la inhibición de la proteína pendrina y tiene propiedades vasodilatadoras renales que mejoran su flujo sanguíneo. En pacientes con respuesta diurética insuficiente luego de 24 hs de uso de diurético de asa, la acetazolamida podría representar una tercera línea terapéutica en el enfoque descongestivo escalonado propuesto. Se incorpora como diurético también en caso de alcalosis metabólica significativa. La acetazolamida fue testada en el estudio ADVOR, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, que incluyó pacientes internados por IC con signos de congestión. El objetivo primario fue lograr la ausencia de datos congestivos en los 3 primeros días tras la aleatorización sin necesidad de incrementar la dosis

de diuréticos de asa. Ello ocurrió en el 42% del grupo acetazolamida y el 30% de la rama placebo ($p < 0,001$). Si bien se trató del ensayo clínico más grande con diuréticos en insuficiencia cardíaca aguda, no demostró diferencias en la mortalidad por todas las causas ni en la hospitalización por insuficiencia cardíaca a los 3 meses (70).

Respecto de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM), en el tratamiento de la congestión no se ha demostrado su beneficio aún en dosis elevadas. Su efecto diurético es modesto y se basa en la modulación de la expresión y actividad de los canales de sodio y potasio en la nefrona distal, donde solo se reabsorbe el 3% del sodio filtrado. En el estudio ATHENA-HF se comparó la utilización de espironolactona en dosis de 100 mg/día vs 25 mg/día en combinación con furosemida, y no se obtuvieron beneficios en términos de eficacia diurética y seguridad (71). Hay que destacar que este ensayo no incluyó pacientes con resistencia diurética. Sin embargo, los ARM podrían ser de utilidad para el manejo de la hipokalemia vinculada al uso de diuréticos. Además, son de indicación precisa en la IC crónica con FEVI reducida.

En cuanto a los antagonistas de receptores de vasopresina (vaptanes) no han demostrado beneficios clínicamente significativos para ser recomendados con adecuado nivel de evidencia en IC congestiva. A pesar de que en algunos estudios mejoraron los signos de congestión, en el ensayo EVEREST no se demostró beneficios en mortalidad, morbilidad ni hospitalización por IC a largo plazo agregados al tratamiento estándar (72).

En los últimos años, a partir de los resultados favorables del empleo de gliflozinas en pacientes con IC crónica en todo el rango de la FEVI, se llevaron a cabo estudios con estas drogas en el contexto de la internación por IC aguda, fundamentalmente con empagliflozina y dapagliflozina. Los estudios iniciales testearon la eficacia diurética de estas drogas en comparación con placebo. Los más tardíos exploraron el efecto sobre puntos finales clínicos. Entre ellos destacan el estudio EMPULSE con empagliflozina y el DICTATE-AHF con dapagliflozina.

El primero demostró efecto beneficioso sobre un punto final clínico combinado en todo el rango de la función renal por encima de una

TFG de 20 mL/min/1,73 m², (73) mientras que DICTATE-AHF evidenció incremento del volumen minuto urinario y la natriuresis, con disminución de la necesidad de uso de furosemida (74). Un metaanálisis de 16 estudios aleatorizados entre los que se cuentan los citados, con 15 073 pacientes demostró reducción significativa de la incidencia de rehospitalización por IC, IRA y niveles de NT-proBNP, sin aumento del riesgo de eventos adversos, por lo que se suman como alternativa terapéutica a considerar (75).

Otra estrategia a tener en cuenta para abordar la congestión persistente es la administración de solución salina hipertónica (SSH) concomitante a los diuréticos de asa. En comparación con la administración de altas dosis de furosemida endovenosa de forma aislada, el agregado de SSH ha demostrado una resolución clínica más rápida y completa de la congestión, ya que mejora el flujo sanguíneo renal por expansión del volumen circulante efectivo, con aumento de la presión hidrostática a nivel glomerular y peritubular, incrementando la natriuresis y protegiendo contra el deterioro de la función renal (76).

Es importante enfatizar que la utilización no protocolizada de fármacos diuréticos puede generar efectos adversos tales como hipotensión arterial con la consecuente hipoperfusión renal, hipovolemia, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), desbalance electrolítico y deterioro de la función renal. En los últimos años ha comenzado a expresarse la idea de que una terapéutica diurética muy agresiva con los efectos citados puede retrasar la instauración del tratamiento con antagonistas neurohormonales y gliflozinas, que son los que efectivamente mejoran el pronóstico. Por ello empieza a señalarse que la terapia diurética debe lograr una descongestión paulatina que permita introducir el tratamiento primordial (77).

REMOCIÓN MECÁNICA DE FLUIDOS

Cuando las estrategias farmacológicas fracasan, se puede recurrir a una herramienta de descongestión mecánica como la ultrafiltración (UF) con filtros extracorpóreos, que a diferencia de los diuréticos de asa genera la formación de filtrado isotónico, con similar concentración de sodio que el plasma sin activación neurohormonal. En general no se recomiendan tasas de UF

>250 mL/h en particular en aquellos con IC derecha o IC con fracción de eyección preservada que son susceptibles a la extracción agresiva de volumen intravascular y a menudo toleran bajas tasas de UF (50-100 mL/h). La UF se tolera adecuadamente cuando se usan bajas tasas de filtrado por períodos más largos. Los pacientes con disfunción renal grave (p. ej., creatinina sérica > 2,5 mg/dL) pueden beneficiarse de diferentes formas de diálisis que proporcionen corrección del medio interno y aclaración de urea además de la UF para corregir la sobrecarga hídrica. No existen criterios estándar ampliamente aceptados para iniciar la ultrafiltración en pacientes con IC, pero es razonable considerar la ultrafiltración en pacientes sobrecargados de líquido con resistencia diurética grave a pesar de una función renal adecuada (78).

El uso de ultrafiltración puede provocar menos activación neurohormonal que el tratamiento diurético, lo que conduce a una mayor sostenibilidad de los efectos beneficiosos. La reversión de la congestión venosa renal mediante ultrafiltración puede mejorar la respuesta a los diuréticos, sobre todo en pacientes con IC derecha significativa. De todas maneras, es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones, costosa y con evidencia científica poco robusta, por lo que no representa una terapéutica de primera línea en el SCR (78). Tanto en el ensayo CARRESS-HF (80) como en el AVOID-HF (81) la UF no demostró ningún beneficio en mortalidad en comparación con el tratamiento diurético e inclusive se asoció a mayor tasa de complicaciones.

La diálisis peritoneal (DP) es otra alternativa de extracción mecánica de fluidos para pacientes con resistencia diurética e insuficiencia renal avanzada. Estudios observacionales demuestran que puede aliviar síntomas y reducir hospitalizaciones por IC. En relación con la hemodiálisis (HD) y la UF que genera grandes cambios de volumen en poco tiempo, la DP es mejor tolerada hemodinámicamente (82).

Para el grupo de expertos de la Acute Disease Quality Initiative (ADQI), las principales indicaciones para la eliminación mecánica de fluidos en la insuficiencia cardíaca son las siguientes (83); Sobrecarga de volumen persistente a pesar de elevadas dosis y combinadas de diuréticos.

Presencia de efectos adversos graves asociados al uso de diuréticos que ameritan su suspensión. Elevada probabilidad de resistencia diurética.

Presencia de sobrecarga de volumen combinada con insuficiencia renal crónica avanzada en los que se requieren tanto la eliminación de líquidos como de solutos.

Finalmente, la prescripción de la estrategia mecánica más adecuada requiere considerar la urgencia de la extracción de volumen, la situación clínica de cada paciente (mayor o menor necesidad de remoción de fluido y/o solutos) y la tolerancia hemodinámica a la eliminación de líquido.

BIBLIOGRAFÍA

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.031>
- Mavrakanas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and Natural History of the Cardiorenal Syndromes in a Cohort with Echocardiography. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1624-33. <https://doi.org/10.2215/CJN.04020417>
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.084>
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422-30. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.03.011>
- Jentzer JC, Bihorac A, Brusca SB, Del Rio-Pertuz G, Kashani K, Kazory A, et al; Critical Care Cardiology Working Group of the Heart Failure and Transplant Section Leadership Council. Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1084-101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.070>
- Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1031-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.077>
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410806>
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentini KL, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e840-e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>
- Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:144-53. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2011.01.003>
- Damman K, Masson S, Hillege HL, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Rossignol P, et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:417-24. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.007>
- Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:471-82. <https://doi.org/10.1002/ehf.74>
- Thierier J. Síndrome cardiorenal. Una revisión. *Rev Urug Cardiol* 2018;33:8-27. <https://doi.org/10.29277/cardio.33.1.2>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2:1-138.
- Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:3413-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu320>
- de la Espriella R, González M, Górriz JL, Soler MJ, Díez J, de Sequera P y cols. Bases para la creación de las unidades clínicas cardiorenales. Documento de consenso de los grupos de trabajo cardiorenal de la SEC y la SEN. *Rev Esp Cardiol* 2021;56:284-95. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.05.005>
- Chen DC, Potok OA, Rifkin D, Estrella MM. Advantages, Limitations, and Clinical Considerations in Using Cystatin C to Estimate GFR. *Kidney360*. 2022;3:1807-14. <https://doi.org/10.34067/KID.0003202022>
- van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2577-85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv588>
- Gunabushanam G, Chaubal R, Scoutt LM. Doppler Ultrasound of the Renal Vasculature. *J Ultrasound Med* 2024;43:1543-62. <https://doi.org/10.1002/jum.16466>
- Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail* 2023;25:616-31. <https://doi.org/10.1002/ehf.2848>
- Núñez J, Bayés-Genis A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail* 2020;8:386-97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.005>
- McCallum W, Testani JM. Updates in Cardiorenal Syndrome. *Med Clin North Am* 2023;107:763-80. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.03.011>
- Argaiz ER, Romero-Gonzalez G, Rola P, Spiegel R, Haycock KH, Koratala A. Bedside Ultrasound in the Management of Cardiorenal Syndromes: An Updated Review. *Cardiorenal Med* 2023;13:372-84. <https://doi.org/10.1159/000534976>
- Argaiz ER. VEXUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021;28:252-61. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.03.004>
- Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e34-e61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154>
- Pellicori P, Hunter D, Ei Khin HH, Cleland JGF. How to diagnose and treat venous congestion in heart failure. *Eur Heart J* 2024;45:1295-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad883>

27. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016;37:2097-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw164>
28. Radhoe SP, Brugs JJ. CardioMEMS™: a tool for remote hemodynamic monitoring of chronic heart failure patients. *Future Cardiol* 2022;18:173-83. <https://doi.org/10.2217/fca-2021-0076>
29. Gronda E, Vanoli E, Zorzi A, Corrado D. CardioMEMS, the real progress in heart failure home monitoring. *Heart Fail Rev* 2020;25:93-8. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09840-y>
30. López Gómez JM. Evolución y aplicaciones de la bioimpedancia en el manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.)* 2011;31:630-4.
31. Arias Guillén Marta, Bioimpedanciometría en la Enfermedad Renal Crónica y en Hemodiálisis. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/623>
32. Li Z, Cai L, Liang X, Du Z, Chen Y, An S, et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One* 2014;9:e114369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114369>
33. Seckinger D, Ritter O, Patschan D. Risk factors and outcome variables of cardiorenal syndrome type 1 from the nephrologist's perspective. *Int Urol Nephrol* 2022;54:1591-601. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03036-w>
34. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, Scalone A, Molino C, Portaluppi F, et al. Clinical features of cardio-renal syndrome in a cohort of consecutive patients admitted to an internal medicine ward. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:220-5. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010220>
35. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
36. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005>
37. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, Ter Maaten JM, et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardio.* 2016;67:2199-208. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.058>
38. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>
39. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Velthuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.080>
40. Dogan O, Barman HA, Atici A, Ebeoglu AO, Gokce ME, Ozyildirim S, et al. The Relationship between the MAGGIC Score and Cardiorenal Syndrome in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Acta Cardiol Sin* 2023;39:610-8.
41. Neres-Santos RS, Armentano GM, da Silva JV, Falconi CA, Carneiro-Ramos MS. Progress and Challenges of Understanding Cardiorenal Syndrome Type 3. *Rev Cardiovasc Med* 2023;24:8. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2401008>
42. Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 2019;39:31-40. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.003>
43. Drubel K, Marahrens B, Ritter O, Patschan D. Kidney-Related Outcome in Cardiorenal Syndrome Type 3. *Int J Nephrol* 2022;2022:4895434. <https://doi.org/10.1155/2022/4895434>
44. Gallo G, Lanza O, Savoia C. New Insight in Cardiorenal Syndrome: From Biomarkers to Therapy. *Int J Mol Sci* 2023;24:5089. <https://doi.org/10.3390/ijms24065089>
45. Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, Hayashi T, Nagai-Okatani C, Asada T, et al. Change in the NT-proBNP/Mature BNP Molar Ratio Precedes Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure: A Novel Predictor Candidate for Cardiorenal Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011468. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011468>
46. Zhao HL, Hu HJ, Zhao XJ, Chi WW, Liu DM, Wang Q, et al. Urine N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and plasma proenkephalin are promising biomarkers for early diagnosis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: a prospective, double-center, observational study in real-world. *Ren Fail* 2022;44:1486-97. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2114367>
47. Goffredo G, Barone R, Di Terlizzi V, Correale M, Brunetti ND, Iacoviello M. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome. *J Clin Med* 2021;10:3433. <https://doi.org/10.3390/jcm1015343377>
48. Sokolski M, Zymliński R, Sokolska JM, Biegus J, Banasiak W, Ponikowski P. True worsening renal function identifies patients with acute heart failure with an ominous outcome. *Pol Arch Intern Med* 2019;129:357-60. <https://doi.org/10.20452/pamw.4453>
49. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, et al; FINN-AKVA study group. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:2791-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq293>
50. Meekers E, Dauw J, Ter Maaten JM, Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Urinary sodium analysis: The key to effective diuretic titration? European Journal of Heart Failure expert consensus document. *Eur J Heart Fail* 2025. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3632>
51. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:624-33. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1428>
52. Łągosz P, Biegus J, Urban S, Zymliński R. Renal Assessment in Acute Cardiorenal Syndrome. *Biomolecules* 2023;13:239. <https://doi.org/10.3390/biom13020239>
53. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, et al. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med* 2020;24:783-9. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23570>
54. Jury D, Shaw AD. Utility of bedside ultrasound derived hepatic and renal parenchymal flow patterns to guide management of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2021;27:587-92. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000899>
55. Yamamoto M, Seo Y, Iida N, Ishizu T, Yamada Y, Nakatsukasa T, et al. Prognostic Impact of Changes in Intrarenal Venous Flow Pattern in Patients With Heart Failure. *J Card Fail* 2021;27:20-8. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.06.016>
56. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner M, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
57. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ,

- Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263-e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
58. Fernández A, Thierier J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 2):1-80. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2>
59. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1835-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393>
60. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
61. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36:1437-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>
62. Mullens W, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24:603-19. <https://doi.org/10.1002/ehj.2471>
63. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>
64. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion- a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-55. <https://doi.org/10.1002/ehj.1369>
65. Meekers E, Dauw J, Ter Maaten JM, Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Urinary sodium analysis: The key to effective diuretic titration? European Journal of Heart Failure expert consensus document. *Eur J Heart Fail* 2025. <https://doi.org/10.1002/ehj.3632>
66. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Perry Wilson F, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1014-22. <https://doi.org/10.1002/ehj.757>
67. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>
68. Grodin JL, Stevens SR, de las Fuentes L, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail* 2016;22:26-32. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.07.007>
69. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al; CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;44:411-21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
70. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
71. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al; National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:950-8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2198>
72. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31. <https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1319>
73. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568-74. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
74. Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, McRae AT 3rd, Davidson BT, Adams K, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1295-306. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.009>
75. Laborante R, Paglianiti DA, Bianchini E, Galli M, Borovac JA, Savarese G, et al. Safety and efficacy of early initiation of sodium-glucose co-transporter inhibitors 2 in patients hospitalized for acute heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2025;S0953-6205(25)00024-X. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.01.014>
76. Diaz-Arocutipa C, Denegri-Galvan J, Vicent L, Pariona M, Mamas MA, Hernandez AV. The added value of hypertonic saline solution to furosemide monotherapy in patients with acute decompensated heart failure: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Clin Cardiol* 2023;46:853-65. <https://doi.org/10.1002/clc.24033>
77. Cotter G, Davison B, Chioncel O. Enhanced Decongestive Therapy in Patients With Acute Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1243-52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.01.029>
78. Urban S, Błaziak M, Biegus J, Zymliński R. Ultrafiltration in acute heart failure: Current knowledge and fields for further research. *Adv Clin Exp Med* 2021;30:737-46. <https://doi.org/10.17219/acem/135347>
79. Emani S. Ultrafiltration for the Treatment of Acute Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2018;14:517-24. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.06.013>
80. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210357>
81. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016;4:95-105. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.08.005>
82. Sarnak MJ, Augustine BL, Brown E, Chang AR, Chertow GM, Hannan M, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiovascular Effects of Home Dialysis Therapies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e146-e164. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001088>
83. Rosner MH, Ostermann M, Murugan R, Prowle JR, Ronco C, Kellum JA, et al; ADQI XII Investigators Group. Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness. *Br J Anaesth* 2014;113:764-71. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu297>