

# Síndrome cardiorenal: clasificación, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Una revisión de las publicaciones médicas

## *Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis and management. Literature review*

Jonathan S. Chávez-Iñiguez<sup>1</sup>, Sergio J. Sánchez-Villaseca<sup>1\*</sup> y Luz A. García-Macías<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México

### Resumen

El síndrome cardiorenal es una entidad compleja en la que la disfunción primaria cardíaca produce daño renal (tipos 1 y 2) y viceversa (tipos 3 y 4) y los episodios pueden ser agudos o crónicos o bien efecto de una enfermedad sistémica que afecta a ambos órganos (tipo 5). Hasta 49% de los pacientes con insuficiencia cardíaca muestra algún grado de disfunción renal, lo que aumenta de manera significativa la morbilidad y mortalidad. Su patogenia incluye diversos factores hemodinámicos, hormonales e inmunológicos que en la mayor parte de los casos producen sobrecarga hídrica, y cuyo diagnóstico y tratamiento son la base de su atención. En la actualidad, el diagnóstico clínico es insuficiente y se requieren marcadores bioquímicos, como péptidos natriuréticos, o el uso de ultrasonido pulmonar y cardíaco; estas herramientas, junto con la medición del sodio urinario, también permiten vigilar la efectividad terapéutica. De modo inicial se prefieren las medidas descongestivas con diuréticos de asa en infusión continua a dosis escalonadas para alcanzar una diuresis mínima de 3 L por día, con la posibilidad de agregar diuréticos ahorradores de potasio, tiazidas e inhibidores de la anhidrasa carbónica de modo secuencial para alcanzar el objetivo; como último recurso se recurre a la ultrafiltración en virtud de su mayor tasa de complicaciones. Por último, se debe indicar tratamiento con base en la evidencia para mejorar la calidad de vida, reducir la mortalidad y retrasar el deterioro de la función renal y cardíaca a largo plazo.

**Palabras clave:** Síndrome cardiorenal. Insuficiencia cardíaca. Lesión renal aguda. Sobrecarga hídrica. Tratamiento descongestivo.

### Abstract

The cardiorenal syndrome is a complex entity in which a primary heart dysfunction causes kidney injury (Types 1 and 2) and vice versa (Types 3 and 4), being either acute or chronic events, or maybe the result of a systemic disease that involves both organs (Type 5). Approximately 49% of heart failure cases present some grade of kidney dysfunction, significantly increasing morbidity and mortality rates. Its pathogenesis involves a variety of hemodynamic, hormonal and immunological factors that in the majority of cases produce fluid overload; the diagnosis and treatment of such constitutes the disease's management basis. Currently, a clinical based diagnosis is insufficient and the use of biochemical markers, such as natriuretic peptides, or lung and heart ultrasound is required. These tools, along with urinary sodium levels, allow the evaluation of therapy effectiveness. The preferred initial decongestive strategy is based on a continuous infusion of a loop diuretic with a step-up dosing

### Correspondencia:

\*Sergio J. Sánchez-Villaseca  
E-mail: 28checosv@gmail.com

Fecha de recepción: 26-04-2020  
Fecha de aceptación: 03-06-2021  
DOI: 10.24875/ACM.20000183

Disponible en internet: 14-07-2021  
Arch Cardiol Mex. 2022;92(2):253-263  
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*regimen, aiming for a minimal daily urine volume of 3 liters, with the possibility to sequentially add potassium sparing diuretics, thiazide diuretics and carbonic anhydrase inhibitors to reach the diuresis goal, leaving ultrafiltration as a last resource due to its higher rate of complications. Finally, evidence-based therapy should be given to improve quality of life, decrease mortality, and delay the deterioration of kidney and heart function over the long term.*

**Keywords:** *Cardiorenal syndrome. Heart failure. Acute kidney injury. Fluid overload. Decongestive therapy.*

## Introducción

La disfunción conjunta de los sistemas renal y cardíaco se conoce como síndrome cardiorenal (SCR). Esta revisión de las publicaciones médicas se enfoca en los fundamentos que subyacen a su clasificación, su efecto epidemiológico y los principales mecanismos de interacción, además de analizar las medidas diagnósticas y terapéuticas.

## Definición y clasificación

El SCR se define como un trastorno fisiopatológico en el cual la disfunción aguda o crónica de un órgano puede inducir disfunción del otro<sup>1</sup> y se clasifica en cinco tipos. En la [Tabla 1](#) se resumen sus características.

SCR tipo 1: deterioro agudo de la función cardíaca que conduce a una lesión renal aguda (LRA). Se presenta en un tercio de los hospitalizados por insuficiencia cardíaca (IC) aguda<sup>2</sup> y puede ocurrir en el contexto de enfermedad crónica de uno o ambos órganos. La LRA se define por los criterios KDIGO 2012 (elevación de creatinina sérica [CS]  $\geq 0.3$  mg/dl dentro de 48 h o  $\geq 50\%$  del valor inicial dentro de siete días)<sup>3</sup>. También debe conocerse el término “empeoramiento de la función renal” (EFR) definido la mayor parte de las veces como un aumento de la CS al alta hospitalaria de al menos 0.3 mg/dl o 25% en relación con las cifras al ingreso, dado que se usa en casi todos los estudios como un desenlace subrogado de mal pronóstico<sup>4</sup>.

SCR tipo 2: es una IC crónica que conduce a enfermedad renal crónica (ERC). Se identifica en 42% de los pacientes y aumenta al doble la mortalidad<sup>5</sup>. No se ha encontrado correlación entre la función renal basal y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), lo que sugiere que esta interacción es más compleja que la mera reducción de la capacidad de la bomba cardíaca<sup>6</sup>.

SCR tipo 3: LRA primaria que lleva al daño cardíaco agudo, como isquemia, arritmias o IC aguda. Los mecanismos son múltiples<sup>1,7</sup>. Las toxinas urémicas deprimen la capacidad contráctil y causan pericarditis, aunque las sustancias específicas causantes no se han identificado del todo<sup>8</sup>. La sobrecarga de volumen

provoca edema pulmonar, que se agrava por vasoconstricción de los vasos pulmonares secundaria a la acidosis metabólica que ocasiona a su vez arritmias junto con la hiperpotasemia<sup>1</sup>. El proceso inflamatorio que acompaña a una LRA también deprime la función miocárdica<sup>7</sup>.

SCR tipo 4: la ERC que contribuye a la afección cardíaca mediante hipertrofia ventricular, disfunción diastólica e incremento de episodios cardiovasculares (ECV)<sup>1</sup>. La mortalidad y los ECV aumentan conforme empeora la función renal o se acentúa la albuminuria. En un metaanálisis de 1,024,977 pacientes, la probabilidad de muerte cardiovascular tuvo un cociente de riesgos (HR, *hazard ratio*) de 1.24 para pacientes con tasa de filtración glomerular calculada (TFGc) de 74 a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en comparación con un HR de 19.9 en pacientes con TFGc <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Es muy interesante que la hiperfiltración (TFGc > 105 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) también se vinculó con una mayor mortalidad cuando se acompañaba de un cociente albúmina/creatinina en orina de al menos 10 mg/g<sup>9</sup>.

SCR tipo 5: es la alteración simultánea de la función renal y cardíaca consecutiva a un trastorno sistémico agudo o crónico, como sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, hipertensión, sarcoidosis, amiloidosis, entre otros<sup>1</sup>.

## Epidemiología y factores de riesgo

Hasta 40% de los pacientes con IC descompensada presenta SCR<sup>12</sup>. El estudio ADHERE en pacientes hospitalizados por IC aguda encontró que sólo 9% tenía una función renal normal<sup>10</sup>. Se ha notificado que la prevalencia de ERC en pacientes con IC es de 49%<sup>5</sup>. En general, la ERC en pacientes con IC se relaciona con un aumento de más del doble de la mortalidad por cualquier causa<sup>5</sup>. Los pacientes con SCR agudo tienen tres veces más riesgo de morir, en comparación con los que tenían IC o ERC aislada, y en aquéllos con SCR de tipo 4 se observa un incremento del 49%<sup>11</sup>. El efecto que tiene la ERC en la mortalidad a mediano y largo plazos es independiente incluso de la fase clínica según la clasificación de la NYHA<sup>12</sup>. En la IC, el

**Tabla 1.** Clasificación y características del síndrome cardiorenal

Tipo	Mecanismo	Marcadores	Desencadenantes
SCR1	Cardiorenal agudo: disfunción cardíaca aguda que provoca lesión renal aguda	BNP /NT-pro-BNP Líneas B en USP USC NGAL Cistatina C	IAM Arritmias Choque cardiogénico Taponamiento cardíaco
SCR2	Cardiorenal crónico: disfunción cardíaca crónica que provoca enfermedad renal crónica	BNP/NT-pro-BNP FEVI <40% Disfunción diastólica ACR	Enfermedad coronaria Miocardiopatía dilatada Valvulopatía
SCR3	Renocardiaco agudo: lesión renal aguda que provoca IC aguda	Cilindros granulosos Acanthocitos en orina NGAL USC	Sobrecarga hídrica Glomerulonefritis primaria HT renovascular
SCR4	Renocardiaco crónico: ERC que provoca IC crónica	BNP /NT-pro-BNP Creatinina ACR USC	ERC (uremia, sobrecarga hídrica, hipertensión)
SCR5	Afección sistémica que causa disfunción renal y cardíaca aguda o crónica	Específicos de cada enfermedad	Sepsis Cirrosis hepática DM Amiloidosis

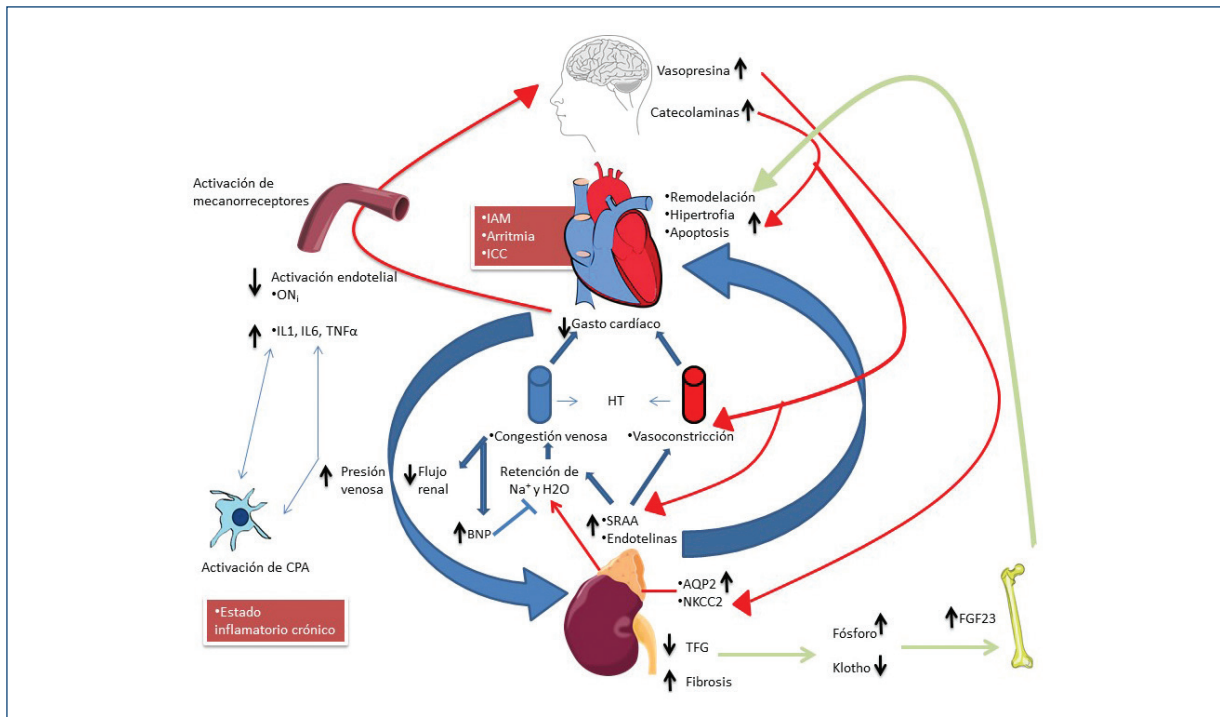
ACR: cociente albúmina/creatinina; BNP: péptido natriurético tipo B; DM: diabetes *mellitus*; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; HT: hipertensión; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; NGAL: lipocalina relacionada con la gelatinasa de neutrófilos; NT-pro-BNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético tipo B; SCR: síndrome cardiorenal; USC: ultrasonido cardíaco; USP: ultrasonido pulmonar.

incremento de CS tiene un efecto directamente proporcional: por cada 1 mg/dl de aumento de la CS, el riesgo de muerte se eleva 7% y por cada 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> que disminuye la TFGc el incremento es de 23%<sup>10,13</sup>. Los enfermos con SCR 2 y 4 presentaron una forma aguda en un 16% y 20%, respectivamente. Por otro lado, los pacientes cuya primera presentación fue aguda, de los tipos 1 y 3, desarrollaron el tipo crónico en un 5% y 10%, respectivamente<sup>13</sup>. La mayor parte de los estudios que evalúan factores de riesgo para desarrollar SCR se han enfocado en la incidencia de EFR en pacientes con SCR 1 y los encontrados con más frecuencia son diabetes, hipertensión, edad avanzada y ERC de base<sup>2,5,11</sup>.

### Fisiopatología (Fig. 1)

Los factores hemodinámicos como la hipoperfusión y la congestión venosa son la base del mecanismo del SCR, pese a lo cual la patogenia parece ser bastante más compleja. Aunque algún grado de LRA se presenta hasta en el 50% de los pacientes con choque cardiogénico<sup>14</sup>, sólo el 3% de los pacientes con SCR muestra presión sistólica <90 mmHg<sup>15</sup>. No se ha demostrado una relación entre la disminución de la FEVI y la ERC

o LRA, e incluso se han registrado peores desenlaces en IC con FEVI conservada<sup>4,5,9,16,17</sup>. Para que exista un adecuado flujo renal debe mantenerse una diferencia entre la presión de la arteria renal y la presión venosa<sup>16</sup>. Cuando decrece el flujo sanguíneo y se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se eleva la presión intraglomerular, lo que hace posible mantener una tasa de filtración glomerular (TFG) estable por aumento de la fracción de filtración glomerular (FFG)<sup>18</sup>, que se define como el volumen de filtración obtenido a partir de un volumen de plasma que entra al glomérulo (FFG = TFG/flujo plasmático)<sup>19</sup>. Sin embargo, la sobreactivación del SRAA reduce aún más el flujo glomerular al causar vasoconstricción eferente y aumenta la poscarga miocárdica y la absorción de sodio y agua, lo que empeora la congestión vascular. Estos efectos sobrepasan la capacidad de regulación renal y originan una caída de la TFG<sup>16</sup>. La activación de mecanorreceptores en respuesta a la reducción del volumen latido induce una cascada neurohormonal y se estimula el sistema nervioso simpático (SNS) con liberación de catecolaminas, tóxicas para las células miocárdicas, de tal modo que se producen apoptosis y remodelamiento, al tiempo que contribuyen al estado congestivo al estimular al SRAA y directamente al túbulo proximal para aumentar



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos del síndrome cardiorrenal: tras un episodio inicial primario de daño al corazón o riñón se desencadenan respuestas hemodinámicas (en azul), neurohormonales (en rojo) y proinflamatorias (en verde). AQP2, acuaporina tipo 2; BNP: péptido natriurético tipo B; CPA: célula presentadora de antígenos; ERC: enfermedad renal crónica; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23; HT: hipertensión; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IL1: interleucina 1; IL6: interleucina 6; LRA: lesión renal aguda; NKCC2: cotransportador de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ; ON: óxido nítrico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG: tasa de filtración glomerular;  $\text{TNF}\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

la absorción de sodio<sup>18</sup>. Aunque el principal factor regulador de presentar hormona antidiurética (ADH) es la osmolaridad, en pacientes con insuficiencia cardíaca están elevados sus valores, a pesar de presentar hiponatremia, probablemente debido a la disminución del volumen latido y una alteración de la regulación osmótica<sup>20</sup>. Por otro lado, la elevación de las presiones de llenado en las cavidades cardíacas incrementa la expresión de los péptidos natriuréticos, dada la notoria resistencia a su efecto en este estado patológico, la elevación de sus valores es un marcador de mal pronóstico<sup>21</sup>.

Las funciones diastólica y sistólica del ventrículo derecho (VD) son factores importantes para la hemodinamia renal. La presión venosa central (PVC)  $>6$  mmHg predice una peor TFGc y mayor mortalidad<sup>22</sup>. El aumento del grosor de la pared del VD y la reducción del cambio de área fraccional (que son parámetros de funcionalidad) han mostrado buena relación con la pérdida de la función renal<sup>23</sup>. Otro mecanismo es la

elevación de la presión intraabdominal  $>8$  mmHg, dado que al comprimir el parénquima renal decrece su perfusión. Se ha observado que reducirla mejora la TFGc<sup>24</sup>.

La presencia de ERC o LRA lleva a una mayor expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6,  $\text{TNF}\alpha$ ) con efectos cardiodepresores, proapoptóticos y profibróticos, que contribuyen a la progresión de la IC<sup>7,16</sup>. La distensión del sistema venoso por sobrecarga induce en el endotelio un estado oxidativo e inflamatorio que inhibe la síntesis de óxido nítrico, lo que favorece la vasoconstricción sistémica y el daño vascular<sup>25</sup>. Los valores de FGF-23, altos en ERC y LRA, se correlacionan con una menor FEVI y un mayor índice de masa ventricular izquierda<sup>17</sup>. Todos estos mecanismos son la base de los tratamientos actuales y en investigación, por lo que una comprensión más profunda de la génesis del SCR probablemente mejorará las medidas terapéuticas y preventivas.



## Diagnóstico

Las formas crónicas y agudas requieren los criterios diagnósticos establecidos por las guías para cada órgano: como KDIGO en nefrología<sup>26</sup> o ESC en cardiología<sup>27</sup>. En ausencia de la CS inicial no se recomienda utilizar las ecuaciones para extrapolar un valor basado en una TFG normal<sup>28</sup>; por otro lado, la sobrecarga diluye la CS por lo que se sugiere considerar este ajuste<sup>29</sup>. El rendimiento de la cistatina C para el diagnóstico en este contexto no es superior al de la CS<sup>30</sup>, pero es mejor marcador pronóstico<sup>31</sup>. Los marcadores de daño tubular pueden ayudar a distinguir entre una elevación de CS por cambios funcionales. El sedimento urinario es una herramienta ampliamente disponible, barata y sensible para detectar necrosis tubular aguda (NTA)<sup>32</sup>. El biomarcador más estudiado en el contexto del SCR es la lipocalina relacionada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL), que predijo LRA en pacientes sometidos a operación cardíaca con un área bajo la curva de 0.775<sup>33</sup>.

En cuanto al estado congestivo, la norma de referencia para su determinación es el cateterismo con medición de la presión auricular derecha (PAD > 7 mmHg) y la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP > 18 mmHg)<sup>34</sup>, pero su uso está limitado a escenarios de choque cardiogénico, hipertensión pulmonar y anomalías valvulares<sup>16</sup>. Los síntomas y la exploración física son de escasa utilidad; por ejemplo, el edema bilateral de piernas tiene una sensibilidad de 94%, pero una especificidad de tan sólo 10%. El hallazgo con mejor utilidad es el pulso venoso yugular (PVY) > 8 cm<sup>29</sup>. Los estertores, la S3 y la disnea son de muy poco valor diagnóstico<sup>34</sup>. La medición del BNP y el N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) tiene un excelente desempeño para descartar IC aguda, con cortes <100 pg/ml y <300 pg/ml, respectivamente, con sensibilidad de 90% a 99%<sup>35</sup>; los puntos de corte óptimos de BNP se modifican de manera considerable al tener ERC (<201-225 pg/ml) debido a la disminución de su depuración, y el estado proinflamatorio<sup>36</sup>. Otro marcador que empieza a ganar relevancia es la medición del CA-125, que muestra un buen desempeño (en ocasiones mejor que los péptidos natriuréticos), sobre todo para establecer congestión vascular renal, si bien se necesitan estudios prospectivos con poder estadístico y desenlaces adecuados para esclarecer su utilidad<sup>37</sup>.

Dentro de los estudios de imagen, la radiografía de tórax es un estudio común, pero hasta 40% de los pacientes revela una radiografía normal<sup>35</sup>. El ultrasonido pulmonar (USP) es mejor que la radiografía de tórax

para descartar o confirmar edema pulmonar cardiogénico (un subrogado de congestión vascular), y tiene especificidad y sensibilidad de 94.1% y 92.4%, respectivamente, ante la presencia de tres líneas B en más de dos espacios intercostales de manera bilateral<sup>38</sup>. Algunos parámetros ecocardiográficos pueden ayudar a calcular las presiones de llenado; el más útil para predecir una PAD > 7 mmHg es el diámetro inspiratorio de la vena cava inferior (VCI) < 12 mm; un tiempo de desaceleración mitral < 130 ms tiene capacidad moderada para predecir o descartar una POAP > 18 mmHg, y un cociente de velocidad sistólica/diastólica de la vena pulmonar < 1 posee un desempeño similar<sup>34</sup>. La bioimpedancia (BIVA) distingue entre pacientes con disnea aguda por causa cardiogénica con un área bajo la curva de la característica operativa del receptor de 0.96. El establecimiento de sobrecarga al ingreso y el alta en pacientes con IC agudizada mediante BIVA se correlaciona con peores desenlaces<sup>39,40</sup>.

En fecha reciente se ha propuesto la puntuación VEXUS (*Venous Excess Ultrasound Score*) para determinar la gravedad de congestión venosa a través del diámetro de la VCI y los patrones Doppler de ondas de la vena hepática, porta e intrarrenales. Esto presupone que el incremento del volumen venoso estresado o cualquier suceso con elevación de la presión auricular derecha hace que la VCI alcance la parte plana de la curva de distensibilidad; con ello, la presión retrógrada dilata el árbol venoso hepático y luego el renal<sup>41</sup>. En 2020, Bhardwaj, et al. publicaron una cohorte prospectiva de 30 pacientes con SCR en la cual el grado de VEXUS mostró correlación con la resolución de la LRA y el balance acumulado, aunque no hubo correlación con los signos clínicos periféricos de sobrecarga, PVC y función ventricular izquierda o derecha<sup>42</sup>. Si bien este método es accesible y carece de riesgo, se requiere más evidencia que sustente los beneficios de su empleo.

Por último, es importante realizar una valoración para descartar IC agudizada con choque cardiogénico debido a las diferentes decisiones terapéuticas. El diagnóstico se establece en particular con la presión sistólica < 90 mmHg o un descenso de la presión arterial media > 30 mmHg respecto de la inicial, datos de hipoperfusión y un índice cardíaco < 1.8 L/min/m<sup>2</sup>. Se debe valorar un síndrome coronario agudo, ya que hasta el 77% de los casos se debe a complicaciones de un infarto agudo al miocardio (IAM)<sup>43</sup>.

Dadas las limitaciones de cada estudio diagnóstico, se recomienda realizar una valoración integral que

incluya exploración física, estudios bioquímicos y de imagen más útiles o disponibles en cada centro.

## Tratamiento agudo

Una vez establecida la sobrecarga, el tratamiento debe dirigirse a los siguientes objetivos: lograr la descongestión, asegurar presiones de perfusión y mantener en la medida de lo posible los fármacos para la enfermedad cardíaca o renal basal, ya que pueden ayudar a mantener un estado euvolémico y mejorar el pronóstico<sup>34</sup>.

Existen dos formas de remover el exceso de líquido: a través del uso intensivo de diuréticos o con ultrafiltración (UF). En el estudio CARRESS-HF en pacientes con SCR 1 y congestión persistente se comparó la recepción de diuréticos escalados con la UF, sin encontrar diferencia en el peso perdido, alivio de síntomas, mortalidad, ni rehospitalización a 60 días, pero sí hubo más incidencia de elevación de CS y efectos adversos graves con el uso de UF<sup>44</sup>. El estudio AVOID-HF utilizó una conducta flexible de UF, pero publicó hallazgos similares<sup>45</sup>. Por el momento se prefiere el uso de diuréticos como primera línea y el UF se reserva para pacientes resistentes al tratamiento médico o con algún criterio de urgencia dialítica.

Los diuréticos de asa son el pilar del tratamiento descongestivo. Hacen posible una potente diuresis al promover la eliminación de sodio y cloro y al mismo tiempo provocan una disminución de la tonicidad en la médula renal, por lo que reducen la capacidad de reabsorción de agua en el túbulo colector, incluso con la posibilidad de contribuir al desarrollo de hipernatremia<sup>34,46</sup>. Un metaanálisis encontró que la torsemida es mejor que la furosemida debido a su mayor vida media, biodisponibilidad oral y quizá su capacidad para bloquear al SRAA, pero falta confirmar estos beneficios en el contexto de IC agudizada<sup>47</sup>. La administración de furosemida debe ser intravenosa debido a la baja biodisponibilidad oral. La administración debe adecuarse para mantener la concentración del fármaco por arriba del umbral de natriuresis, dado que entre más tiempo se halle sobre este valor mayor será la natriuresis total<sup>48</sup>. En este sentido, la infusión continua parecería ser una mejor opción que los bolos. Dos metaanálisis han encontrado beneficio en volumen urinario y pérdida de peso a favor de la infusión sin diferencia en efectos adversos<sup>49,50</sup>. El estudio DRAIN (no incluido en los metaanálisis previos) demostró que la infusión lograba mayor descongestión y menor fracaso en el tratamiento en pacientes con alto riesgo de resistencia a diuréticos

(presión sistólica < 110 mmHg, sodio sérico < 130 meq/L, FEVI <30%)<sup>51</sup>. La evidencia apoya el uso de dosis altas, definidas como 2 a 2.5 veces la dosis diaria basal en pacientes que no hayan recibido antes el diurético. En el estudio DOSE-HF, las dosis altas tuvieron una tendencia a mejorar los síntomas, cambiaban más rápido a administración oral y tuvieron menos efectos adversos<sup>52</sup>. Mayores dosis de diuréticos se vincularon con mejor descongestión y mejoría significativa de la mortalidad a 180 días, aun cuando también se relacionó con mayores aumentos de las cifras de CS<sup>53</sup>. Un régimen escalado tuvo mayor reducción de peso y mayor pérdida neta de líquido comparado con dosis altas fijas<sup>54</sup>. La conducta consiste en alcanzar un objetivo de > 3 L de orina en 24 horas; si no se cumple, se dobla la dosis y se agrega una tiazida<sup>44</sup>. Sin embargo, existen formas más rápidas de predecir resistencia al diurético como la medición de una muestra de sodio urinario (UNa), que es sencilla e independiente de la TFGc<sup>55</sup>. Cifras de UNa < 50-70 meq/L tras dos horas del inicio de un diurético de asa se relacionan con una pobre respuesta al fármaco y mortalidad a 90 días<sup>56</sup>, por lo que debe aumentarse la dosis o agregar un diurético con diferente mecanismo de acción si no se alcanzan los valores mencionados. Una alternativa es la medición de la diuresis a las seis horas de iniciado el tratamiento, la cual debe ser >100-150 ml/h para predecir una buena respuesta<sup>34</sup>.

La causa principal de resistencia a los diuréticos de asa es una adaptación del túbulo distal y colector para maximizar la absorción de sodio y cloro<sup>57,58</sup>. La administración de tiazidas podría mejorar la respuesta al tratamiento, ya que éstos inhiben la absorción de sodio y cloro de manera distal al sitio de acción de los diuréticos de asa. No hay estudios clínicos de calidad que estudien su uso en IC agudizada; no obstante, un estudio de emparejamiento por puntuación de propensión mostró que la metolazona como adyuvante a bajas dosis de diuréticos de asa se vincula con incidencia de hiponatremia, hipopotasemia y un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR, 1.20; IC95%, 1.04-1.39;  $p = 0.01$ ) en comparación con dosis altas de furosemida<sup>59</sup>; hasta que existan estudios prospectivos, se recomienda alcanzar dosis máximas con diuréticos de asa antes de añadir una tiazida. Otro grupo de fármacos son los antagonistas del receptor de mineralocorticoide (ARM), que ejercen su acción diurética en el túbulo colector al inhibir la síntesis y expresión apical del canal ENaC, a la vez que inhiben la excreción de potasio a través de canales ROMK<sup>60</sup>. En el estudio ATHENA-HF, la espironolactona (25 mg/día) no mostró

diferencia en síntomas o diuresis respecto del placebo; sin embargo, el seguimiento fue de tan sólo 96 horas (considérese que los ARM inician su efecto después de 48-72 horas), pero no hubo incidencia de hiperpotasemia a pesar de que el 24% de los pacientes en el brazo de dosis altas tenía ERC<sup>61</sup>. Hasta el momento no existen protocolos clínicos que prueben el bloqueo secuencial completo de la nefrona y combinen desde el inicio diuréticos de asa, tiazidas y un ARM. Otros fármacos como los antagonistas selectivos del receptor  $V_2$  de vasopresina han mostrado un aumento de la pérdida de volumen, pero no han demostrado mejoría consistente en síntomas a corto plazo ni diferencia en mortalidad o rehospitalizaciones en comparación con placebo o al agregarse al tratamiento con furosemida; debido a esto y su alto costo, por ahora no se recomienda su uso como tratamiento descongestivo<sup>62-64</sup>. La acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que bloquea la absorción proximal de sodio, ha mostrado aumento significativo de natriuresis y pérdida de volumen<sup>65</sup>, y podría agregarse en caso de resistencia a las tiazidas. La albúmina junto con furosemida, bajo la presuposición de aumentar su biodisponibilidad (la furosemida se une 90% a la albúmina), no ha demostrado efectividad y no se recomienda<sup>66</sup>. Por último, el uso de dopamina o niseritida tampoco incrementa la descongestión ni mejora la función renal<sup>67</sup>. El levosimendán podría ser el mejor inotrópico en caso de choque cardiogénico, probablemente debido a su acción vasodilatadora en la arteria renal y el sistema venoso, lo que mejora el flujo renal<sup>68</sup>.

La decisión de reducir o intensificar el tratamiento es de suma importancia, ya que mantener congestión residual al alta del paciente se acompaña de peores desenlaces<sup>69</sup>; sin embargo, es difícil determinarlo porque representa los mismos retos mencionados para diagnosticar la sobrecarga. En el contexto del SCR con descongestión, el incremento de CS (0.3 mg/dl en 72 h) se relaciona con mejores desenlaces, incluidas mortalidad y rehospitalización<sup>68</sup>, y no se vincula con elevación de marcadores de daño tubular<sup>70</sup>. La combinación de otros marcadores, como el aumento de los valores de albúmina y hematócrito, con el incremento de las cifras de CS, se ha acompañado de disminución de la mortalidad<sup>53</sup>. Se ha observado que los pacientes que alcanzaban hemoconcentración (aumento de hemoglobina y hematócrito) y elevación de CS tenían mayor pérdida de líquido y 20% menos riesgo de mortalidad en comparación con los que no lo hicieron<sup>71</sup>, lo que apoyó el concepto de que el grado de descongestión, y no la función renal, es un objetivo relevante en

el tratamiento. De acuerdo con la misma hipótesis, la reducción >30% de los valores de NT-pro-BNP durante la hospitalización se vincula con una reducción del 15% de muerte, a pesar de incrementar los valores de CS, por lo que este evento no debe utilizarse para indicar una reducción del tratamiento descongestivo<sup>72</sup>. El número de líneas B observadas en USP cambia rápidamente a partir de las tres horas del inicio del tratamiento y la observación de más de 15 líneas B al alta se vincula con muerte o rehospitalización<sup>73</sup>. La combinación de datos clínicos con el valor pronóstico de las pruebas con marcadores bioquímicos, y dinámicas con USP o ecocardiograma ofrecen importante información para guiar el tratamiento en pacientes con SCR.

### Tratamiento de largo plazo

El control de la presión arterial es un aspecto importante. Mantener presiones sistólicas (PS) > 130-140 mmHg eleva el riesgo de muerte y episodios cardiorenales graves<sup>74</sup>; disminuir la presión arterial no interfiere con el tratamiento descongestivo por lo que puede iniciarse desde el episodio agudo<sup>75</sup>. Existe una tendencia a reducir el tratamiento de IC (inhibidores del sistema renina-angiotensina [iSRAA] y  $\beta$ -bloqueadores) cuando existe deterioro de la función renal<sup>76</sup>; sin embargo, esto es contraproducente porque dos metaanálisis de estudios clínicos evaluaron el uso de iSRAA en pacientes con IC y FEVI baja y hallaron que, a pesar de la mayor incidencia de EFR, reducen la mortalidad<sup>77,78</sup>, por lo que las elevaciones moderadas de la CS no deben limitar su uso. El papel de los iSRAA tras un SCR agudo no es claro; una cohorte de pacientes con LRA observó que su uso al alta se relacionó con reducir el riesgo de morir y que su interrupción en pacientes con uso anterior a la hospitalización produjo mayor mortalidad<sup>79</sup>. Incrementar la dosis en pacientes hospitalizados por IC mejoró la diuresis<sup>75</sup>. Estos datos apuntan a que los cambios en la TFGc y las concentraciones de creatinina observadas son producto de cambios hemodinámicos y no un verdadero daño en el parénquima renal; esta teoría se sustentó en un subgrupo del estudio SPRINT de pacientes con ERC (38% con IC) que demostró que el control intensivo de la presión arterial y el uso de iSRAA no elevan los marcadores de daño tubular o fibrosis a pesar de la disminución de la TFGc<sup>80</sup>. Se requieren futuros estudios prospectivos para clarificar la mejor conducta y tiempo de inicio o continuación de estos fármacos en pacientes con SCR agudo. Los  $\beta$ -bloqueadores han demostrado su eficacia en pacientes con SCR 2 y 4. Un metaanálisis mostró que su administración en pacientes

con IC de FEVI baja y ERC reduce la mortalidad cardiovascular (RR, 0.66; IC95%, 0.49-0.89;  $p = 0.006$ ) y por todas las causas (RR, 0.72; IC95% 0.64-0.80;  $p < 0.001$ ), un efecto que se mantuvo al margen de la presencia de ERC<sup>81</sup>. En el contexto de IC agudizada, su retiro incrementa la mortalidad por lo que se recomienda mantenerlos siempre que las condiciones hemodinámicas del paciente lo permitan<sup>82</sup>. Una promisoriosa alternativa es la inhibición combinada del SRAA y neprilisina. Un metaanálisis de tres protocolos clínicos en pacientes con IC y FEVI reducida encontró una reducción de muerte cardiovascular, hospitalizaciones por IC y menor incidencia de aumento de CS  $> 0.3\text{mg/dl}$  en comparación con el empleo de un IECA<sup>83</sup>. También se ha identificado un menor ritmo de pérdida anual de TFGc en comparación con enalapril ( $-1.61\text{ ml/min/1.73 m}^2\text{ vs. }-2.04\text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), y una reducción del riesgo de ERC terminal o pérdida  $\geq 50\%$  de la TFGc basal<sup>84</sup>. Un estudio clínico evaluó el inicio de sacubitrilo/valsartán durante la hospitalización por IC aguda en comparación con enalapril y demostró casi el doble de disminución de NT-pro-BNP a ocho semanas<sup>85</sup>, mientras que un análisis secundario de otro estudio comunicó menor riesgo de muerte cardiovascular y rehospitalización<sup>86</sup>.

Los inhibidores del canal SGLT2 han demostrado mejorar desenlaces renales y cardíacos. Al inhibir la absorción conjunta de glucosa y sodio en el túbulo proximal se aumenta la carga de sodio que alcanza la mácula densa, lo que disminuye entonces la producción de renina y angiotensina, de tal modo que desciende la presión intraglomerular. Por otro lado, la reducción de volumen y presión arterial podría contribuir a mejorar la función cardíaca<sup>87</sup>. En cuanto a los efectos renales, un metaanálisis reciente de 48 protocolos clínicos que incluyó a 58,165 pacientes con diabetes demostró una disminución del riesgo de desarrollar ERC terminal, el riesgo de progresión del grado de albuminuria y la evolución de ERC en comparación con placebo y otros fármacos antidiabéticos<sup>88</sup>. Existe preocupación sobre algunos efectos adversos graves relacionados con estos fármacos; no obstante, algunos metaanálisis de protocolos clínicos y cohortes han demostrado que no existe mayor riesgo de amputación por debajo de la rodilla ni tampoco de fracturas<sup>89-91</sup>. La mayor preocupación procede del aumento del riesgo de infecciones genitales (y del tracto urinario con dapaglifozina a dosis de  $10\text{ mg/día}$ )<sup>92</sup>, en especial las micóticas<sup>93</sup>, y de un mayor informe de casos de gangrena de Fournier<sup>94</sup>, por lo que debe instituirse estrecha vigilancia en este aspecto.

## Conclusiones

El SCR es una compleja entidad con un amplio espectro de presentación y múltiples mecanismos, y cuyo mal pronóstico en comparación con la disfunción individual de cada órgano refleja un deterioro profundo de la función vascular. Es por ello que la implementación de adecuados protocolos multidisciplinarios de diagnóstico y tratamiento descongestivo, junto con herramientas que evalúen de manera sensible la eficacia del tratamiento (como el USP y los marcadores bioquímicos) con el posterior inicio de fármacos que modifiquen la evolución natural de la enfermedad, podría ayudar a reducir la morbilidad, mortalidad y costos de esta anomalía. Es importante incluir sobre todo desenlaces renales relevantes (enfermedad renal terminal, inicio de diálisis, muerte renal) en el diseño de futuros estudios clínicos, ya que la sola medición de la elevación de creatinina no refleja de manera adecuada los beneficios o daños, así como definir e incluir de manera más adecuada a la población con IC sintomática con FEVI  $\geq 50\%$ , de tal manera que una mayor cantidad de pacientes se beneficie. Por otro lado, existe poca información en pacientes con disfunción renal más grave y en tratamiento de sustitución renal en el contexto de IC debido a que esta población se excluye casi siempre de los estudios clínicos, lo que representa un área de oportunidad para futuras investigaciones.

## Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.



## Bibliografía

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 nov;52(19):1527-39 dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051.
2. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 ene;43(1):61-7 dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.031.
3. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2012 ago 7;120(4):c179-84 dx.doi.org/10.1159/000339789.
4. Gudsoorkar PS, Thakar CV. Acute kidney injury, heart failure, and health outcomes. *Cardiology Clinics*. 2019 ago;37(3):297-305. dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.005.
5. Damman K, Valente MAE, 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. *European Heart Journal*. 2013 oct 27;35(7):455-69 dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs386.
6. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 abr;51(13):1268-74 dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.072.
7. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol*. 2009 sep 29;5(11):641-9 dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.156.
8. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007 sep 27;357(13):1316-25 dx.doi.org/10.1056/NEJMra071313.
9. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet*. 2012 nov;380(9854):1662-73 doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
10. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE Database. *Journal of Cardiac Failure*. 2007 ago;13(6):422-30 doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
11. Mavrakanas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography. *CJASN*. 2017 ago 11;12(10):1624-33 doi.org/10.2215/CJN.04020417.
12. Löfman I, Szummer K, Hagerman I, Dahlström U, Lund LH, Jernberg T. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart*. 2016 ene;3(1):e000324 doi.org/10.1136/openhrt-2015-000324.
13. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 may;47(10):1987-96 doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.084.
14. Tarvasmäki T, Haapio M, Mebazaa A, Sionis A, Silva-Cardoso J, Tolppanen H, et al. Acute kidney injury in cardiogenic shock: definitions, incidence, haemodynamic alterations, and mortality. *Eur J Heart Fail*. 2017 sep 27;20(3):572-81 doi.org/10.1002/ehf.958.
15. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. 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). *American Heart Journal*. 2005 feb;149(2):209-16 doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005.
16. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 abr 16;139(16) doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664.
17. Faul C, Amaral AP, Oskoueji B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011 nov 1;121(11):4393-408 doi.org/10.1172/JCI46122.
18. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in heart failure. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1999 ago 19;341(8):577-85 doi.org/10.1056/NEJM199908193410806.
19. Giebisch G, Windhager E. Glomerular filtration and renal blood flow. En: Boron WF, Boulpaep EL, editores. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 3a. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:767-781
20. Vishram-Nielsen JK, Gustafsson F. Vasopressin and vasopressin antagonists in heart failure. En: Heart failure. Springer International Publishing; 2017:307-28 doi.org/10.1007/164\_2017\_28.
21. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Martini S, Del Castillo G, Beltrami M, et al. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure patients with preserved renal function. *Cardiorenal Med*. 2014;4(3-4):257-68 doi.org/10.1159/000368375.
22. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 feb;53(7):589-96 doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068.
23. Mukherjee M, Sharma K, Madrazo JA, Tedford RJ, Russell SD, Hays AG. Right-sided cardiac dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction and worsening renal function. *The American Journal of Cardiology*. 2017 jul;120(2):274-8 doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.019.
24. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 ene;51(3):300-6 doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.043.
25. Ganda A, Onat D, Demmer RT, Wan E, Vittorio TJ, Sabbah HN, et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010 mar 17;7(2):66-74 doi.org/10.1007/s11897-010-0009-5.
26. Stevens PE. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013 jun 4;158(11):825 doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
27. Sionis A, Sionis Green A, Manito Lorite N, Bueno H, Coca Payeras A, Díaz Molina B, et al. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Revista Española de Cardiología*. 2016 dic;69(12):1119-25 doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.056.
28. Kanagasundaram S, Ashley C, Bhojani S, Caldwell A, Ellam T, et al. Clinical practice guideline: acute kidney injury (AKI). Renal Association. 2019; obtenido de <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/07/FINAL-AKI-Guideline.pdf>.
29. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Kashani K. The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Nephrol*. 2015 may 27;29(2):221-7 doi.org/10.1007/s40620-015-0211-3.
30. Breidhardt T, Sabti Z, Ziller R, Rassouli F, Twerenbold R, Kozuharov N, et al. Diagnostic and prognostic value of cystatin C in acute heart failure. *Clinical Biochemistry*. 2017 dic;50(18):1007-13 doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.016.
31. Manzano-Fernández S, Boronat-García M, Albaladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Pérez FJ, et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2009 jun;103(12):1753-9 doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.02.029.
32. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Korashy M, Parikh CR. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *CJASN*. 2010 ene 14;5(3):402-8 doi.org/10.2215/CJN.06960909.
33. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009 dic;54(6):1012-24 doi.org/10.1053/ajkd.2009.07.020.
34. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, 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 ene 1;21(2):137-55 doi.org/10.1002/ehf.1369.
35. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Carpenter C, editor. Acad Emerg Med*. 2016 feb 13;23(3):223-42 doi.org/10.1111/acem.12878.
36. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the breathing not properly multinational study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 mar;41(3):571-9 doi.org/10.1053/ajkd.2003.50118.
37. Núñez-Marín G, de la Espriella R, Santos E, Lorenzo M, Miñana G, Núñez E, et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2021 abr 8 doi.org/10.1093/ehjacc/zuab022.
38. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Zehtabchi S, editor. Acad Emerg Med*. 2014 ago;21(8):843-52 doi.org/10.1111/acem.12435.
39. Lukaski HC, Vega-Díaz N, Talluri A, Nescolarde L. Classification of hydration in clinical conditions: indirect and direct approaches using bioimpedance. *Nutrients*. 2019 abr 10;11(4):809 doi.org/10.3390/nu11040809.
40. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P, Torres D, Fatta A, Mezzero M, et al. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008 oct;14(8):676-86. doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.04.005.
41. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with point-of-care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J*. 2020 abr 9;12(1). doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w.

42. 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 Journal of Critical Care Medicine*. 2020;24(9):783-9 doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23570.
43. Hajjar LA, Teboul J-L. Mechanical circulatory support devices for cardiogenic shock: state of the art. *Crit Care*. 2019 mar 9;23(1) doi.org/10.1186/s13054-019-2368-y.
44. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012 dic 13;367(24):2296-304 doi.org/10.1056/NEJMoa1210357.
45. 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 Failure*. 2016 feb;4(2):95-105 doi.org/10.1016/j.jchf.2015.08.005.
46. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity—hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 feb;75(2):272-86 doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014.
47. Abraham B, Megaly M, Sous M, Fransawalkomos M, Saad M, Fraser R, et al. Meta-analysis comparing torsemide versus furosemide in patients with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2020 ene;125(1):92-9 doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.039.
48. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2017 nov 16;377(20):1964-75 doi.org/10.1056/NEJMra1703100.
49. Chan JSK, Kot TKM, NG M, Harky A. Continuous infusion versus intermittent boluses of furosemide in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2020 sep;26(9):786-93 doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.11.013.
50. Kuriyama A, Urushidani S. Continuous versus intermittent administration of furosemide in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018 jul 21;24(1):31-9 doi.org/10.1007/s10741-018-9727-7.
51. Frea S, Pidello S, Volpe A, Canavosio FG, Galluzzo A, Bovolenta V, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure—bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2019 jun 29;109(4):417-25 doi.org/10.1007/s00392-019-01521-y.
52. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 mar 3;364(9):797-805 doi.org/10.1056/NEJMoa1005419.
53. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010 jul 20;122(3):265-72 doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
54. 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. *Journal of Cardiac Failure*. 2016 ene;22(1):26-32 doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.07.007.
55. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2014 jun;20(6):392-9 doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.03.006.
56. 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 feb 17;21(5):624-33 doi.org/10.1002/ehf.1428.
57. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart failure. *JASN*. 2017 jul 24;28(11):3414-24 doi.org/10.1681/ASN.2016111178.
58. 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 ene 19;19(8):1014-22 doi.org/10.1002/ehf.757.
59. Brisco-Bacik MA, ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018 sep 18;7(18) doi.org/10.1161/JAHA.118.009149.
60. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *CJASN*. 2014 may 29;10(1):135-46 doi.org/10.2215/CJN.05760513.
61. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017 sep 1;2(9):950 doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2198.
62. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 mar;69(11):1409-19 doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.035.
63. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 mar;69(11):1399-406 doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.004.
64. Konstam MA. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007 mar 28;297(12):1319 doi.org/10.1001/jama.297.12.1319.
65. H. Verbrugge F, Dupont M, B. Bertrand P, Nijst P, Penders J, Dens J, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiologica*. 2015 jun;70(3):265-73 doi.org/10.1080/ac.70.3.3080630.
66. Oczkowski SJW, Klotz L, Mazzetti I, Alshamsi F, Chen ML, Foster G, et al. Furosemide and albumin for diuresis of edema (FADE): a parallel-group, blinded, pilot randomized controlled trial. *Journal of Critical Care*. 2018 dic;48:462-7 doi.org/10.1016/j.jccr.2018.07.020.
67. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-Dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction. *JAMA*. 2013 dic 18;310(23):2533 doi.org/10.1001/jama.2013.282190.
68. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2016 oct;22(10):753-60 doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.06.423.
69. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *European Heart Journal*. 2013 ene 4;34(11):835-43 doi.org/10.1093/eurheartj/ehs444.
70. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation*. 2018 may 8;137(19):2016-28 doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.
71. Griffin M, Rao VS, Fleming J, Raghavendra P, Turner J, Mahoney D, et al. Effect on survival of concurrent hemoconcentration and increase in creatinine during treatment of acute decompensated heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2019 dic;124(11):1707-11 doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.08.034.
72. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, et al. Competing risk of cardiac status and renal function during hospitalization for acute decompensated heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2015 oct;3(10):751-61 doi.org/10.1016/j.jchf.2015.05.009.
73. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017 may 30;19(9):1154-63 doi.org/10.1002/ehf.839.
74. Jung HH. Association of optimal blood pressure with critical cardiorenal events and mortality in high-risk and low-risk patients treated with antihypertension medications. *JAMA Netw Open*. 2019 ago 23;2(8):e199307 doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9307.
75. Kula AJ, Hanberg JS, Wilson FP, Brisco MA, Bellumkonda L, Jacoby D, et al. Influence of titration of neurohormonal antagonists and blood pressure reduction on renal function and decongestion in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016 ene;9(1) doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002333.
76. Boulos J, Darawsha W, Abassi ZA, Azzam ZS, Aronson D. Treatment patterns of patients with acute heart failure who develop acute kidney injury. *ESC Heart Failure*. 2018 dic 19;6(1):45-52 doi.org/10.1002/ehf2.12364.
77. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2013 dic 11;16(11):41-8 doi.org/10.1002/ehf.13.
78. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2017 feb;10(2) doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588.
79. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with outcomes after acute kidney injury. *JAMA Intern Med*. 2018 dic 1;178(12):1681 doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4749.
80. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, Killeen AA, Haley WE, Cheung AK, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019 ene;73(1):21-30 doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.015.

81. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 sep;58(11):1152-61 doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.041.
82. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure. *JACC: Heart Failure* 2015; 3(8):647-53 doi.org/10.1016/j.jchf.2015.03.008.
83. Solomon SD, Claggett B, McMurray JJV, Hernández AF, Fonarow GC. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1238-43 doi.org/10.1002/ehfj.603.
84. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC: Heart Failure* 2018; 6(6):489-98 doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004.
85. Velázquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019; 380(6):539-548 doi:10.1056/NEJMoa1812851.
86. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, et al. Initiation of angiotensin-neprilysin inhibition after acute decompensated heart failure: secondary analysis of the open-label extension of the PIONEER-HF trial. *JAMA Cardiology*. 2019; doi:10.1001/jamacardio.2019.4665.
87. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26 doi:10.1038/nrneph.2016.170.
88. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):13009 doi:10.1038/s41598-019-49525-y.
89. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalso F, Yuan Z, Stang PE, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(11):2585-2597 doi:10.1111/dom.13424.
90. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(12):1199-1206 doi:10.1111/dom.12742.
91. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T (2017). Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(6) 10.1002/dmrr.2903.
92. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016;19:348-55 doi.org/10.1111/dom.12825.
93. Shi F-H, Li H, Shen L, Zhang Z, Jiang Y-H, Hu Y-M, et al. Appraisal of non-cardiovascular safety for sodium-glucose co-transporter 2 Inhibitors: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Front Pharmacol*. 2019;10 doi.org/10.3389/fphar.2019.01066.
94. Fadini GP, Sarangdhar M, De Ponti F, Avogaro A, Raschi E. Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diab Res Care*. 2019;7:e000725 doi.org/10.1136/bmj-drc-2019-000725.