



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**LESIÓN RENAL AGUDA EN INSUFICIENCIA CARDIACA
DESCOMPENSADA: ESTUDIO DE COHORTE**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA

PRESENTA

OCTAVIO RENE GARCÍA FLORES

TUTOR DE TESIS

DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL
Departamento de Nefrología

Ciudad de México Febrero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE.

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	3
RESÚMEN	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
OBJETIVOS	17
MÉTODOS	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
ÉTICA	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	29
LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS	31
CONCLUSIONES	32
ANEXO	33
BIBLIOGRAFÍA	34

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

BUN. Nitrógeno ureico en sangre

EKG. Electrocardiograma

FEVI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HCO₃. Bicarbonato

IC Insuficiencia cardiaca

ICAD Insuficiencia cardiaca aguda descompensada

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LRA. Lesion renal aguda

NYHA. New York Heart Association

PCR. Proteína C Reactiva

Pro-BNP. pro-Péptido Natriurético Cerebral

PSAP. Presión sistólica de la arteria pulmonar

SICA. Síndrome coronario agudo

SRAA. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TAD. Tensión arterial diastólica

TAM. Tensión arterial media

TAS. Tensión arterial sistólica.

RESUMEN.

Antecedentes: La insuficiencia cardíaca (IC) está asociada con una alta morbilidad y mortalidad, y representa más de 1 millón de ingresos hospitalarios anuales primarios y alrededor de 3 millones de ingresos hospitalarios secundarios solo en los Estados Unidos. Representa una carga importante para los pacientes afectados y los sistemas de atención médica en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca a menudo coexiste con una serie de comorbilidades relevantes para el pronóstico y tiene consecuencias directas en otros órganos, incluidos los riñones. El corazón y los riñones interactúan de manera compleja e interdependiente en condiciones agudas y crónicas, lo que puede conducir a la disfunción de ambos órganos. Las enfermedades cardíacas y renales comparten varias vías bidireccionales comunes que implica respuestas inmunitarias celulares, inflamatorias y directas, mecanismos mediados por el estrés y neuro-hormonales, cambios metabólicos y nutricionales.

El uso de terminología diferente en la literatura de insuficiencia cardíaca y nefrología sigue siendo un problema importante y en parte no resuelto con importantes consecuencias para comprender la epidemiología de estas enfermedades. La comprensión de la epidemiología y los mecanismos subyacentes de la insuficiencia cardíaca y la disfunción renal requiere una terminología uniforme para permitir la comparación de diferentes estudios.

Objetivo:

Describir la frecuencia de LRA en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

Metodología: estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de 286 pacientes con diagnóstico de ingreso de insuficiencia cardíaca descompensada que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología del 1 Julio de 2017 al 31 Diciembre del 2018.

Resultados:

Conclusión:

ANTECEDENTES.

Lesión Renal Aguda: Definición

La lesión renal aguda (LRA), es una complicación importante en pacientes ingresados en el hospital (10-15% de todas las hospitalizaciones) **(1)** y en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde su prevalencia a veces puede exceder el 50%. **(2)** A pesar de su complejidad, la LRA se considera tradicionalmente como una enfermedad única o clasificada según categorías semianatómicas (es decir, LRA prerrenal, intrínseca y posrenal). Esta taxonomía simplista ahora está dando paso a descripciones sindrómicas más específicas que incluyen, entre otras, hepatorenal, cardiorenal, nefrotoxicidad, y LRA asociada a sepsis. Este incremento en la especificidad se debe a la creciente evidencia de que estos síndromes tienen una fisiopatología y tratamiento únicos.

Otro desafío importante para el diagnóstico y el tratamiento de la LRA es que los síndromes específicos a menudo coexisten. Debido a que la LRA a menudo surge como parte de otros síndromes (es decir, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y sepsis), que a su vez causan sustanciales morbilidad y mortalidad, es fácil pasar por alto su importancia como un marcador de la gravedad de la enfermedad y un determinante de los desenlaces a corto y largo plazo. **(3, 4, 5)** En pacientes con choque séptico, la mortalidad a los 60 días es de 3 a 5 veces mayor en aquellos que desarrollan LRA. **(6)** Aunque esta mortalidad podría ser una función de una mayor severidad de sepsis en pacientes con LRA, el síndrome en sí mismo podría aumentar la mortalidad de forma independiente al provocar trastornos electrolíticos y ácido-base, sobrecarga de volumen y disfunción metabólica, alterando la función de los neutrófilos y reduciendo la capacidad del paciente para eliminar la infección. **(7)**

Por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento temprano y rápido de la LRA es una parte importante del tratamiento general de los pacientes con los diversos síndromes que causan o están asociados con LRA. Por otra parte, el manejo del trastorno de base, en algunos casos, podría ayudar a resolver la LRA secundaria. Aunque algunos aspectos pueden no ser modificables, hay evidencia de que algunas causas de LRA pueden mitigarse en algunos entornos. **(8, 9)**

Anteriormente se han utilizado diferentes términos y diferentes criterios para LRA, lo que hace imposible llegar a conclusiones precisas sobre la epidemiología de este síndrome. Los criterios de consenso internacional fueron introducidos por primera vez por ADQI **(10)** y posteriormente modificados por AKIN **(11)** y finalmente por KDIGO. **(12)**

Mediante el uso de criterios estándar, la estimación de incidencia y prevalencia de LRA, y las comparaciones de resultados entre diversos centros ahora son posibles. Se ha descrito que las tasas de LRA son tan bajas como el 2% en los hospitales comunitarios, mientras que en las

grandes instituciones académicas, las tasas pueden llegar a más del 20% de todas las hospitalizaciones. **(13)**

Se han desarrollado criterios de consenso internacional para el diagnóstico y estadificación de la LRA. **(12)** El objetivo de estos criterios es estandarizar la forma en que se informa la IRA en ensayos clínicos y en estudios epidemiológicos y servir como base para abordar el diagnóstico en pacientes de manera individual.

Criterios diagnósticos de Lesión Renal Aguda.

La LRA es un diagnóstico clínico. Un clínico tiene que interpretar los cambios en la función renal (o la falta de ella) en el contexto del cuadro clínico. Los pacientes que se encuentran críticamente enfermos que son atendidos en la UCI son resucitados rápidamente con volumen, lo que hace que la hipovolemia *per se* sea una causa improbable de cambios persistentes en la función renal. Sin embargo, algunas afecciones (por ejemplo: insuficiencia cardíaca) y medicamentos (por ejemplo: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) pueden simular la hipovolemia de alguna manera. Por lo tanto, se deben considerar las diversas causas potenciales de alteración de la función renal y daño del tejido renal **(14)**.

	TIEMPO	CAMBIOS FUNCIONALES		DAÑO ESTRUCTURAL
		Cambio	Limite	
LESION RENAL AGUDA	≤7 días	Creatinina ≥1.5 veces de la basal (o incremento ≥0.3mg/dl dentro de un periodo de 48 h)	Volumen urinario <0.5ml/kg por ≥6 h	No definida
ENFERMEDAD RENAL AGUDA	>7 días, <90 días	Creatinina ≥1.5 veces de la basal (o incremento ≥0.3mg/dl dentro de un periodo de 48 h)	TFGe <90 ml por minuto (con marcador de daño) TFGe <60 ml/min/1.73m ²	Daño renal
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	≥90 días	No aplica	TFGe <90 ml por minuto (con marcador de daño) TFGe <60 ml/min/1.73m ²	Daño renal

Tabla 1: Comparación de Lesión Renal Aguda, Enfermedad Renal Aguda y Enfermedad Renal Cronica

<i>LRA estadio 1</i>	Creatinina ≥1.5 veces de la basal o incremento de ≥0.3mg/dl dentro de un periodo de 48 h, o volumen urinario <0.5mg/dl por 6-12 h.
<i>LRA estadio 2</i>	Creatinina ≥2 veces de la basal o volumen urinario <0.5 ml/kg por ≥12 h
<i>LRA estadio 3</i>	Creatinina ≥3 veces de la basal o incremento ≥4 mg/dl o diálisis aguda o volumen urinario <0.3 ml/kg por ≥24 h.

Tabla 2: Estadios de Lesión Renal Aguda de acuerdo a las guías KDIGO

Insuficiencia cardíaca y daño renal

La insuficiencia cardíaca (IC) está asociada con una alta morbilidad y mortalidad, y representa más de 1 millón de ingresos hospitalarios anuales primarios y alrededor de 3 millones de ingresos hospitalarios secundarios solo en los Estados Unidos **(15-17)**.

Por lo tanto, representa una carga importante para los pacientes afectados y los sistemas de atención médica en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca a menudo coexiste con una serie de comorbilidades relevantes para el pronóstico y tiene consecuencias directas en otros órganos, incluidos los riñones.

El corazón y los riñones interactúan de manera compleja e interdependiente en condiciones agudas y crónicas, lo que puede conducir a la disfunción de ambos órganos. **(18, 19)**

Las enfermedades cardíacas y renales comparten varias vías bidireccionales comunes que implica respuestas inmunitarias celulares inflamatorias y directas, mecanismos mediados por el estrés y neuro-hormonales, cambios metabólicos y nutricionales que incluyen trastornos minerales y óseos, alteración del estado hídrico y ácido-base, y anemia, tanto en condiciones agudas como crónicas. **(18-20)**

El uso de terminología diferente en la literatura de insuficiencia cardíaca y nefrología sigue siendo un problema importante y en parte no resuelto con importantes consecuencias para comprender la epidemiología de estas enfermedades. La comprensión de la epidemiología y los mecanismos subyacentes de la insuficiencia cardíaca y la disfunción renal requiere una terminología uniforme para permitir la comparación de diferentes estudios. **(20, 21)**

El riesgo de insuficiencia cardíaca generalmente aumenta con la edad, y los datos muestran que la disfunción ventricular izquierda (tanto sistólica como diastólica) y la insuficiencia cardíaca es común en las poblaciones de edad avanzada. Aunque se estima que la prevalencia de insuficiencia cardíaca es de 5 a 9% en personas mayores de 65 años **(17, 22, 23)**, se observa insuficiencia cardíaca de cualquier tipo en hasta el 12% de algunas poblaciones, dependiendo de la edad. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una alta prevalencia de comorbilidades, como la ERC, que contribuyen a la alta morbilidad y mortalidad de la insuficiencia cardíaca. Es importante destacar que alrededor del 40-50% de los pacientes con IC tienen disfunción renal crónica coexistente, definida como tasa de filtración glomerular persistente (TFG) $<60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$. Incluso ligeras reducciones en la TFG afectan fuertemente la mortalidad por todas las causas en pacientes con IC. **(24)** Tanto la insuficiencia cardíaca como la ERC también aceleran las comorbilidades, como los trastornos metabólicos. La pérdida de peso involuntario, o caquexia, puede desarrollarse en pacientes con cualquier condición. En Europa, un estimado de 1.2 millones de pacientes con IC avanzada y 185,000 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) están caquéticos. **(25)**

El Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca Descompensada Aguda (ADHERE) ha demostrado que aproximadamente el 30% de los pacientes ingresados en el hospital por insuficiencia cardíaca descompensada aguda tienen insuficiencia renal aguda o crónica. **(26)** En otro estudio, solo alrededor del 17% de los pacientes ambulatorios con IC tenían una función renal normal, definida como $\text{TFG} >90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ **(27)**. Además, la ERC es un poderoso factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV) y los desenlaces cardiovasculares respectivos **(28, 29-30)**. Los datos de los Estados Unidos, muestran que $>60\%$ de los pacientes con ERC tienen ECV, incluida la insuficiencia cardíaca, y que el grado de ECV se correlaciona estrechamente con la gravedad de la ERC. **(32)** El desarrollo de insuficiencia cardíaca a menudo se observa en pacientes con ERC, y la prevalencia de insuficiencia cardíaca aumenta significativamente en las cohortes con disminución de la TFG. En comparación con los pacientes con función renal normal, definida como $\text{TFG} >90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pacientes con función renal al menos moderadamente reducida (es decir, ERC etapa 3 o superior, o $\text{TFG} <60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) tienen un riesgo tres veces mayor de insuficiencia cardíaca. **(33)**

El impacto de la enfermedad renal en la ECV se hace más evidente en pacientes con ERC en diálisis **(34, 35)**, que tienen un riesgo 10-30 veces mayor de mortalidad cardiovascular por todas las causas en comparación con los controles de edad y sexo sin enfermedad renal **(36, 37)**. Por lo

tanto, el riesgo de muerte por causa cardíaca en un paciente de 30 años con ERCT sería comparable al de un individuo de 80 años en la población general. **(38)** Además, la presencia de insuficiencia cardíaca al inicio de la diálisis es un predictor independiente de mortalidad **(39, 40)**, independientemente de si el modo de terapia de reemplazo renal (TSR) es la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. **(41, 42)**

La LRA también puede contribuir a la progresión de la ECV **(43, 44)**. La LRA de gravedad variable afecta a aproximadamente el 5–7% de todos los pacientes hospitalizados, el 20% de los pacientes hospitalizados por IC y aproximadamente el 30–40% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) en poblaciones occidentales **(45–48)**. Desde 1998, se ha observado un aumento constante en la incidencia de LRA **(49–53)**. Es importante destacar que la LRA ahora se reconoce como un fuerte predictor independiente de mortalidad hospitalaria y aun año de seguimiento, así como la duración de la estancia hospitalaria (54, 55), lo que aumenta el riesgo de mortalidad en 5-7 veces en comparación con el de controles sin AKI (45). La LRA tiene efectos adversos directos sobre los órganos no renales, incluido el corazón **(56)**. Sin embargo, varios estudios han demostrado que un aumento en el nivel de creatinina sérica en pacientes hospitalizados podría tener un valor pronóstico solo en aquellos con congestión. **(57)**

El reconocimiento de los vínculos bidireccionales entre la función cardíaca y renal, y la comprensión de que la disfunción de un órgano afecta al otro, condujo a la acuñación del término síndrome cardiorenal **(50-53)**. Aunque el uso de la terminología del síndrome cardiorenal es útil al describir las interacciones entre el corazón y los riñones, es importante darse cuenta de que la clasificación actual del síndrome cardiorenal abarca todas las formas de enlaces bidireccionales y no es específica para la insuficiencia cardíaca.

Clasificación de los síndromes cardiorenales.

Los síndromes cardiorenales se dividen en cinco subcategorías de acuerdo con la dirección del efecto y si el daño inicial es agudo o crónico. El síndrome cardiorenal tipo 5 puede ocurrir en respuesta a una lesión sistémica abrumadora, como sepsis severa o shock séptico, lo que resulta en una lesión cardíaca y renal aguda simultánea. Este sistema de clasificación tiene como objetivo tener en cuenta las interacciones importantes entre los sistemas de órganos fundamentales (el corazón y el riñón). Aunque la clasificación no se aplica ampliamente en la clínica, puede proporcionar una definición clínicamente orientada como base para comprender mejor las complejas interacciones entre el corazón y los riñones; guiar investigaciones futuras sobre los respectivos mecanismos subyacentes; y guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas para atacar la fisiopatología bidireccional compleja **(4–6,54)**. Sin embargo, cabe destacar que la clasificación aún no se ha probado en grandes registros prospectivos, en ensayos clínicos o en la práctica clínica. Además, no siempre es fácil asignar un paciente a un grupo específico, ya que a menudo existe un cierto grado de superposición entre categorías.

Consideraciones hemodinámicas en insuficiencia cardíaca.

La IC con FEVI reducida o IC con fracción de eyección conservada puede conducir a un estado de gasto cardíaco reducido. La TFG depende del flujo de plasma renal y la fracción de filtración, que se determinan por un gradiente de presión entre los capilares y el espacio Bowman. La TFG puede mantenerse a un ritmo constante a pesar de una disminución significativa en el gasto cardíaco a través de mecanismos de retroalimentación autorreguladora y tubuloglomerular renal, que incluyen vasoconstricción y vasodilatación de las arteriolas aferentes y eferentes (58). Por lo tanto, la fracción de filtración y el flujo plasmático renal son independientes de la presión de perfusión renal dentro de los límites de la autorregulación. **(58, 59)**

A medida que los riñones reciben aproximadamente el 25% del gasto cardíaco, la comprensión tradicional (la llamada teoría del 'flujo bajo') era que la hipoperfusión de los riñones seguida de la activación de barorreceptores, la liberación de renina yuxtaglomerular y la activación de RAAS podrían conducir a vasoconstricción renal afectando tanto el glomérulo como el aparato tubular. Esta interacción entre el corazón y los riñones es más evidente en el síndrome cardio-renal agudo

(síndrome cardio-renal tipo 1). La insuficiencia cardíaca con disminución significativa del gasto cardíaco (clínicamente conocida como "falla avanzada"), puede conducir a hipoxia del túbulo renal y necrosis tubular aguda, debido a la sensibilidad de las células tubulares renales a la hipoxia. Además, la lesión tubulointersticial en este contexto clínico podría agravarse aún más por la presencia de comorbilidades, como la diabetes mellitus, que se asocia con hipoxia tubular crónica, inflamación y fibrosis tubulointersticial **(60-62)**. En la comprensión tradicional de las interacciones cardio-renales, el proceso de "falla avanzada" que conduce a la necrosis tubular aguda se consideró el mecanismo subyacente clave que contribuye a la disfunción renal en el entorno clínico agudo.

Los datos del registro ADHERE **(26)**, que incluye 118.465 pacientes con IC, muestran que un número considerable de estos pacientes presentan disfunción renal. Las FEVI medias fueron similares independientemente de si los pacientes tenían disfunción renal leve o grave. **(63)** Además, el ensayo ESCAPE, que incluyó a 433 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, no demostró una asociación entre el índice cardíaco y la función renal basal **(64)**. En este ensayo, un aumento en el índice cardíaco según la evaluación invasiva no resultó en una mejor función renal o pronóstico. Sin embargo, ESCAPE identificó una asociación entre la presión auricular derecha y el nivel basal de creatinina sérica **(64)**. Los datos de ADHERE y ESCAPE están respaldados por los hallazgos de otras investigaciones que muestran que las elevaciones de la presión auricular derecha, que se correlacionan con la presión venosa central, pero no una disminución en el gasto cardíaco y/o el índice cardíaco, se correlacionan con la disminución de la función renal **(65-70)**. Una investigación en la que participaron 2,557 pacientes con ECV identificó una relación curvilínea entre la TFG estimada y la presión venosa central, y una asociación independiente entre el aumento de la presión venosa central y la mortalidad por todas las causas **(70)**.

La presión venosa central y/o la presión de la aurícula derecha, que generalmente aumentan en el contexto de la insuficiencia cardíaca, constituyen las presiones más bajas en la circulación, ya que eventualmente todo el flujo sanguíneo va a la aurícula derecha (excepto en las venas de tebesio). Se consideran la presión de retorno al retorno venoso y el gasto cardíaco según el modelo fisiológico clásico de circulación de Guyton **(71, 72, 73)**. En ese sentido, la presión venosa central y/o la presión auricular derecha también actúan como la presión de salida del flujo sanguíneo a través del riñón, y la presión venosa central elevada se asocia con hipertensión venosa renal.

La capacidad de la presión venosa renal para reducir el flujo sanguíneo renal se demostró en modelos animales hace más de 60 años **(74, 75)**. La hipertensión venosa renal puede inducir una disminución de la TFG a través de mecanismos que incluyen un flujo sanguíneo renal reducido a través de presiones eferentes aumentadas, presión de perfusión transrenal disminuida, presión hidrostática intraglomerular aumentada, presión intratubular aumentada y presión de filtración neta reducida **(65, 70, 76)**. Aunque los aumentos en la presión venosa renal por encima de 15 mmHg causan aumentos lineales tanto en la presión capilar peritubular como en la presión intratubular, los datos sobre los efectos de los cambios de presión por debajo de este nivel son escasos. Los datos disponibles indican que cambios menores en la presión venosa renal (≤ 15 mmHg) tienen solo un efecto pequeño en los sistemas hemodinámicos, como los capilares peritubulares o las presiones intratubulares. Este hallazgo parece ser de particular importancia ya que un aumento menor en la presión intratubular puede inducir una disminución de la TFG al alterar la presión neta de ultrafiltración **(77)**. Además, en casos de hipertensión venosa renal persistente, tanto los glomérulos como los túbulos se ven afectados, lo que puede inducir hipertrofia tubular, fibrosis renal tubulointersticial y esclerosis intraglomerular, lo que resulta en la progresión de la enfermedad renal **(70, 77-79)**. Curiosamente, el aumento de las presiones del parénquima renal no parece afectar la TFG o el flujo sanguíneo renal, pero el papel exacto del parénquima intersticial renal en este contexto clínico particular espera mayor aclaración.

Es importante destacar que, al evaluar las consecuencias complejas de la hipertensión venosa renal y / o la congestión renal, el vínculo con la actividad simpática y/o simpaticoadrenérgica, la liberación de renina, la activación de RAAS y la activación de mecanismos inflamatorios clave se

aclara **(80)**. Por ejemplo, la retención de sodio y agua inducida por RAAS da como resultado la expansión del volumen intravascular y aumenta la presión de llenado del corazón derecho. La resultante "natriuresis por presión" solo puede compensar temporalmente el aumento de la presión de perfusión renal en presencia de un número adecuado de nefronas funcionalmente activas.

Consideraciones clínicas para alteraciones hemodinámicas en IC y ERC.

Clínicamente, la diferenciación de la congestión renal de los estados de bajo gasto cardíaco, especialmente en el entorno de cuidados agudos, puede basarse principalmente en la aproximación de la tendencia del estado de precarga en los pacientes respectivos, por ejemplo, mediante investigación clínica y/o anamnesis, presiones auriculares derechas y medidas ecocardiográficas). Una evaluación basada en la curva de Starling, que puede usarse para demostrar la función cardíaca comprometida e incluye la evaluación de los índices de función cardíaca (por ejemplo, mediante un enfoque basado en un catéter de arteria pulmonar) podría ser importante. Si bien la evaluación de la precarga y la función cardíaca (especialmente el ventricular derecho) ayuda a diferenciar clínicamente la congestión renal del bajo gasto cardíaco, siempre se debe tener en cuenta que la evaluación precisa del estado de llenado puede ser bastante desafiante. La evaluación de los perfiles venosos renales mediante ecografía es útil para evaluar el estado de congestión.

Una fracción considerable de pacientes con insuficiencia cardíaca presenta presión intraabdominal aumentada **(70)**, lo que podría afectar la función renal **(72)**. Sin embargo, el impacto del aumento de la presión intraabdominal o la presión intraesplácnica en la función renal en el contexto del síndrome cardiorenal no se aclara por completo. La investigación adicional podría resultar especialmente interesante a la luz del hecho de que tanto la presión intraabdominal como la presión intraesplácnica podrían considerarse jugadores clave en la fisiopatología de la descompensación hepatorenal y/o el síndrome hepatorenal **(81, 82)**

Respuestas Neuro-hormonales

La activación del RAAS y el sistema nervioso simpático se consideran características clave en la insuficiencia cardíaca crónica y la ERC. Los datos muestran que la activación persistente de RAAS ejerce efectos nocivos tanto en el corazón como en los riñones **(83)**. La retención de sodio y agua inducida por aldosterona y angiotensina II (ang II) conduce a vasoconstricción renal y sistémica, aumento del retorno venoso y presión ventricular diastólica final, aumento del estrés oxidativo, aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, cambios fenotípicos en la inmunidad celular, y aceleración de la remodelación renal y cardíaca a través de mecanismos que incluyen la promoción de la fibrosis **(83, 84)**. Además, la ang II y la aldosterona estimulan la galectina-3 derivada de los macrófagos, que promueve la remodelación mediante la inducción de fibrosis cardíaca y renal, lo que resulta en la degeneración de los órganos **(85)**. En los últimos años, la galectina-3 ha recibido un interés considerable como biomarcador de diagnóstico en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, así como un biomarcador de pronóstico y progresión de la enfermedad **(86)**. Sin embargo, la utilidad de la galactina-3 como biomarcador es controvertida, particularmente después de ajustar los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos **(87)**.

La liberación de ang II y aldosterona también da como resultado la estimulación del sistema de péptidos natriuréticos. Dos péptidos, el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético tipo B (BNP), se generan en grandes cantidades **(88-90)**, pero ninguno es suficiente para oponerse a la retención de sodio inducida por RAAS. El desequilibrio resultante entre RAAS, ANP y BNP, y la capacidad de respuesta renal atenuada a ANP caracteriza aún más a la IC como un estado de desequilibrio neuro-hormonal **(83)**. Las prohormonas de ANP y BNP sirven como marcadores confiables de gravedad y pronóstico de la insuficiencia cardíaca **(91-93)**. En el contexto del desequilibrio neuro-hormonal en la insuficiencia cardíaca, la hormona antidiurética arginina vasopresina y su precursor copeptina también deben considerarse **(94)**. La vasopresina arginina se libera desde el hipotálamo posterior luego de la estimulación del osmoreceptor debido al

aumento de la osmolaridad plasmática o mediante la estimulación de los barorreceptores arteriales sensibles a la presión arterial. La arginina vasopresina aumenta la vasoconstricción e inhibe la eliminación de agua libre al alterar la expresión de los canales de aquaporina-2; clínicamente estas alteraciones pueden provocar hiponatremia dilucional **(95)**.

La activación del sistema nervioso simpático ocurre temprano en la IC **(96)** y predice la supervivencia en pacientes con ERCT **(97)**. Los receptores aferentes clave se encuentran en el seno carotídeo y el arco aórtico y responden al estiramiento de las paredes de los vasos. Con el tiempo, las elevaciones persistentes en la actividad simpática y el tono adrenérgico pueden dar como resultado una regulación a la baja sistémica de la densidad general del receptor adrenérgico y la sensibilidad a sus respectivas señales. La activación simpática también afecta la actividad del nervio simpático renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida **(98-100)**. Además, se puede observar un deterioro del aclaramiento de las catecolaminas debido a una función renal reducida. El aumento de la actividad simpática renal puede provocar vasoconstricción renal, desencadenar la actividad de RAAS, aumentar la retención de sodio y la sobrecarga de líquidos, y el derrame de catecolaminas **(98-101)**. Se cree que la inducción de actividad simpática renal se produce como un efecto de la disminución de los reflejos inhibitorios, así como un aumento de la sensibilidad hacia los reflejos excitatorios. Como este sistema solo puede investigarse por medios indirectos en humanos, los mecanismos exactos involucrados siguen siendo controvertidos **(100)**. Además, la activación del RAAS y la actividad simpática pueden dar como resultado una acumulación asimétrica de dimetilarginina (ADMA) debido a su alteración del aclaramiento renal, lo que podría acelerar la progresión general de la ERC y la ECV **(102)**. La disminución resultante en los niveles de óxido nítrico podría tener un papel importante en la progresión del síndrome cardiorenal **(103, 104)**.

Lesión renal aguda y su asociación con Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es la principal causa de hospitalizaciones en adultos mayores y contribuye a costos significativos de atención médica. La prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática en los Estados Unidos se estima en un 2% en las personas mayores de 45 años, con un riesgo durante la vida de ICC estimado en un 20%. Con el avance en la terapéutica, la insuficiencia cardíaca se considera una enfermedad sistémica crónica y se puede manejar en un "estado compensado". Aunque los pacientes con frecuencia presentan choque cardiogénico, a menudo se presentan con disregulación neurohumoral y, debido a la terapia subóptima, conducen a episodios de descompensación aguda.

Hay una constante interacción entre el corazón y el riñón y la disfunción o falla de un órgano da como resultado cambios mal adaptativos en el otro. La disfunción renal es común en pacientes con insuficiencia cardíaca, con una prevalencia que oscila entre el 20% y el 57% en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable e insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ICDA) respectivamente. **(105-108)**

En el contexto de ICAD, del 18% al 40% de los pacientes experimentarán un nuevo empeoramiento de la función renal (EFR). Independientemente de cuándo ocurra, los pacientes con IC aguda con disfunción renal están asociados con una alta carga de morbilidad, mortalidad y costos de atención de salud. **(109-113)**

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar los malos desenlaces en ICC/ICDA con lesión renal. Algunos de estos incluyen una función sistólica deficiente, aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sobrecarga de volumen debido a la retención neta de sodio.

El síndrome cardiorrenal (SCR) se ha definido como la disfunción simultánea tanto cardíaca como renal, independientemente de cuál de los 2 órganos sufra el daño inicial. Ronco y sus colegas **(114)** propusieron un modelo conceptual de SCR y los cambios fisiológicos relacionados.

Describieron el SCR como procesos neurohormonales complejos que afectan el corazón y los riñones, por lo que la disfunción aguda o crónica de un órgano puede perpetuar los cambios correspondientes en el otro. **(114)** Una definición consensuada de SCR facilitaría los estudios epidemiológicos, identificaría una población objetivo, desarrollaría estrategias de diagnóstico y pronóstico, y desarrollaría estrategias de manejo.

CRS Type	CRS Type 1 (Acute)	CRS Type 2 (Chronic)	CRS Type 3 (Acute)	CRS Type 4 (Chronic)	CRS Type 5 (Secondary)
Primary organ	Heart	Heart	Kidney	Kidney	Systemic
Primary event	ADHF/ACS	CHD	AKI	CKD	Systemic diseases (sepsis, SLE, etc)
Criteria for primary event	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC	RIFLE-AKIN	KDOQI	Disease specific criteria
Secondary event	AKI	CKD	ADHF/ACS	CHD	AHF, ACS, AKI, CKD, CHD
Criteria for secondary event	RIFLE-AKIN	KDOQI	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC, RIFLE-AKIN, KDOQI
Definition	Acute worsening of heart function leading to kidney dysfunction	Chronic abnormality of heart function leading to kidney dysfunction	Acute worsening of renal function leading to heart dysfunction	Chronic kidney dysfunction leading to heart dysfunction	Systemic condition leading to simultaneous dysfunction of heart and kidney.

Aunque ahora existe un consenso sobre la definición de lesión renal aguda (LRA), se han utilizado varios términos para describir la historia natural de la lesión renal durante las hospitalizaciones por ICDA. El término EFR parece ser el más común en la literatura de cardiología. Con mayor frecuencia, los pacientes con EFR se clasifican como aquellos que tienen una creatinina a su egreso (o última) al menos ≥ 0.3 mg/dl en relación con su creatinina de ingreso (o primera). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta definición excluye a los pacientes que pueden experimentar LRA al ingreso o experimentan elevaciones transitorias de creatinina que vuelven a la línea basal antes del alta.

DEFINICIÓN Y CURSOS POSIBLES DE LRA EN ICAD

POSIBLES CURSOS DE LA FUNCIÓN RENAL	Definición usada en literatura de IC
EFR	Incremento de CrS en 0.3mg/dl o 25% creatinina de ingreso
LRA TRANSITORIA	LRA con creatinina que regresa dentro del 10% de la basal dentro de 72 horas o antes del egreso
LRA SOSTENIDA	Elevación sostenida de CrS (arriba de 10% de la basal) después de cumplir criterios de LRA por 72 horas a al egreso
LRA AL INGRESO	Pico de CrS al ingreso seguido por disminución de creatinina en 0.3mg/dl o mayor durante la hospitalización
SIN LRA	Pacientes con fluctuaciones CrS en cualquier dirección pero por debajo del umbral de creatinina basal de 0.3 mg/dl o 1.5 veces.

Varios factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de EFR. Estos incluyen edad, **(118–120)** sexo masculino, **(118)** antecedentes de insuficiencia renal, **(111, 118–121)** diabetes mellitus, **(121)** antecedentes de insuficiencia cardíaca, **(122)** episodios previos de EFR, presión arterial sistólica alta y baja, disminución significativa de la presión arterial sistólica, fibrilación auricular, hiponatremia, disfunción diastólica, edema pulmonar, dosis de diuréticos de asa (furosemida) o bloqueo secuencial de la nefrona con combinación de diuréticos de asa y tiazidas. **(123)**

Impacto de lesión renal aguda en insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una pandemia global que afecta al menos a 26 millones de personas en todo el mundo. **(124)** Se calcula que los costos médicos directos totales para el manejo de la insuficiencia cardíaca son de \$30.7 mil millones en 2012 y se proyecta que aumente en un 127% a \$ 69.7 mil millones para 2030. **(125)** Un estudio realizado en los 18 hospitales de EUA descubrieron que el EFR se asoció con un aumento en los costos de atención médica en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca aguda, incluido un aumento promedio de \$1758 per cápita en los costos hospitalarios entre pacientes con EFR. **(126)**

Un elemento de los costos de atención médica se captura por el resultado de la duración de la hospitalización y los reingresos al hospital. La ICAD está asociado con una alta tasa de reingresos que conduce a una significativa carga de salud individual, así como la carga de atención médica. Varios estudios han demostrado que una vez que IC se asocia con LRA o EFR, la tasa de readmisión se multiplica varias veces. Un estudio examinó a 10,000 pacientes de un registro prospectivo de IC de 2008 a 2012. Los pacientes con IC fueron identificados como grupo de alta frecuencia (90.9%; media 2.35 ± 3.68 ingresos por año) y grupo de baja frecuencia (9.1%; media 0.5 ± 0.81 ingresos por año). Los ingresos frecuentes se identificaron como 2 o más ingresos por IC en el año ($n= 2587$). A pesar de las tasas similares de uso de la atención médica, los que ingresaron con frecuencia tuvieron una estadía más prolongada (4.3 días frente a 4.0 días) y costos más altos (€7015 frente a €2967). **(127)** Berra y sus colegas analizaron 646 pacientes consecutivos con insuficiencia cardíaca que acudieron al departamento de emergencias de la Universidad de Ginebra. El desenlace primario fue el riesgo de muerte o reingreso desde el primer día de hospitalización hasta 365 días. Al año después de la admisión, el 56,6% de los pacientes habían sido readmitidos, y los pacientes con EFR en etapa 2 o 3 tenían un mayor riesgo de reingreso en comparación con la EFR en etapa 1. **(128)**

Un estudio interesante realizado por Freda y sus colegas **(129)**, examinó a 14,000 pacientes con ICAD. Se describieron tres cursos clínicamente relevantes de LRA basados en la línea de tiempo y la persistencia de la creatinina sérica:

1. La LRA transitoria se define como aquellas que cumplen con los criterios de LRA durante la hospitalización y que posteriormente regresan a un valor de creatinina sérica dentro del 10% del ingreso dentro de las 72 horas posteriores al inicio,
2. La LRA sostenida definido como aquellos que desarrollaron LRA durante la hospitalización y tuvieron al menos 72 horas de estadía en el hospital, pero no tuvieron un retorno de la creatinina sérica dentro del 10% del nivel de ingreso, y
3. La LRA de duración desconocida, definida como pacientes que fueron dados de alta antes de al menos 72 horas de hospitalización después de desarrollar LRA y no tuvieron tiempo suficiente para determinar el estado de resolución.

Mortalidad de insuficiencia cardíaca asociada a lesión renal aguda.

Los cambios dinámicos en la función renal se observan con frecuencia en la población con insuficiencia cardíaca y son importantes para la orientación del tratamiento. En una población con envejecimiento normal, la tasa de filtración glomerular disminuye en aproximadamente 0.5 a 1.0 ml/min/1.732 m² por año; sin embargo, la pérdida de la tasa de filtración glomerular se estima en 1 a 4 ml/min/1.732 m² por año en pacientes con ERC. **(126)**

Damman y sus colegas **(113)** realizaron un metaanálisis en 18,634 pacientes con IC para determinar la asociación del EFR con el riesgo de mortalidad y hospitalización. El EFR se desarrolló en el 25% de los pacientes y se asoció con 1.6 veces más probabilidades de muerte y 1.3 veces más probabilidades de hospitalización.

El SCR 1 se correlacionó con un riesgo de mortalidad aproximadamente 5 veces mayor después de 28 días, confirmado por todas las definiciones de LRA y EFR, y el riesgo de mortalidad se duplicó si se requería terapia de reemplazo renal. **(131)** Berra y sus colegas **(128)** analizaron los resultados de 646 pacientes hospitalizado con insuficiencia cardíaca aguda con énfasis específico en el valor pronóstico de LRA y EFR. El 29% de los pacientes habían fallecido 1 año después del ingreso. La LRA y EFR fueron los determinantes más poderosos de la muerte. Estos fueron el subconjunto de pacientes que tenían un mayor riesgo de malos desenlaces y justificaban un seguimiento cercano.

El EFR durante la hospitalización por IC predice resultados adversos y los estudios previos definen EFR usando varias elevaciones de creatinina. Un estudio de cohorte prospectivo estudió a 412 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y comparó la asociación del espectro de definiciones de EFR (elevaciones absolutas de creatinina de 0.1 mg/dl a 0.5 mg/dl y elevación relativa del 25% desde el ingreso) con riesgo de muerte. El riesgo relativo de mortalidad a los 6 meses de seguimiento fue mayor con el uso de definición restrictiva (aumento de 0.4 a 0.5 mg/dL). **(129)**

Un estudio similar realizado por Gottlieb y colegas **(111)** mostró que la sensibilidad disminuyó de 92% a 65% y la especificidad aumentó de 28% a 81% para la mortalidad hospitalaria, ya que el punto de corte para EFR aumentó de 0.1 a 0.5 mg/dL.

Un estudio realizado por Freda y sus colegas **(130)** analizó una muestra multicéntrica de la base de datos de Cerner Healthfacts y aportó información sobre el curso de la LRA intrahospitalaria y su impacto en el reingreso. LRA se definió como un aumento de 0.3 mg/dl o mayor. Se reconocieron tres categorías de LRA, a saber, LRA transitoria, LRA sostenida, y LRA desconocida (definida como aquellas con <72 horas de estadía y que no cumplían los criterios para LRA transitoria). En comparación con aquellos sin LRA durante la hospitalización, los pacientes con LRA sostenida experimentaron un riesgo 1.3 veces mayor de reingreso en 30 días. Es de destacar que los pacientes con LRA transitoria también experimentan una mayor tasa de reingreso.

Disfunción Ventricular Derecha y Lesión Aguda Renal

El SCR generalmente se enfoca en la función izquierda o biventricular, sus consecuencias a nivel renal y viceversa. Hay pocos datos sobre la falla del ventrículo derecho (VD) y su impacto. Haddad et al. **(132)** realizaron un análisis retrospectivo de 105 pacientes con hipertensión arterial pulmonar hospitalizados por falla del VD (184 hospitalizaciones). La falla aguda del VD se definió por el nuevo inicio de insuficiencia cardíaca que requirió un manejo hospitalario urgente. La LRA ocurrió en 32% de pacientes y 23% de hospitalizaciones. Las probabilidades de desarrollar LRA fueron mayores entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC; odds ratio [OR], 3.9; intervalo de confianza [IC] del 95%. 1.1– 2.4) y presión venosa central elevada (OR, 1.8; IC del 95%, 1.1– 2.4 por 5 mm Hg). La LRA se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días después de la hospitalización por insuficiencia cardíaca derecha (OR, 5.3; IC 95%, 2.2-13.2). Otro estudio examinó la asociación de la disfunción del VD con la LRA y la mortalidad asociada con LRA en una cohorte de 1879 pacientes críticos con mediciones ventriculares ecocardiográficas. En general, el 43% tenía disfunción ventricular grave y la disfunción ventricular se asoció con un 43% más de riesgo de LRA (IC 95%, 1,14-1,80) en comparación con aquellos con función biventricular normal. El ventrículo izquierdo aislado, la RV aislada y la disfunción biventricular se asociaron con 1.34 (IC 95%, 1.00–1.77), 1.35 (IC 95%, 0.90–2.10) y 1.67 (IC 95%, 1.23–2.31) mayor riesgo ajustado de LRA, respectivamente. Un episodio de IRA se asoció con un riesgo de mortalidad 2 veces mayor y un riesgo de muerte 8 veces mayor en aquellos con falla aislada del VD, falla ventricular izquierda aislada y disfunción biventricular. **(133)**

JUSTIFICACIÓN.

El desarrollo de LRA es una complicación frecuente ante un episodio de descompensación de insuficiencia cardiaca o un evento de insuficiencia cardiaca aguda, el cual conlleva un incremento en el tiempo de estancia intrahospitalaria y un incremento de la morbi-mortalidad a corto y largo plazo.

El Instituto Nacional de Cardiología, al ser un centro de referencia en especialidades cardiológicas, cuanta con un gran número de pacientes con insuficiencia cardiaca de diversas etiologías que requieren ingreso hospitalario para manejo de la misma, en la actualidad se desconocen las características de la población, los desenlaces, así como el número de eventos de LRA asociado a IC.

El conocimiento de ciertas características de la población que desarrollan LRA ante dicha enfermedad, nos permitiría establecer una identificación oportuna, con el objetivo de establecer estrategias farmacológicas y no farmacológicas, para reducir el desarrollo y la severidad de la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son las características y desenlaces de los pacientes que desarrollan lesión renal aguda durante un episodio de descompensación de insuficiencia cardíaca aguda?

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Describir la frecuencia de LRA en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada

Objetivos específicos:

- 1) Describir la frecuencia de cada estadio de LRA según KDIGO
- 2) Describir la frecuencia de inicio de terapia de reemplazo renal en pacientes con IC que desarrollan LRA
- 3) Describir las características clínicas y bioquímicas, así como desenlaces de una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca con y sin lesión renal aguda.

MÉTODOS.

Diseño del estudio: estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

Población de estudio: pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda/descompensada que ingresaron por el servicio de urgencias del 01 julio de 2017 al 31 diciembre del 2018.

Locación: Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, centro de referencia a nivel nacional de patologías cardiológicas.

Búsqueda de casos y obtención de la información: llevado a cabo a través de la información del expediente clínico electrónico del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” en la Ciudad de México. Se solicitó al departamento de Unidad Coronaria una lista de aquellos pacientes que ingresaron con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca para su revisión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, que ingresan a la Unidad Coronaria a través del servicio de urgencias con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas
- Enfermedades neoplasias malignas activas
- Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 o 5 con o sin terapia de reemplazo renal.
- Pacientes ingresados por síndrome coronario agudo

Criterios de eliminación:

- Pacientes con diagnóstico y hospitalización en otra institución por insuficiencia cardiaca en un tiempo mayor de 24h.
 - Pacientes que fallecieron durante las primeras 24 horas de la hospitalización.
-

- Pacientes con SICA como etiología de IC o hayan sido sometidos a procedimiento de coronariografía durante los primeros 7 días de hospitalización en el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

Tamaño de la muestra:

Por conveniencia, se incluyeron todos los casos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca del periodo de estudio del 01 de Julio de 2017 al 31 de Diciembre del 2018.

.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

VARIABLES DE ESTUDIOS. Las variables de estudio se encuentran expuestas en el Anexo.

Análisis estadístico. En el análisis descriptivo se expresaron aquellas variables continuas como medida \pm desviación estándar o mediana y percentiles, las variables nominales como N (%).

En el análisis bivariado se analizaron las variables nominales con prueba exacta de Fischer y los resultados serán expresados como OR con un IC 95%, las variables continuas serán analizadas con prueba T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de la variable.

El paquete estadístico utilizado para el análisis fue IBM SPSS Statistics versión 25.

Plan de análisis:

Mediante estadística descriptiva se analizó información clínica e información demográfica tales como: edad, género, comorbilidades como diabetes, hipertensión y tabaquismo, la etiología de insuficiencia cardíaca, así como los scores utilizados en esta patología, el tratamiento y las intervenciones cardiológicas administradas al paciente, características bioquímicas, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

Se realizó prueba exacta de Fisher para determinar los factores relacionados con el desarrollo de LRA.

ÉTICA

De acuerdo a las disposiciones establecidas por la Ley general de salud y la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, el presente protocolo fue sometido a la evaluación por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

RESULTADOS.

Se revisaron 286 expedientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca y de inclusión, de los cuales 14 fueron eliminaron. De los 272 expedientes analizados, las características demográficas (Tabla 1) fueron las siguientes, el género predominante fue el masculino con 162/272 (59.6%), de estos la media de edad fue 64 años (52 - 74 años), peso habitual 70 kg (60 – 80), IMC 26.5 (23.6-29.9), FEVI 35% (24 – 50)

Demográficos y antropométricos				
	Total	LRA	No LRA	
	N=272	n=182	n=90	p
Edad	64 (52 - 74)	64 (52 - 74)	61.5 (48 - 73.25)	0.183
Peso_hab	70 (60 - 80)	70 (60 - 80)	70 (60 - 82.625)	0.929
Talla	1.6 (1.5425 - 1.68)	1.6 (1.55 - 1.68)	1.6 (1.54 - 1.68)	0.698
IMC	26.65 (23.6 - 29.975)	26.6 (23.575 - 30)	26.8 (23.575 - 29.925)	0.866
Cardiopatía				
FEVI	35 (24 - 50)	35 (22 - 48.7)	35 (24.75 - 54)	0.217
Medicamentos previos				
Dosis_Furo_prev	20 (0 - 40)	40 (0 - 40)	0 (0 - 40)	0.011
Estado clínico				
Peso_Ing	70 (60 - 80)	70 (61.5 - 80)	70 (60 - 80.5)	0.965
PAS_Ing	117.5 (100 - 131.5)	116.5 (100 - 130)	117.5 (110 - 134.25)	0.124
PAD_Ing	70 (60 - 80)	70 (60 - 80)	75.5 (69.5 - 80.75)	0.001
FC_Ing	90 (71.25 - 107.75)	90 (70 - 110)	90 (75.75 - 105)	0.371
Temp_Ing	36 (36 - 36.5)	36 (36 - 36.5)	36.5 (36 - 36.5)	0.081
FR_Ing	18 (16 - 22)	18 (16 - 24)	18 (16 - 20.25)	0.027
Llen_Cap_Ing	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	3 (2.75 - 3)	0.019

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio.

Las comorbilidades presentes fueron Diabetes en 74/272 (27.2%), Hipertensión 122/272 (44.9%) y tabaquismo 102/272 (37.5%), evento vascular cerebral 25/272 (9.2%) e hipotiroidismo 30/272 (11%). El número de pacientes que contaban con antecedente de infarto del miocardio previo fueron 63/272 (23.2%), cirugía cardiaca previa 46/272 (16.9%), valvulopatía 166/272 (61%), siendo la insuficiencia mitral la valvulopatía más frecuente 94/272 (34.6%), seguida de la insuficiencia aortica 84/272 (27.6%), hipertensión pulmonar 178/272 (65.4%) y fibrilación auricular 75/272 (27.6%), respecto al uso de dispositivos 22/272 tenían marcapasos y 13/272 eran portadores de DAI.

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio.

Laboratorios al ingreso				
Creatinina	1.375 (1 - 2.1)	1.685 (1.2 - 2.5075)	1.015 (0.81 - 1.2475)	0.001
SO2	88 (85 - 91)	88 (85 - 90)	89 (85 - 93)	0.109
pH	7.44 (7.4 - 7.47)	7.44 (7.37 - 7.4625)	7.44 (7.44 - 7.49)	0.001
pCO2	30 (26 - 33)	30 (26 - 33)	30 (27 - 32.5)	0.694
pO2	71 (64 - 82.75)	71 (64 - 86.25)	71 (62.75 - 76)	0.355
HCO3	20.3 (18.125 - 22.875)	20.3 (17.075 - 22.225)	20.3 (20.125 - 23.8)	0.005
Lactato	1.8 (1.3 - 2.4)	1.8 (1.4 - 2.8)	1.8 (1.2 - 1.825)	0.003
Hemoglobina	13.6 (11.5 - 15.1)	13.7 (11.775 - 15.1)	13.4 (11.5 - 15.225)	0.561
Hematocrito	41.15 (35.525 - 46.1)	41.45 (35.575 - 46.375)	40.85 (35.3 - 46.1)	0.561
Plaquetas	192 (152 - 259.5)	179 (145.5 - 243.25)	210.5 (171 - 273.75)	0.005
Leucocitos	9.1 (6.9 - 11.475)	9.05 (6.875 - 11.725)	9.1 (7.3 - 11.125)	0.992
Neutrófilos	6.7 (5 - 9)	6.85 (5.075 - 9.9)	6.55 (4.975 - 8.3)	0.192
Linfocitos	1.15 (0.7 - 1.8)	1 (0.7 - 1.5)	1.5 (0.975 - 2)	0.001
Glucosa	120 (99.425 - 159.275)	124.65 (98.75 - 160.125)	118.2 (101.05 - 156.575)	0.543
BUN	32.6 (22.2 - 53.2)	39.1 (27.775 - 62.3)	22.45 (14.675 - 29.95)	0.001
Potasio	4.4 (3.9 - 4.9)	4.6 (4 - 5.1)	4 (3.7 - 4.7)	0.001
Sodio	133.9 (129.6 - 136.9)	132.9 (128.9 - 136.3)	135.2 (131.65 - 137.925)	0.001
Cloro	100.2 (95.35 - 103.875)	99.65 (93.65 - 103.3)	102.7 (97.7 - 105.025)	0.001
Calcio	8.9 (8.5 - 9.2)	8.9 (8.5 - 9.2)	8.9 (8.6 - 9.2)	0.131
Calcio corregido	9.4 (9.1 - 9.7)	9.5 (9.1 - 9.8)	9.3 (9.1 - 9.7)	0.289
AST	31.6 (21.35 - 60.55)	31.6 (23.475 - 86.475)	30.85 (20.175 - 40.55)	0.024
ALT	24.5 (16.3 - 50.725)	24.5 (16.3 - 51.15)	24.5 (16.25 - 43.475)	0.403
Albumina	3.3 (3 - 3.6)	3.3 (2.9 - 3.5)	3.4 (3.175 - 3.7)	0.001
Bilirrubina total	1.48 (0.95 - 2.32)	1.48 (0.9875 - 2.7075)	1.435 (0.87 - 1.7775)	0.007
Bilirrubina directa	0.53 (0.2825 - 0.9875)	0.54 (0.31 - 1.1875)	0.415 (0.235 - 0.59)	0.001
Bilirrubina indirecta	0.9 (0.6425 - 1.35)	0.9 (0.6475 - 1.48)	0.9 (0.625 - 1.15)	0.091
Ácido úrico	9.1 (7.525 - 10.675)	9.1 (7.875 - 11.525)	9.1 (7.3 - 9.9)	0.065
TSH	2.4 (1.4075 - 3.575)	2.4 (1.3725 - 3.61)	2.4 (1.5 - 3.55)	0.859
NT pro-BNP	9455 (5088.75 - 25000)	12562 (6011.25 - 25000)	7209.5 (3847 - 12908.25)	0.001
Proteína C reactiva	23.9 (11.3 - 50.05)	23.9 (13.875 - 62.9)	22.65 (8.375 - 32.5)	0.011

Respecto al uso de medicamentos el número de pacientes el uso de medicamentos previo a la hospitalización fue: IECA/ARA 142/272 (52.2%), Espironolactona 115/272 (42.3%), beta-bloqueador 115/272 (42.3%), diurético de asa 181/272 (66.5%), tiazida 15/272 (26.1%).

Al momento del ingreso las características clínicas de los pacientes fueron las siguientes: estertores 237/272 (87.1%), edema agudo de pulmón 67/272 (24.6%), edema 194/272 (89.7%), plétora yugular, ascitis 62/272 (22.8%), plétora yugular 244/272 (89.7%). Se encontró cardiomegalia en 272/272 (100%) y ritmo sinusal 165/272 (60.7%), fibrilación auricular 66/272 (24.3%), del total de los pacientes 171/272 se clasificó como IC caliente-húmeda, con PAS 117.5 (100 - 131.5), PAD 70 (60 - 80), FC 90 (71.2 - 107.7), FR 18 (16 - 22).

De los 272 pacientes, presentaron LRA 182 pacientes, de los cuales las principales comorbilidades fueron hipertensión 87/182 (47.8%), diabetes mellitus 52/182 (28.6%), valvulopatías 105/182 (57.7%), respecto al uso de fármaco, diurético de asa 133/182 (73.1%).

Al comparar el total de pacientes (272) los grupos clasificados como LRA (182) y no LRA (90), sin diferencias significativas al comparar comorbilidades, respecto a la presencia de cardiopatías, se encontró diferencia significativa en enfermedades congénitas ($p = 0.14$) y fibrilación auricular ($p = 0.024$). Respecto al uso de medicamentos previos a la hospitalización se encontró diferencia significativa en el uso de espironolactona ($p = 0.02$), beta-bloqueador ($p = 0.04$) y diurético de asa $p = 0.00$). De las características clínicas se encontró diferencia significativa en la presencia de edema agudo de pulmón ($p = 0.07$), plétora yugular ($p = 0.02$), cardiomegalia (0.00) y uso de oxígeno suplementario ($p = 0.07$). No se encontró diferencia significativa en FEVI ($p = 0.22$), edad ($p = 0.18$).

Respecto al uso de medicamentos intrahospitalarios se encontró diferencia significativa al comparar los grupos de LRA y no LRA, IECA/ARA ($p = 0.001$), espironolactona ($p = 0.09$), vasopresor ($p = 0.03$), inotrópico ($p = 0.002$). No se encontró diferencia significativa en el uso de diurético de asa ($p = 0.32$), ventilación mecánica ($p = 0.1$)

La media de tiempo de estancia hospitalaria fue de 16 días (9.2 - 25.7), en el grupo de LRA 16 días (9.2 - 25), no LRA 15 días (9 - 26) sin diferencia significativa ($p = 0.86$). La mortalidad en el total de los pacientes fue de 59 (21.7%), en el grupo de LRA 49 (26.9%) y en el grupo de no LRA 10 (11.1%), con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.003$). No se encontró diferencia significativa en el uso intrahospitalario de diurético ($p = 0.06$).

Respecto a la presencia de LRA, se estableció una incidencia 182/272 pacientes (66.9%), mortalidad 49/182 pacientes (26.9%), se clasificó como lesión renal aguda severa (KDIGO 2-3),

con incidencia 71/272 pacientes (26.1%) y mortalidad 24/71 (33.8%), requirió TRR 23/272 (8.5%) y una mortalidad de los pacientes que requirieron TRR de 12/23 (52.2%).

Se clasifico como LRA comunitaria 159/272 pacientes (58.5%) y lesión renal aguda intrahospitalaria 85/272 (31.3%). La mortalidad en el grupo de LRA comunitaria fue de 37/159 (23.3%) y en el grupo de LRA intrahospitalaria fue de 37/85 (43.5%).

Del grupo de LRA comunitaria se clasifico como LRA estadio 1 101/272 (37.1%), con mortalidad de 20/101 (19.8%) y como LRA estadio 2-3 58/272 (21.3%), con una mortalidad 17/58 (29.3%).

En el grupo de LRA intrahospitalaria se clasifico como LRA estadio 1 61/272 (22.4%), con mortalidad de 23/61 (37.7%) y como LRA estadio 2-3 24/272 (21.3%), con una mortalidad 14/24 (58.3%).

	Total	LRA	No LRA	
	N=272	n=182	n=90	p
Género masculino	162 (59.6%)	116 (63.7%)	46 (51.1%)	0.046
Comorbilidades				
Hipertensión	122 (44.9%)	87 (47.8%)	35 (38.9%)	0.164
Diabetes	74 (27.2%)	52 (28.6%)	22 (24.4%)	0.472
Tabaquismo	102 (37.5%)	67 (36.8%)	35 (38.9%)	0.739
EVC	25 (9.2%)	16 (8.8%)	9 (10.0%)	0.745
Enf vasc perif	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0.154
EPOC	14 (5.1%)	10 (5.5%)	4 (4.4%)	0.712
Hipotiroidismo	30 (11.0%)	24 (13.2%)	6 (6.7%)	0.106
Hepatopatía	5 (1.8%)	4 (2.2%)	1 (1.1%)	0.531
Cardiopatía				
Card Isquem previa	63 (23.2%)	44 (24.2%)	19 (21.1%)	0.573
Cirugia card previa	46 (16.9%)	34 (18.7%)	12 (13.3%)	0.268
Valvulopatía	166 (61.0%)	105 (57.7%)	61 (67.8%)	0.109
Estenosis mitral	43 (15.8%)	27 (14.8%)	16 (17.8%)	0.531
Insuf mitral	94 (34.6%)	64 (35.2%)	30 (33.3%)	0.765
Estenosis aórtica	75 (27.6%)	48 (26.4%)	27 (30.0%)	0.529
Insuf aórtica	84 (30.9%)	53 (29.1%)	31 (34.4%)	0.371
Insuf tricuspídea	49 (18.0%)	33 (18.1%)	16 (17.8%)	0.943
Cardiopatía congénita	40 (14.7%)	20 (11.0%)	20 (22.2%)	0.014
Hipert Pulm	178 (65.4%)	115 (63.2%)	63 (70.0%)	0.266
FA/flutter	75 (27.6%)	58 (31.9%)	17 (18.9%)	0.024
Marcapaso	22 (8.1%)	16 (8.8%)	6 (6.7%)	0.545
DAE	13 (4.8%)	10 (5.5%)	3 (3.3%)	0.432

Medicamentos previos				
IECA/ARA	142 (52.2%)	96 (52.7%)	46 (51.1%)	0.799
Espironolactona	115 (42.3%)	86 (47.3%)	29 (32.2%)	0.018
Betabloqueador	115 (42.3%)	85 (46.7%)	30 (33.3%)	0.036
Tiazida	15 (5.5%)	11 (6.0%)	4 (4.4%)	0.587
Diurético asa	181 (66.5%)	133 (73.1%)	48 (53.3%)	0.001
Estatina	71 (26.1%)	44 (24.2%)	27 (30.0%)	0.303

Tabla 2. Características basales

	Total	LRA	No LRA	
	N=272	n=182	n=90	p
Estado clínico				
Esteriores	237 (87.1%)	161 (88.5%)	76 (84.4%)	0.352
Edema Pulmonar	67 (24.6%)	51 (28.0%)	16 (17.8%)	0.065
Edema				0.047
No	78 (28.7%)	44 (24.2%)	34 (37.8%)	
Grado 1	60 (22.1%)	39 (21.4%)	21 (23.3%)	
Grado 2	66 (24.3%)	46 (25.3%)	20 (22.2%)	
Grado 3	68 (25.0%)	53 (29.1%)	15 (16.7%)	
Plétora yugular				0.018
No	28 (10.3%)	14 (7.7%)	14 (15.6%)	
Grado 1	86 (31.6%)	53 (29.1%)	33 (36.7%)	
Grado 2	96 (35.3%)	65 (35.7%)	31 (34.4%)	
Grado 3	62 (22.8%)	50 (27.5%)	12 (13.3%)	
Ascitis				0.397
No	210 (77.2%)	137 (75.3%)	73 (81.1%)	
Grado 1	27 (9.9%)	18 (9.9%)	9 (10.0%)	
Grado 2	25 (9.2%)	18 (9.9%)	7 (7.8%)	
Grado 3	10 (3.7%)	9 (4.9%)	1 (1.1%)	
HTVCP	264 (97.1%)	177 (97.3%)	87 (96.7%)	0.788
Cardiomegalia				0.021
No	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Grado 1	38 (14.0%)	17 (9.3%)	21 (23.3%)	
Grado 2	117 (43.0%)	82 (45.1%)	35 (38.9%)	
Grado 3	79 (29.0%)	56 (30.8%)	23 (25.6%)	
Grado 4	38 (14.0%)	27 (14.8%)	11 (12.2%)	
Ritmo cardiaco				0.353
Sinusal	165 (60.7%)	106 (58.2%)	59 (65.6%)	
BAV bajo grado	2 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)	
FA/flutter	66 (24.3%)	50 (27.5%)	16 (17.8%)	
BAV alto grado	39 (14.3%)	25 (13.7%)	14 (15.6%)	

Clasif clinica IC				0.001
Caliente Seca	67 (24.6%)	32 (17.6%)	35 (38.9%)	
Fría Seca	12 (4.4%)	12 (6.6%)	0 (0.0%)	
Caliente Húmeda	171 (62.9%)	120 (65.9%)	51 (56.7%)	
Fría Húmeda	22 (8.1%)	18 (9.9%)	4 (4.4%)	
Suplemento O2	214 (78.7%)	149 (81.9%)	65 (72.2%)	0.068

Tabla 3. Características clínicas al momento del ingreso hospitalario

Total		LRA	No LRA	
N=272		n=182	n=90	p
Medicamentos intrahospitalarios				
IECA/ARA	46 (16.9%)	18 (9.9%)	28 (31.1%)	0.001
Espironolactona	30 (11.0%)	16 (8.8%)	14 (15.6%)	0.094
Tiazida	2 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)	0.611
Betabloqueador	18 (6.6%)	11 (6.0%)	7 (7.8%)	0.588
Nitratos	47 (17.3%)	33 (18.1%)	14 (15.6%)	0.597
Digoxina	41 (15.1%)	26 (14.3%)	15 (16.7%)	0.606
Amiodarona	31 (11.4%)	21 (11.5%)	10 (11.1%)	0.917
Diurético asa	237 (87.1%)	156 (85.7%)	81 (90.0%)	0.321
Vasopresor IV	23 (8.5%)	20 (11.0%)	3 (3.3%)	0.033
Inotrópico IV	24 (8.8%)	23 (12.6%)	1 (1.1%)	0.002
Vent Mecánica				0.103
No	194 (71.3%)	123 (67.6%)	71 (78.9%)	
No invasiva	64 (23.5%)	47 (25.8%)	17 (18.9%)	
Invasiva	14 (5.1%)	12 (6.6%)	2 (2.2%)	

Tabla 4. Uso de medicamentos intrahospitalarios

	Incidencia	Mortalidad
LRA	182/272 (66.9%)	49/182 (26.9%)
LRA severa	71/272 (26.1%)	24/71 (33.8%)
TRR	23/272 (8.5%)	12/23 (52.2%)
LRA comunitaria	159/272 (58.5%)	37/159 (23.3%)
LRA estadio 1	101/272 (37.1%)	20/101 (19.8%)
LRA estadio 2-3	58/272 (21.3%)	17/58 (29.3%)
LRA intrahospitalaria	85/272 (31.3%)	37/85 (43.5%)
LRA estadio 1	61/272 (22.4%)	23/61 (37.7%)
LRA estadio 2-3	24/272 (8.8%)	14/24 (58.3%)

Tabla 5. Comparación de grupos de LRA

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se evidenció el reporte de LRA en un 66.9% de los casos de ICAD utilizando los criterios diagnósticos establecidos por KDIGO, se determinó que la mayoría de estos fueron clasificados como estadio 1 en un 73.9%, estadio 2-3 en un 26.1%.

Únicamente 8.5% de los pacientes presentó criterios para iniciar terapia de soporte renal. En nuestro centro, se reportó que los pacientes categorizados como LRA severa (estadio 2-3) y que requirieron terapia de soporte renal, fue similar a porcentaje a comparación de la literatura previa, cifras tan altas como un 40%, y 50% de los pacientes requiriendo terapia de soporte renal 9.

En estudios previos, se ha asociado el desarrollo de LRA a ciertas características clínicas, como son la edad avanzada con pacientes mayores de 75 años con una incidencia de hasta el 21% 27, similitud reflejada en nuestro estudio en el cual la edad promedio fue discretamente mayor en pacientes con LRA 64.3 ± 11.5 años. El género masculino, la presencia de Diabetes e Hipertensión como comorbilidades también han sido reportadas en estudios previos como factores asociados al desarrollo de LRA, como fue evidenciado en este estudio, en el que el género masculino predominó en un 59.6% de los casos de LRA en ICAD ($p < 0.05$), así como el diagnóstico de Diabetes e Hipertensión se reportaron en un 44.9% y 27.2%, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A diferencia del reporte de Pickering et al, en el que el tabaquismo estaba asociado al desarrollo de LRA, nuestro estudio no mostró relación al número de casos que presentaron LRA.

Otros factores relacionados con el desarrollo de LRA que resultaron estadísticamente significativo fue el requerimiento de ventilación mecánica, TAD y TAM más baja, cifras de bicarbonato y hemoglobina discretamente más bajas, mayor descontrol glucémico, y el requerimiento de colocación de BCIA. Estos factores aunados a los expuestos previamente podrían ser considerados en otro estudio para establecer los factores asociados al desarrollo de LRA en SICA en nuestra institución para futuras investigaciones.

Al comparar el total de pacientes (272) los grupos clasificados como LRA (182) y no LRA (90), sin diferencias significativas al comparar comorbilidades, respecto a la presencia de cardiopatías, se encontró diferencia significativa en enfermedades congénitas ($p = 0.14$) y fibrilación auricular ($p = 0.024$), lo cual puede considerarse como factor de riesgo de LRA en este grupo de pacientes. Respecto al uso de medicamentos previos a la hospitalización se encontró diferencia significativa en el uso de espironolactona ($p = 0.02$), beta-bloqueador ($p = 0.04$) y diurético de asa ($p = 0.003$), asociando su uso al menor desarrollo de LRA.

De las características clínicas se encontró diferencia significativa en la presencia de edema agudo de pulmón ($p= 0.07$), plétora yugular ($p= 0.02$), cardiomegalia (0.00) y uso de oxígeno suplementario ($p= 0.07$). No se encontró diferencia significativa en FEVI ($p= 0.22$), edad ($p= 0.18$), considerando estos factores de ingreso como mal pronóstico para la función renal.

Respecto al uso de medicamentos intrahospitalarios se encontró diferencia significativa al comparar los grupos de LRA y no LRA, IECA/ARA ($p= 0.001$), espironolactona ($p= 0.09$), vasopresor ($p= 0.03$), inotrópico ($p= 0.002$). No se encontró diferencia significativa en el uso de diurético de asa ($p= 0.32$), ventilación mecánica ($p= 0.1$).

La media de tiempo de estancia hospitalaria fue de 16 días (9.2 – 25.7), en el grupo de LRA 16 días (9.2 – 25), no LRA 15 días (9 – 26) sin diferencia significativa ($p= 0.86$), lo cual en otros estudios ha reportado a la presencia de LRA como factor de riesgo para incremento de la estancia intrahospitalaria.

La mortalidad en el total de los pacientes fue de 59 (21.7%), en el grupo de LRA 49 (26.9%) y en el grupo de no LRA 10 (11.1%), con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.003$), esto es similar a lo reportado en otros estudios donde la mortalidad incrementa de manera significativa y la presencia de LRA es un factor de riesgo independiente para incremento de la mortalidad.

Encontramos que la LRA comunitaria en el 58.5% y lesión renal aguda intrahospitalaria en el 31.3%. La mortalidad en el grupo de LRA comunitaria fue de 23.3% y en el grupo de LRA intrahospitalaria 43.5%, lo cual no se ha reportado en otros estudios, pero parece que la LRA intrahospitalaria confiere un mayor de riesgo de mortalidad.

Los cambios dinámicos en la función renal se observan con frecuencia en la población con insuficiencia cardíaca y son importantes para la orientación del tratamiento. Damman y sus colegas (113) realizaron un metaanálisis en 18,634 pacientes con IC para determinar la asociación del EFR con el riesgo de mortalidad y hospitalización. El EFR se desarrolló en el 25% de los pacientes y se asoció con 1.6 veces más probabilidades de muerte y 1.3 veces más probabilidades de hospitalización.

Estos datos se han corroborado en nuestro estudio, por lo cual el desarrollo de LRA incrementa el riesgo de mortalidad, mayor riesgo de hospitalización, pero no de incremento en días de estancia intrahospitalaria.

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS.

Al ser un estudio de diseño retrospectivo, la definición de LRA usada se basa únicamente en las mediciones de creatinina y no así incluir el gasto urinario como parte de los criterios ya establecidos. Otras limitaciones a considerar, es que la medición de creatinina para clasificación de LRA es un marcador tardío del mismo, y la estadificación del mismo se basa en el conocimiento de una creatinina basal previa, lo cual en esta población es difícil tener el conocimiento de la misma, ya que al ser un centro de referencia, el conocimiento de los antecedentes del pacientes es hasta el momento de su ingreso, por lo anterior en numerosos pacientes que no se cuenta con medición de creatininas previas, el determinar el grado de LRA se base en el seguimiento y la mínima creatinina registrada durante su seguimiento.

El número de pacientes incluidos limita establecer asociaciones fuertes para el desenlace de LRA y de requerimiento de terapia de reemplazo renal. Es conocido que la severidad y la duración del episodio de LRA son factores predictores de enfermedad renal crónica, por lo que el seguimiento a largo plazo de estos pacientes nos podría otorgar información del pronóstico de estos pacientes.

CONCLUSIONES.

Por los antecedentes expuestos, es de suma importancia conocer la incidencia/prevalencia de LRA en insuficiencia cardíaca descompensada, así como la severidad de los mismos, los factores de riesgo más importantes asociados, para la detección oportuna de estos pacientes, que nos permitan realizar modificaciones en el tratamiento y las medidas de prevención, así como una valoración nefrológica temprana; ya que se ha observado que el desarrollo de LRA y la severidad implican pronósticos en morbi-mortalidad a corto y largo plazo en el paciente, que dictaminarán el manejo y seguimiento de dichos pacientes.

Reconociendo que cualquier evento de LRA conlleva al desarrollo de ERC como factor de riesgo independiente, se debe detectar y captar a estos pacientes para un seguimiento nefrológico posterior a su egreso hospitalario.

ANEXO.

Tabla 8. Definición de variables

Variable	Nombre	Definición	Tipo	Valores
NP	Número del paciente	Número asignado al paciente en la base de datos	Nominal	Número
Nomb	Nombre del paciente			
Reg	Registro	Número asignado al paciente para reconocer su expediente en el instituto	Nominal	Número
Edad	Edad	Tiempo transcurrido en años calculada de restar la fecha actual a la fecha de nacimiento.	Continua	Número
Sexo	Género	Características fenotípicas que diferencian entre hombre y mujer	Nominal	1 = Masculino 2 = Femenino
DM	Diabetes	Definido por la American Diabetes Association (ADA) como la presencia glucosa en ayuno de 8h de >126mg/dl, ó >200mg/dl posterior a una carga de glucosa de 75g, ó hemoglobina glicosilada >6.5% por un laboratorio estandarizado, ó síntomas de clásicos de hiperglucemia acompañado de una glucosa aleatoria >200mg/dl. Se incluyó el uso de tratamiento hipoglucemiantes en aquellos pacientes que se desconocían los criterios diagnósticos.	Nominal	0 = Si 1 = No
HAS	Hipertensión arterial sistémica	Definido por la American Heart Association (AHA) como un presión arterial sistólica >140mmHg y/o diastólica >90mmHg.	Nominal	0 = Si 1 = No
LRA	Lesión renal aguda	Definido por Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) como el incremento de creatinina sérica >0.3mg/dl en 48h, ó el incremento de al menos 1.5 veces la creatinina basal o presumible basal la cual ha sucedido en 7 días. No se incluyó el criterio de gasto urinario <0.5ml/kg/h por al menos 6h. Posteriormente se clasifico de acuerdo a la KDIDGO en estadios del 1-3	Nominal	0 = No 1 = Estadio 1 2 = Estadio 2 3 = Estadio 3
CIC	Cardiopatía isquémica crónica	Suministro inadecuado de sangre al miocardio debido a la obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas, generalmente por aterosclerosis	Nominal	0 = Si 1 = No
Valvulopatía	Enfermedad valvular cardíaca	Enfermedad de alguna valvula cardiaca	Nominal	0 = Si 1 = No
Tabaq	Tabaquismo	Dependencia o adicción al tabaco, con consumo del mismo en menos de 10 años a su ingreso.	Nominal	0 = Si 1 = No
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Medida de la fracción de eyección del ventrículo expresada en porcentaje, obtenida por Ecocardiograma, imagen por resonancia magnética, ventriculografía, tomografía computada, o tomografía computada por emisión de fotón único.	Cuantitativa discreta	Número
HAP	Hipertension pulmonar	PASP estimado ecocardiográficamente superior a 35 mmHg en adultos más jóvenes o 40 mmHg en adultos mayores	Cuantitativa discreta	Número
Arritmia	Arritmia	Trastorno del ritmo cardiaco	Nominal	0 = no 1 = auricular 2 = ventricular 3 = bloqueo 4 = otros
FA	Fibrilación auricular	Arritmia cardíaca más común que tiene las siguientes características electrocardiográficas: Los intervalos RR no siguen un patrón repetitivo. Han sido etiquetados como "irregularmente irregular". Si bien la actividad eléctrica sugestiva de ondas P se ve en algunas derivaciones, no hay ondas P distintas.	Nominal	0 = Si 1 = No
NYHA	NYHA	Método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca según la severidad de sus síntomas.	Nominal	1 = I 2 = II 3 = III 4 = IV

BIBLIOGRAFÍA.

1. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. clinical decision support for in-hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 654–60.
2. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1411–23.
3. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, et al. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2016; 6: 116–28.
4. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin* 2015; 31: 675–84.
5. Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014; 41: 3–11
6. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, et al. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 281–87.
7. Singbartl K, Bishop JV, Wen X, et al. Differential effects of kidney-lung cross-talk during acute kidney injury and bacterial pneumonia. *Kidney Int* 2011; 80: 633–44.
8. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics* 2013; 132: e756–67.
9. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1551–61
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–12.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
12. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Notice. *Kidney Int* 2012; 2: 1–141.
13. Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury in critical care. In: *Nephrology CC*, ed. Elsevier. Philadelphia, PA, 2019: 65–75.
14. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016; 37: 85–98.
15. Schocken, D. D. et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 117, 2544–2565 (2008).
16. Van Riet, E. E. et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur. J. Heart Fail.* 18, 242–252 (2016).
17. Redfield, M. M. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194–202 (2003).

18. Bagshaw, S. M. et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 1406–1416 (2010).
19. House, A. A. et al. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 1416–1420 (2010).
20. Filippatos, G., Farmakis, D. & Parissis, J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur. Heart J.* 35, 416–418 (2014)
21. Damman, K., Tang, W. H., Testani, J. M. & McMurray, J. J. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur. Heart J.* 35, 3413–3416 (2014).
22. Hogg, K., Swedberg, K. & McMurray, J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. College Cardiol.* 43, 317–327 (2004).
23. McMurray, J. J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 33, 1787–1847 (2012).
24. Hillege, H. L. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 113, 671–678 (2006).
25. Morley, J. E., Anker, S. D. & von Haehling, S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 5, 253–259 (2014).
26. Adams, K. F. 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). *Am. Heart J.* 149, 209–216 (2005).
27. McAlister, F. A., Ezekowitz, J., Tonelli, M. & Armstrong, P. W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 109, 1004–1009 (2004).
28. Segall, L., Nistor, I. & Covic, A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *BioMed Res. Int.* 2014, 937398 (2014).
29. Tonelli, M. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 2034–2047 (2006).
30. Sud, M., Tangri, N., Pintilie, M., Levey, A. S. & Naimark, D. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation* 130, 458–465 (2014).
31. Gansevoort, R. T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 382, 339–352 (2013).
32. United States Renal Data System. Chronic kidney disease in the adult NHANES population. *USRDS annual report data* http://www.usrds.org/2009/pdf/V1_01_09.pdf (2009).
33. Kottgen, A. et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 1307–1315 (2007).
34. Sud, M., Tangri, N., Pintilie, M., Levey, A. S. & Naimark, D. M. ESRD and death after heart failure in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26, 715–722 (2015).

35. Tsuruya, K., Eriguchi, M., Yamada, S., Hirakata, H. & Kitazono, T. Cardio-renal syndrome in end-stage kidney disease. *Blood Purif.* 40, 337–343 (2015).
36. Johnson, D. W., Craven, A. M. & Isbel, N. M. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial. Int.* 11, 1–14 (2007).
37. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. & Hsu, C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New Engl. J. Med.* 351, 1296–1305 (2004).
38. Foley, R. N., Parfrey, P. S. & Sarnak, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 32 (Suppl. 3), S112–S119 (1998).
39. Foley, R. N. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 47, 186–192 (1995).
40. Soucie, J. M. & McClellan, W. M. Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 2169–2175 (1996).
41. Harnett, J. D. et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 47, 884–890 (1995).
42. Wang, A. Y. et al. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 805–812 (2011).
43. Basile, D. P., Anderson, M. D. & Sutton, T. A. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiol.* 2, 1303–1353 (2012).
44. Berl, T. & Henrich, W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 1, 8–18 (2006).
45. Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V. & Bates, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 3365–3370 (2005).
46. Nash, K., Hafeez, A. & Hou, S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 39, 930–936 (2002).
47. Uchino, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294, 813–818 (2005).
48. Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I. & Bellomo, R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 1203–1210 (2008).
49. Hsu, C. Y. et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 72, 208–212 (2007).
50. Waikar, S. S., Curhan, G. C., Wald, R., McCarthy, E. P. & Chertow, G. M. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 1143–1150 (2006).
51. Kolhe, N. V., Muirhead, A. W., Wilkes, S. R., Fluck, R. J. & Taal, M. W. The epidemiology of hospitalised acute kidney injury not requiring dialysis in England from 1998 to 2013: retrospective analysis of hospital episode statistics. *Int. J. Clin. Practice* 70, 330–339 (2016).
52. Martensson, J. & Bellomo, R. Sepsis-induced acute kidney injury. *Crit. Care Clin.* 31, 649–660 (2015).
53. Rossaint, J. & Zarbock, A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology. *Minerva Urol. Nefrol.* 68, 49–57 (2015).
54. Damman, K. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 35, 455–469 (2014).

55. Davison, B. A. et al. Worsening heart failure following admission for acute heart failure: a pooled analysis of the PROTECT and RELAX-AHF Studies. *JACC Heart Fail.* 3, 395–403 (2015).
56. Grams, M. E. & Rabb, H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 81, 942–948 (2012).
57. Metra, M. et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circul. Heart Fail.* 5, 54–62 (2012).
58. Carlstrom, M., Wilcox, C. S. & Arendshorst, W. J. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol. Rev.* 95, 405–511 (2015).
59. Ljungman, S., Laragh, J. H. & Cody, R. J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 39 (Suppl. 4), 10–21(1990).
60. Singh, D. K., Winocour, P. & Farrington, K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat. Clin. Practice Nephrol.* 4, 216–226 (2008).
61. Manotham, K. et al. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia. *Kidney Int.* 65, 871–880 (2004).
62. Norman, J. T., Clark, I. M. & Garcia, P. L. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int.* 58, 2351–2366 (2000).
63. Heywood, J. T. et al. 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. Cardiac Fail.* 13, 422–430 (2007).
64. Nohria, A. et al. Cardio-renal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J. Am. College Cardiol.* 51, 1268–1274 (2008).
65. Mullens, W. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. College Cardiol.* 53, 589–596 (2009).
66. Drazner, M. H., Rame, J. E., Stevenson, L. W. & Dries, D. L. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *New Engl. J. Med.* 345, 574–581 (2001).
67. Maeder, M. T., Holst, D. P. & Kaye, D. M. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J. Cardiac Fail.* 14, 824–830 (2008).
68. Mullens, W. et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J. Am. College Cardiol.* 51, 300–306 (2008).
69. Chen, K. P. et al. Peripheral edema, central venous pressure, and risk of AKI in critical illness. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 11, 602–608 (2016).
70. Damman, K. et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J. Am. College Cardiol.* 53, 582–588 (2009).
71. Guyton, A. C. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol. Rev.* 35, 123–129 (1955).
72. Uemura, K. et al. A novel framework of circulatory equilibrium. *Am. J. Physiol. Heart Circulatory Physiol.* 286, H2376–2385 (2004).
73. Magder, S. Point: the classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J. Appl. Physiol.* 101, 1523–1525 (2006).
74. Winton, F. R. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J. Physiol.* 72, 49–61 (1931).

75. tschalk, C. W. & Mylle, M. Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. *Am. J. Physiol.* 185, 430–439 (1956).
76. Doty, J. M. et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J. Trauma* 47, 1000–1003 (1999).
77. Braam, B., Joles, J. A., Danishwar, A. H. & Gaillard, C. A. Cardio-renal syndrome — current understanding and future perspectives. *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 48–55 (2014).
78. Ronco, C. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur. Heart J.* 31, 703–711 (2010).
79. Damman, K., Voors, A. A., Navis, G., van Veldhuisen, D. J. & Hillege, H. L. The cardio-renal syndrome in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 54, 144–153 (2011).
80. Afsar, B. et al. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin. Kidney J.* 9, 39–47 (2016).
81. Erly, B. et al. Hepatorenal syndrome: a review of pathophysiology and current treatment options. *Semin. Intervent. Radiol.* 32, 445–454 (2015).
82. Verbrugge, F. H. et al. Abdominal contributions to cardio-renal dysfunction in congestive heart failure. *J. Am. College Cardiol.* 62, 485–495 (2013).
83. Volpe, M., Carnovali, M. & Mastromarino, V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin. Sci.* 130, 57–77 (2016)
84. Ruiz-Ortega, M. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int. Suppl.* 82, S12–S22 (2002).
85. Sharma, U. C. et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 110, 3121–3128 (2004).
86. de Boer, R. A. et al. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 15, 1095–1101 (2013).
87. AbouEzzeddine, O.F. et al. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. A RELAX trial substudy (phosphodiesterase-5 inhibition to improve clinical status and exercise capacity in diastolic heart failure). *JACC Heart Fail.* 3, 245–252 (2015).
88. Shenker, Y., Sider, R. S., Ostafin, E. A. & Grekin, R. J. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J. Clin. Invest.* 76, 1684–1687 (1985).
89. Trimarco, B. et al. Blunted sympathetic response to cardiopulmonary receptor unloading in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. A possible compensatory role of atrial natriuretic factor. *Circulation* 80, 883–892 (1989).
90. Volpe, M. et al. Carotid baroreceptor unloading decreases plasma atrial natriuretic factor in hypertensive patients. *J. Hypertension* 4, S519–S522 (1986).
91. von Haehling, S. et al. Comparison of midregional proatrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J. Am. College Cardiol.* 50, 1973–1980 (2007).
92. Gegenhuber, A. et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin. Chem.* 52, 827–831 (2006).
93. Moertl, D. et al. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. *J. Am. College Cardiol.* 53, 1783–1790 (2009).

94. Voors, A. A. et al. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur. Heart J.* 30, 1187–1194 (2009).
95. Farmakis, D., Filippatos, G., Kremastinos, D. T. & Gheorghiade, M. Vasopressin and vasopressin antagonists in heart failure and hyponatremia. *Curr. Heart Fail. Rep.* 5, 91–96 (2008).
96. Grassi, G. et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 57, 846–851 (2011).
97. Zoccali, C. et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 105, 1354–1359 (2002).
98. DiBona, G. F., Jones, S. Y. & Sawin, L. L. Reflex influences on renal nerve activity characteristics in nephrosis and heart failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 8, 1232–1239 (1997).
99. DiBona, G. F. & Kopp, U. C. Neural control of renal function. *Physiol. Rev.* 77, 75–197 (1997).
100. Ramchandra, R. & Barrett, C. J. Regulation of the renal sympathetic nerves in heart failure. *Frontiers Physiol.* 6, 238 (2015).
101. Krum, H. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373, 1275–1281 (2009).
102. Schepers, E. et al. Symmetric dimethylarginine as a proinflammatory agent in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 2374–2383 (2011).
103. Bongartz, L. G. et al. Transient nitric oxide reduction induces permanent cardiac systolic dysfunction and worsens kidney damage in rats with chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 298, R815–R823 (2010).
104. Bongartz, L. G. et al. Subtotal nephrectomy plus coronary ligation leads to more pronounced damage in both organs than either nephrectomy or coronary ligation. *Am. J. Physiol. Heart Circulatory Physiol.* 302, H845–H854
105. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293–302.
106. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):681–9.
107. Cleland JG, Carubelli V, Castiello T, et al. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail Rev* 2012;17(2):133–49.
108. de Silva R, Nikitin NP, Witte KK, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006;27(5):569–81.
109. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al, POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006;27(10):1216–22.
110. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):61–7.
111. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8(3):136–41.

112. Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, et al. Longterm outcomes of Medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105(12):1786–93.
113. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13(8):599–608
114. Chae CU, Albert CM, Glynn RJ, et al. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women > or 570 years of age. *Am J Cardiol* 2003;92(6):682–6.
115. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19): 1527–39
116. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703–11.
117. Koyner J, Thakar CV. Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSap*, vol. 16. American Society of Nephrology; 2017. p. 141–2.
118. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35(7):455–69.
119. Voors AA, Davison BA, Felker GM, et al. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of preRELAX-AHF. *Eur J Heart Fail* 2011;13(9):961–7.
120. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, et al. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol* 2007;27(1):55–62.
121. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16(7):541–7.
122. Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart* 2010;96(4): 255–60.
123. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56 (19):1527–34.
124. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* 2014;1(1):4–25.
125. Jackson SL, Tong X, King RJ, et al. National burden of heart failure events in the United States, 2006 to 2014. *Circ Heart Fail* 2018;11(12):e004873.
126. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or 565 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85(9):1110–3
127. Go YY, Sellmair R, Allen JC Jr, et al. Defining a 'frequent admitter' phenotype among patients with repeat heart failure admissions. *Eur J Heart Fail* 2019;21(3):311–8.
128. Berra G, Garin N, Stirnemann J, et al. Outcome in acute heart failure: prognostic value of acute kidney injury and worsening.
129. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9(1):13–25
130. Freda BJ, Knee AB, Braden GL, et al. Effect of transient and sustained acute kidney injury on readmissions in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2017;119(11):1809–14.

131. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, et al. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2016;6(2):116–28.
 132. Haddad F, Fuh E, Peterson T, et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Card Fail* 2011;17(7):533–9.
 133. Chen C, Lee J, Johnson AE, et al. Right ventricular function, peripheral edema, and acute kidney injury in critical illness. *Kidney Int Rep* 2017;2(6):1059–65.
-