
	<p>Navegador temático del conocimiento nefrológico.</p> <p>Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez</p> <p>ISSN: 2659-2606</p> <p>Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.</p>	 <p>Sociedad Española de Nefrología</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Insuficiencia cardíaca en la ERC (2019)

La incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC) están aumentando y, como tal, una mejor comprensión de la interfaz entre ambas condiciones es imprescindible para desarrollar estrategias óptimas para su detección, prevención, diagnóstico y manejo. Con este fin, KDIGO convocó una Conferencia de Controversias internacional y multidisciplinaria titulada Insuficiencia cardíaca en la ERC. Las discusiones grupales incluyeron (i) IC con fracción de eyección preservada (IC-FEc) y ERC no en diálisis, (ii) IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) y ERC no en diálisis, (iii) IC-FEp y ERC dependiente de diálisis, (iv) IC-FER y diálisis dependiente de ERC y (v) IC en pacientes con trasplante renal. Las preguntas que formaron la base de las discusiones están disponibles en KDIGO website <http://kdigo.org/conferences/heart-failure-in-ckd/>, and the deliberations from the conference are summarized here. *Kidney International* (2019) 95, 1304-1317; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>.

**KEYWORDS:** cardiovascular disease; chronic kidney disease; congestive heart failure; hemodialysis; transplantation Copyright © 2019, The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondence: Andrew A. House, Division of Nephrology, Department of Medicine, Western University and London Health Sciences Centre, 339 Windermere Road, London, Ontario, Canada N6A 5A5. E-mail: [andrew.house@lhsc.on.ca](mailto:andrew.house@lhsc.on.ca) or Peter A. McCullough, Department of Cardiology, Baylor Heart and Vascular Institute, 621 N. Hall Street, Suite H030, Dallas, Texas 75226, USA. E-mail: [peteramccullough@gmail.com](mailto:peteramccullough@gmail.com)  
25See Appendix for list of other conference participants.

Received 4 December 2018; revised 13 February 2019; accepted 21 February 2019; published online 30 April 2019

Insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad renal crónica (ERC) representan enfermedades crónicas epidémicas concurrentes [1] [2]. Ambas condiciones han aumentado su incidencia y prevalencia en los grupos de mayor edad así como en personas con hipertensión, diabetes u otros factores de riesgo renovasculares (3). La presencia de una condición parece acelerar la presentación y progresión de la otra, teniendo ambas condiciones un riesgo aumentado de hospitalización, rehospitalización, necesidad de cuidados intensivos o terapia renal sustitutiva, y muerte [4] [5] [6] [7] [8] [9]. Además, pacientes con IC y ERC pueden fallar en responder a terapias convencionales o aumento del riesgo de toxicidad a ellas [10] [11].

## Definición, patofisiología y epidemiología

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la IC lo definen sobre las bases de síntomas y signos debidos a anomalías en la estructura y función cardíaca, resultando en una reducción del gasto cardíaco y/o una elevada presión intracardiaca en reposo o durante el estrés [12]. Los subgrupos de IC incluyen: IC con fracción de eyección conservada ( $\geq 50\%$ ) (IC-FEc), con fracción de eyección reducida ( $40\%$ ) (IC-FEr); y de rango medio ( $40\text{--}49\%$ ) (IC-FEr<sub>m</sub>). Algunas condiciones comórbidas suponen un reto diagnóstico, tales como la ERC y la enfermedad renal terminal (ERT), así como la retención hidrosalina también contribuye a las manifestaciones de IC [13].

ERC es definida sobre la base de un descenso persistente del filtrado glomerular estimado (FGe) menor  $60\text{ ml/min/1,73 m}^2$  o al menos un signo de daño renal superior a 3 meses [14]. Los signos de daño renal incluyen albuminuria, sedimento urinario anormal, y alteraciones estructurales o histológicas. La IC como síndrome primario puede experimentar ERC secundaria, y viceversa, o ambos pueden coexistir sobre las bases de factores de riesgo compartidos o desórdenes sistémicos. La distinción de cual enfermedad es primaria o cual es secundaria, puede ser un reto.

La incidencia de IC de novo en casos de ERC conocida esta en el rango del 17 al 21% [15]. La aparición de IC varía dependiendo del grado de ERC y de la modalidad del tratamiento sustitutivo renal, incluyendo el trasplante (Figura 1). El FGe descendido se asocia a incremento del riesgo de mortalidad de todas las causas, mortalidad cardiovascular, y hospitalización en pacientes con IC-FEc y IC-FEr [16] [17] [18]. La albuminuria elevada es un factor pronóstico de IC, aunque en menor grado que el FGe reducido. Ambos, descenso del FGe y albuminuria, pueden favorecer el desarrollo de IC. De esta forma, IC y ERC ocurren en un modo bidireccional con considerable solapamiento.

Un amplio metaanálisis de pacientes con IC-FEc y IC-FEr encontró que el 55% de ambos grupos tenían ERC G3a o mayor FGe  $60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; con un incremento escalonado del riesgo de mortalidad según el estadio de ERC [19]. El incremento de severidad de ERC se asocia a mayor prevalencia de IC. Una estimación muestra que el 44% de los pacientes en hemodiálisis tienen IC (10% con IC-FEc, 13% con IC-FEr, y 21% no especificada) [20]. La fisiopatología compleja e integrada se ilustra en la Figura 2. En pacientes con ERC y ERC terminal, los factores de riesgo de IC incluyen hipertensión de largo tiempo, con peor control conforme empeora la ERC; retención hidrosalina causando excesiva sobrecarga, y factores cardiomiopáticos incluyendo hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis.

Además, hay factores específicos de la ERC y ERC terminal que afectan la postcarga (aumento de la rigidez arterial, elevado gasto por las fístulas arteriovenosas o las prótesis vasculares) así como factores independientes de la carga (activación neurohormonal, mala utilización del hierro, anemia, isquemia, factores profibróticos [factor fibroblástico 23], inflamación, etc. [21]. Las fístulas arteriovenosas y las prótesis afectan de forma desfavorable la hipertrofia del VI, aumentan la presión pulmonar, favorecen la dilatación del ventrículo derecho y reducen la función ventricular derecha, todos ellos relacionados con la supervivencia [22] [23].

La asociación de ERC con mortalidad en pacientes con IC-FEr es independiente de la edad, de la clase funcional, niveles de hemoglobina o diabetes [18]. Pacientes con ERC tienen menos probabilidades de recibir tratamiento médico recomendado por las guías, probablemente por la asociación frecuente con hipotensión, daño renal e hiperpotasemia [24]. La epidemiología de la IC-FEc parece diferir de la IC-FEr, donde dos tercios de los casos en la población general se deben a cardiopatía isquémica y los restantes a cardiopatía idiopática y/o no isquémica. En los pacientes con IC-FEc parece ser más relevante la influencia de la edad, obesidad, diabetes y peor condición física [25]. En aproximadamente el 25% de los casos de IC-FEc en la población general, hay isquemia cardíaca sobreimpuesta, sin embargo, su rol en el desarrollo de IC-FEc es

desconocido [\[26\]](#) [\[27\]](#). La mortalidad por cualquier causa en IC-FEc con ERC es elevada [\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[28\]](#).

## Diagnóstico

No hay definiciones o criterios aceptados para el diagnóstico de IC en la ERC, y la sobrecarga de volumen intra y extravascular, pueden ocurrir en ausencia de enfermedad cardíaca estructural, especialmente en pacientes en diálisis. El ecocardiograma puede ayudar al diagnóstico de IC proporcionando información de los volúmenes de las cámaras, función ventricular sistólica y diastólica, grosor de la pared, función valvular y presión de llenado [\[12\]](#).

### IC-FEc en ERC no en diálisis

Así como en la población general sin ERC, el diagnóstico de IC-FEc en pacientes con ERC no en diálisis es difícil y debería ser avalado por múltiples medidas objetivas incluyendo la evaluación de la función cardíaca en reposo y tras el ejercicio. Debería realizarse una evaluación ecocardiográfica aplicando la gradación de la función diagnóstica propuesta por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (grados 1-4). Biomarcadores como el péptido natriurético B (BNP) o el pro-BNP N-terminal tienen un elevado valor predictivo negativo [\[29\]](#). El efecto del empeoramiento del FGe sobre los niveles de BNP y especialmente pro-BNP N-terminal se relaciona con aclaramiento renal empeorado y anomalías cardíacas subyacentes [\[30\]](#) [\[31\]](#).

La obesidad puede dar lugar a niveles ligeramente más bajos de BNP y pro-BNP N-terminal en pacientes con IC [\[32\]](#). La cistatina C puede aportar mejor estimación del FGe que la creatinina debido a su relativa independencia que el músculo, el hígado y la dieta afectan a la creatinina. Los biomarcadores pronósticos incluyen el péptido natriurético, troponinas cardíacas, ST2 soluble (Suppressor of Tumorigenicity 2), y la galectina-3 [\[33\]](#). Los biomarcadores son complementarios, con valor pronóstico y pueden orientar al fenotipo de la IC. En pacientes críticos, la valoración hemodinámica invasiva, incluyendo la medición de la presión en la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar, gasto cardíaco, y presión de fin de diástole del VI, pueden ser necesarios para distinguir la IC-FEc de otros diagnósticos tales como alteraciones asociadas a la obesidad, hipertensión pulmonar primaria, alto gasto cardíaco por shunt arteriovenoso y enfermedad pulmonar. El test de estrés cardiopulmonar con determinación de pico de consumo de oxígeno puede ser de ayuda adyuvante para valorar objetivamente el grado de empeoramiento funcional y discernir entre disnea cardíaca y pulmonar.

### IC-FEr en ERC no en diálisis

El diagnóstico de IC-FEr en los pacientes con ERC no en diálisis es semejante al aplicado a la población sin ERC. La monitorización de la IC-FEr en la ERC incluye los estándares de cuidado: análisis de sodio, potasio, creatinina (FGe), cociente albúmina-creatinina, BNP o pro-BNP N-terminal, troponina I o Y, ST2, y galectina-3. Asimismo, como en la IC-FEc, algunos casos seleccionados pueden justificar mediciones fisiológicas avanzadas tales como presión en la arteria pulmonar y/o técnicas de bioimpedancia. Cambios hemodinámicos pueden ser detectados en el examen físico, radiografía de tórax ecografía pulmonar.

### IC-FEc o IC-FEr en pacientes en diálisis

En pacientes en diálisis, los síntomas típicos de IC, tales como disnea paroxística nocturna, ortopnea, disnea, cansancio, ascitis y edemas pueden ser intermitentes. Es importante considerar otras causas de disnea, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, anemia o apnea obstructiva del sueño. La Acute Dialysis Quality Initiative ha propuesto una clasificación funcional para los síntomas de IC en pacientes con ERC terminal [\[34\]](#). Los pacientes en diálisis con IC deberían ser evaluados como pacientes con IC no en diálisis. Sin embargo pueden ser subsidiarios de condiciones adicionales.

## Radiografía de tórax

En conjunto, los signos radiológicos son específicos, pero solo moderadamente sensibles en el diagnóstico de IC [35]. La radiografía de tórax puede ser usada para explorar otras causas de disnea, tales como anormalidades pulmonares o diafragmáticas. Dada la alta tasa de neumonía en las hospitalizaciones agudas de enfermos con ERC terminal, la radiografía de tórax es prudente. La resolución rápida de los hallazgos radiográficos de infiltrados intersticiales después de la diálisis y/o ultrafiltración, apoyan la sobrecarga de volumen extracelular como causa de los signos y síntomas de IC, pero si este es el resultado de anormalidades cardíacas estructurales o funcionales pueden ser necesarios test diagnósticos adicionales.

## Ecocardiograma

La medición de la fracción de eyección e hipertrofia del VI, fracción de eyección del ventrículo derecho, dimensiones de las cámaras cardíacas, y la función valvular son fundamentales para el manejo de la ERC terminal. Aproximadamente el 87% de los pacientes con ERC terminal tienen un ecocardiograma anormal antes de iniciar diálisis [36]. Cuando sea posible, las imágenes deberían ser tomadas cuando el paciente esté próximo a su peso seco, y preferiblemente en el día entre diálisis. Además, de una fracción de eyección del VI reducida, indicadores de disfunción del VI incluyen un índice de fin de diástole  $>86 \text{ ml/m}^2$  o volumen sistólico  $> 37 \text{ ml/m}^2$ .

## Electrocardiograma

La electrocardiografía puede ser usada para detectar alteraciones del ritmo, daño miocárdico previo o enfermedad pericárdica. En escenarios clínicos específicos, la evaluación puede complementarse con imágenes obtenidas por resonancia magnética, análisis de la deformación global del ventrículo izquierdo, técnicas de bioimpedancia de cuerpo total, y monitorización extendida del ritmo cardiaco a través de monitores implantables. Opciones diagnósticas emergentes incluyen la monitorización ambulatoria de la arteria pulmonar y la impedancia torácica. En el ámbito de la diálisis, el rol de los péptidos natriuréticos es confuso [37]. La aparición reciente de IC-FER en pacientes en diálisis debería rápidamente estratificarse para una etiología isquémica o no isquémica. La revascularización en pacientes con IC-FER en la población general ha proporcionado resultados para una década [38] pero no hay datos para pacientes con ERC terminal.

## Tratamiento

### Prevención de la incidencia de IC

#### Control de la hipertensión y la glucemia

El adecuado control de la tensión arterial (TA), definido como TA sistólica 120 mmHg, reduce la incidencia de IC con FE  $\geq 35\%$ , aún en presencia de ERC [39] [40]. En el estudio RENAAL (Reduction in End Points in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) se observó una reducción del riesgo de primera hospitalización por IC del 32% en el grupo de pacientes con losartan versus el grupo placebo [41].

En pacientes con ERC y diabetes, el mal control glucémico es un factor de riesgo de IC [42]. En particular los inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa ha sido demostrado que no solo retrasan la progresión de la ERC sino también el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con o sin historia de IC [43] [44].

En el estudio EMPA-REG OUTCOME (BI 10773 [Empagliflozin] Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), la empagliflozina resultó en una reducción del riesgo de hospitalización del 39%, en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC G3a o mayor, y/o cociente albumina/creatinina >300 mg/g [45] [46]. Un efecto similar fue observado con la canagliflozina [47] y la dapagliflozina [48]. No queda claro si el control glucémico ha tenido un efecto directo en la prevención de la IC, como si los inhibidores del cotrasportador 2 sodio-glucosa también reducen la TA y el peso corporal, aumentan la diuresis y tienen un fuerte efecto "off-target" (no deseado o no intencionado) sobre el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> cardíaco [49].

## Tratamiento de la IC existente

No hay tratamientos demostrados para el manejo de la IC-FEr, incluido en el contexto de la ERC [50]. Los siguientes medicamentos pueden reducir los efectos adversos de la IC-FEr: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) [51], bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA), inhibidor de angiotensina neprilisina, beta bloqueantes y antagonistas del receptor de los mineralcorticoides (MRAs) [52]. Sin embargo, no se puede asumir que drogas con eficacia probada en IC-FEr aporten los mismos beneficios en la IC-FEc [51] [52] [53] [54] [55].

Aunque las estrategias para el tratamiento de la IC son las mismas en pacientes con y sin ERC, esta situación debe tener consideraciones especiales, particularmente en pacientes con FGe 2,5 mg/dl), que han sido excluidos de los ensayos clínicos, y en los que el riesgo de toxicidad puede complicar significativamente el tratamiento. El tratamiento de la IC-FEr puede causar variaciones en el FGe, así cuando el FGe cae por debajo de 60 ml/min (ERC G3a mayor) puede no estar claro si estamos frente a ERC real, o un deterioro transitorio debido a factores hemodinámicos y neurohumorales. Además, los niveles de creatinina no solamente reflejan la función renal, complicando así la interpretación de los valores de FGe. En este sentido, la medición de los niveles de cistatina C pueden ayudar en la interpretación de la variabilidad de los valores de creatinina. Es probable que biomarcadores del daño renal real junto a los marcadores funcionales sean importantes en el futuro. La identificación del daño renal real versus la azotemia transitoria podría ayudar en las decisiones del uso de diuréticos y otros agentes.

## Beta bloqueantes

El estudio Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF) asignó aleatoriamente a pacientes sintomáticos con IC-FEr a metoprolol o placebo, e incluyó pacientes con FGe 60 ml/min/1,73 [56]. Un análisis similar fue realizado en el CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) Study, el cual incluyó pacientes con niveles de creatinina superiores a 300 mmol/l (3,4 mg/dl) y demostró beneficios del bisoprolol en aquellos con deterioro renal [57]. Un pequeño estudio de carvedilol en pacientes en diálisis y IC-FEr también confirmó beneficios de supervivencia [58]. Por lo tanto, parece razonable usar beta bloqueantes en el manejo IC-FEr en pacientes con ERC, excepto para aquellos que tengan significativa excreción renal tales como el atenolol, nadolol o sotalol [59]. El atenolol puede ser usado como parte del manejo de la hipertensión y enfermedad coronaria, prescribiéndolo 3 veces en semana en pacientes en diálisis, durante la sesión de hemodiálisis [60]. Consideraciones adicionales merece el carácter dializable de ciertos beta bloqueantes, tal que el grupo tratado con beta bloqueantes altamente dializables como el metoprolol, un 1,4 veces el incremento del riesgo de mortalidad [61].

## Agentes bloqueantes de la angiotensina

Ambos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) pueden inducir un deterioro del FG en pacientes con IC-FEc o IC-FEr. En pacientes con IC-FEr, el beneficio de estos agentes en términos de mortalidad y otros importantes desenlaces se mantiene [62]; sin embargo, estudios observacionales en pacientes con IC-FEc y empeoramiento de la

función renal debido a IECA o ARA han mostrado mayor riesgo de mortalidad sin mejora en los desenlaces [63] [64], aunque estos resultados no han sido consistentes [65]. Los ARA deben ser considerados para pacientes con intolerancia a los IECA. El estudio Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) que compare captopril vs placebo post infarto de miocardio reclutó pacientes con IC-FEr y creatinina sérica > 2,5 mg/dl al inicio, de los cuales aproximadamente 1/3 y 1/10 de los pacientes tenía FGe 60 ml/min/1,73, respectivamente. La superioridad del captopril se mantuvo en pacientes con ERC [66]. Otros ensayos de IECA y ARA reportaron resultados similares en pacientes con ERC G3a e IC-FEr [67]. El inhibidor del receptor angiotensina neprilisina LCZ696 también ha demostrado efectos hemodinámicos favorables para preservar el FG, con un estudio reportando menor pérdida de FGe en pacientes con IC-FEc, comparando LCZ696 versus valsartán, después de 36 semanas de tratamiento [67]. Sin embargo, el cociente albumina/creatinina aumentó con LCZ696 versus valsartan. La (Figura 3) ilustra respecto al tratamiento individualizado de la IC en la ERC. La azotemia sola en el contexto de diuresis no debería necesariamente resultar en cambios o retirada de IECA o ARA, debido a que su supresión puede empeorar los desenlaces [69] [70].

## Diuréticos

Los diuréticos tiazídicos son un pilar en el control de la TA en la población general y los diuréticos del asa en el contexto de la ERC. Es importante tener presente en pacientes hospitalizados por IC descompensada el uso dos veces al día de diuréticos de asa orales: dosis, duración o el cambio de pauta oral a IV. El incremento de dosis de furosemida y perfusiones continuas pueden ser empleadas para aliviar la congestión. El estudio Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE-AHF) ha demostrado que una estrategia de alta dosis podría mejorar la disnea, los cambios de peso y la pérdida neta de líquido en 72 hs, mientras que el grupo de baja dosis fue menos probable revertir a dosis oral, y necesitar incremento de dosis. Hubo un incremento precoz de creatinina de 0,3 mg/dl en el grupo de alta dosis, pero sin diferencias apreciables en la función renal a los 60 días en los grupos de estudio [71]. La torasemida puede tener ventaja sobre la furosemida, con mayor vida media, mayor biodisponibilidad y potencial reducción de la fibrosis miocárdica [72] [73], pero esto requiere confirmación.

## MRAs (antagonistas del receptor de los mineralcorticoides)

En pacientes con IC y ERC G3a-G3b, MRAs son igual de eficaces que en pacientes sin ERC [74], pero los ensayos de MRAs en pacientes con IC, han excluido sistemáticamente a enfermos con ERC más avanzada. Por ejemplo, el estudio Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) examinó pacientes con FE 2,5 mg/dl o potasio serico > 5.0 mEq/l [75]. Sin embargo, un grupo amplio de pacientes en el estudio RALES tenían FGe 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [76], aunque aquellos tuvieron con más frecuencia hiperpotasemia, reducción del FGe > 30%, y necesidad de reducción o discontinuación de dosis. Resultados similares se demostraron con eplerenona [67]. Los datos del uso de MRAs para el tratamiento de la IC (IC-FEr o IC-FEc) en pacientes con ERC G4-G5 o en diálisis son limitados [77]. Un estudio observacional identificó un aumento significativo ajustado del riesgo de muerte u hospitalización por IC en pacientes con CKD G5 tratados con espironolactona [78].

Un ensayo clínico aleatorizado en desarrollo (RCT) actualmente, de espironolactona en pacientes con IC-FEr en hemodiálisis podrá aportar información práctica en el futuro (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01848639). En un estudio de pacientes con IC-FEr y diabetes tipo 2 y/o ERC G3a, fueron randomizados a 5 diferentes dosis de finerenona (MRA no esteroideo) versus eplerenona. Los pacientes randomizados a dosis más altas de finerenona experimentaron un descenso del "endpoint" secundario compuesto de muerte, hospitalización cardiovascular o frecuentación de urgencias por empeoramiento de la IC sin empeoramiento de la hiperpotasemia o función renal [79]. Sería muy importante confirmar estos prometedores resultados en series amplias con ERC G4.

## Hiperpotasemia

Debido a la elevada preocupación que despierta la hiperpotasemia, hay una subutilización y discontinuación de los inhibidores del SRAA (IECA, ARA) en pacientes con IC y ERC [69] [80]. En un pequeño estudio de pacientes con ERC e IC, que fueron hiperpotasémicos y recibían IECA, 4 semanas de tratamiento con patiromer condujo a una reducción de 1,06-0,05 mEq/l del K serico y menores tasas de recurrencia de hiperpotasemia, comparado con placebo [81]. En otro estudio que incluyó 69% de pacientes con FGe 60 ml/min, tras 48 hs de tratamiento abierto con ciclosilicato de sodio y zarconio resultó en normopotasemia en el 98% de los pacientes. En un posterior estudio, los niveles séricos de potasio fueron significativamente más bajos durante 8-29 días de tratamiento con este producto [82]. La aparición de edemas fue observada con el empleo de altas dosis (15 gr) [82] [83]. No está demostrado que el control farmacológico de los niveles de K faciliten la mayor utilización de IECA/ARA y MRA, resultando en beneficio para la IC o la ERC. También se desconoce si el descenso deliberado de los niveles de K, sería útil o peligrosos en el contexto de la IC. Se ha sugerido que los MTA pueden ser beneficiosos debido al aumento de los niveles séricos de K, mientras otros argumentan que los niveles elevados de K producen un aumento compensatorio de la aldosterona, lo cual está implicado en la fisiopatología de la IC y la ERC. Sólo ensayos clínicos prolongados determinarán si la reducción de K es beneficiosa en este contexto.

## Dispositivos de asistencia ventricular izquierda

La disfunción renal es común en pacientes remitidos para dispositivos de asistencia ventricular (MCS), y no se dispone de test diagnósticos para diferenciar las formas reversibles, de las irreversibles de fallo renal. Aunque la mayoría de pacientes, incluyendo aquellos con fallo renal, experimentan una mejoría precoz de la función renal con MCS, esa mejoría es con frecuencia transitoria [84]. La congestión venosa, la disfunción ventricular derecha, y la reducida pulsatilidad son mecanismos potenciales de la reaparición del deterioro renal después de la implementación de MCS. Aunque no hay métodos de elección en el tratamiento sustitutivo renal, en pacientes con MCS, la diálisis peritoneal aporta ventajas en estos casos; y en casos de IC sin MCS con ultrafiltración diaria sostenida, proporcionando menos volumen de precarga, accesibilidad en casa, y reducido costo. Los pacientes con ERC terminal con dispositivos de asistencia ventricular tienen significativamente peores desenlaces que aquellos sin ERC terminal [85].

## Abordajes adicionales emergentes

Aspectos como mejorar el diagnóstico y tratamiento de la apnea del sueño, manejo nutricional, actividad física, restricción de sodio (y posiblemente de líquidos), y valoración de la incompetencia cronotrópica pueden ser de ayuda para reducir los síntomas y mejorar la funcionalidad de los pacientes con IC y ERC. En el contexto de la fibrilación auricular, el control de la frecuencia y la cardioversión son estrategias razonables.

## TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA ERC

### Deficiencia de hierro y anemia

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis no tienen efecto sobre la prevención o tratamiento de la IC en pacientes con ERC [80] [86]. Para pacientes con IC crónica y déficit de hierro, con o sin anemia, el tratamiento con carboximaltosa férrica mejora los síntomas, la capacidad funcional, y la calidad de vida [87]. En el estudio CONFIRM-HF (Ferric CarboxymaltOse evaluationN on perFormance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure) de pacientes con FE 45%, el tratamiento del déficit de hierro con carboximaltosa férrica durante más de 1 año, se asoció a una reducción significativa del riesgo de hospitalización por empeoramiento de la IC [88]. En el estudio FAIR-HF (Ferinject Assessment in patients

with IRon deficiency and chronic Heart Failure) en pacientes con IC y déficit de hierro, el tratamiento con carboximaltosa férrica se asoció a incremento del FGe, comparado con placebo [89]. Un reciente metaanálisis demostró que la hospitalización por IC y la mortalidad fueron significativamente menores en el grupo tratado con hierro, de los cuales más del 40% tenía FGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y déficit de hierro (ferritina sérica 100 mg/l, o índice de saturación de la transferrina 20%) independiente de los niveles de hemoglobina [90]. Pacientes con IC y ERC pueden ser considerados para recibir hierro parenteral dada la seguridad comprobada en pacientes con ERC avanzada [91]. Los inhibidores del factor inducible de hipoxia prolinhidroxilasa están siendo evaluados para el tratamiento de la anemia en la ERC, hay datos que sugieren un posible rol en la prevención o atenuación de la isquemia cardíaca [92].

## **Alteraciones minerales y óseas**

La información de ensayos clínicos es muy limitada, el tratamiento con cinacalcet se ha asociado a una modesta reducción del tiempo del primer episodio de IC en pacientes en hemodiálisis [93].

## **Macro y micronutrientes**

Una ingesta adecuada de proteínas, aminoácidos esenciales, ácidos grasos esenciales, es deseable para mantener el tejido magro. Asimismo, un adecuado nivel de micronutrientes, incluyendo agua, vitaminas liposolubles, oligoelementos, y cofactores también se considera relevante.

## **Modalidad de diálisis**

No hay estudios de intervención que empleen la IC-FEr o IC-FEc como eventos en la población en diálisis. Hasta la fecha, no ha sido posible randomizar pacientes según la modalidad de diálisis [94]. Aumentar la frecuencia de las sesiones de diálisis, así como las sesiones diarias cortas, reducen la masa VI y descienden el riesgo de hospitalización y de muerte cardiovascular [95]. Pacientes en programa de hemodiálisis domiciliaria tienen menor riesgo de hospitalización por IC y mortalidad cardiovascular (41% menor riesgo de IC, sobrecarga de volumen y cardiomiopatía) [95]. Como se muestra en la Figura 4, la hemodiálisis domiciliaria nocturna, 6 veces en semana es la siguiente mejor opción, después del trasplante renal y el normal funcionamiento renal. Estos beneficios, son yuxtapuestos a un mayor riesgo de daño en el acceso vascular e infección debida a hospitalización [96]. El daño isquémico recurrente inducido por la diálisis está asociado a anormal motilidad de la pared y el desarrollo y empeoramiento de la IC [97], por lo que condiciones asociadas al tratamiento dialítico mismo, pueden influir en la IC. Evidencias obtenidas de pequeños estudios sugieren que enfriar el líquido de diálisis puede retrasar la progresión de la cardiomiopatía asociada a la hemodiálisis por reducción del daño isquémico recurrente [98]. Tampoco, hay ensayos clínicos que informen de beneficios de la diálisis peritoneal versus la hemodiálisis. El manejo de la concentración de sodio en el líquido de diálisis requiere especial consideración en pacientes con IC, dado el riesgo de sobrecarga adicional de sodio. Estrategias para mantener, tanto como sea posible, la función renal residual es deseable, dado que puede mitigar eventuales alteraciones hemodinámicas que ocurren con los balances líquidos negativos durante las sesiones de diálisis.

## **Pacientes con trasplante renal**

### **Incidencia y prevalencia de IC en receptores de trasplante renal**

En pacientes trasplantados, la IC ha sido, en general, definida e identificada en bases de datos clinico-administrativas, pero menos frecuentemente identificada con test diagnósticos, tales como la ecocardiografía. Datos de la prevalencia y pronóstico de la IC pretrasplante son escasos, pero la prevalencia de IC/disfunción sistólica del VI en pacientes referidos o en lista de espera de trasplante puede alcanzar el 25% (Tabla 1) [99]

[\[100\]](#) [\[101\]](#) [\[102\]](#) [\[103\]](#). La IC al momento del trasplante se asocia a mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y fallo del injerto [\[100\]](#) [\[101\]](#) [\[102\]](#). En base a los datos obtenidos a través de la facturación de Medicare, la incidencia de IC postrasplante de novo es aproximadamente del 18% a los 3 años. Algunos factores de riesgo se han visto asociados a la presencia de IC clínica después del trasplante ([Tabla 2](#)) [\[102\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#) [\[106\]](#) [\[107\]](#) [\[108\]](#). La IC de novo se asocia a peor supervivencia del injerto y del paciente: [Tabla Suplementaria S1](#) ([Tabla 4](#)) [\[102\]](#) [\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#) [\[109\]](#).

## Diagnóstico y cribado de IC en receptores de trasplante renal

Hay poca o nula evidencia para la valoración ecocardiográfica de la función del VI en los candidatos a trasplante renal. Sin embargo, es razonable realizar un ecocardiograma si hay síntomas de IC, historia de enfermedad cardiovascular o inestabilidad hemodinámica en diálisis. La aproximación diagnóstica a la IC de novo en receptores de trasplante, es la misma que la indicada para la población general, incluyendo la evaluación de la enfermedad coronaria [\[110\]](#). El tratamiento de la IC en los receptores de trasplante debería ser igual al indicado en la población general. No hay estudios de intervención con IECA o ARA, MRA, beta bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio, nitratos, vasodilatadores, o inhibidores del receptor de la angiotensina neprilisina en el tratamiento de la IC en receptores de trasplante renal. En un ensayo clínico pequeño, en receptores de trasplante con hipertrofia del VI, el lisinopril redujo el índice de masa VI, en comparación con placebo [\[111\]](#). No hay estudios de intervención que evalúen la posible prevención o el retraso en el desarrollo de IC de novo en pacientes trasplantados, ni ensayos en pacientes trasplantados que se halla incluido la IC como variable dependiente. En algunos pacientes trasplantados, el manejo de la IC es complicado por la persistencia de hiperpotasemia, la cual puede impedir el uso de los IECA, ARA y MRA. Terapias para contrarrestar la hiperpotasemia, como el patiromer o el ciclosilicato de zirconio sódico deberán ser evaluados en esta población, como también su potencial interferencia con la absorción de otros fármacos. La preocupación por el efecto adverso sobre el FGe no debería automáticamente conducir a su retirada, cuando es beneficiosa para el tratamiento de la IC-FEr. Un factor exacerbante puede ser el desarrollo de una fístula arteriovenosa "innecesaria", la ligadura de la cual debería ser considerada en receptores con síntomas de IC, elevado gasto cardíaco y fístula arteriovenosa de elevado flujo (1,5-2,0 l/min y un flujo mayor del 30% del gasto cardíaco) [\[11\]](#).

## Efecto del trasplante renal sobre la estructura y función cardíaca

Se ha descrito la reversión clínica de la disfunción cardíaca y la mejoría de los parámetros ecocardiográficos, después del trasplante renal [\[113\]](#) [\[114\]](#) [\[115\]](#) [\[116\]](#) [\[117\]](#)[\[118\]](#) [\[119\]](#) [\[120\]](#) [\[121\]](#) [\[122\]](#) [\[123\]](#) [\[124\]](#) [\[125\]](#) [\[126\]](#) [\[127\]](#), apoyando la idea de una "cardiomiopatía urémica" reversible: ([tabla suplementaria S2](#)) ([Tabla 5](#)) . La reversión es menos probable en pacientes que han recibido diálisis durante largos períodos de tiempo [\[114\]](#). Los candidatos a trasplante no deberían ser excluidos sobre la base de disfunción sistólica del VI, y en algunas circunstancias, deberían ser considerados prioritarios en las listas de espera. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos, a largo plazo, de la estructura y función del VI antes y después del trasplante para evaluar pacientes consecutivos evitando sesgos.

## Trasplante simultáneo de Riñón y Corazón

Pacientes con IC severa y dependientes de la diálisis crónica, pueden beneficiarse del trasplante simultáneo riñón-corazón. En un análisis del registro americano de datos, la supervivencia a 5 años postrasplante, fue superior en pacientes en diálisis con IC terminal, que recibieron un trasplante simultáneo riñón-páncreas, comparado con los que recibieron sólo trasplante cardíaco (75% vs 51%) [\[128\]](#). Los beneficios de supervivencia, aunque en menor extensión, también se vieron en pacientes con disfunción renal e IC terminal no dependientes de diálisis, que recibieron trasplante de riñón-corazón [\[129\]](#). Dada la ausencia de datos robustos en pacientes seleccionados para trasplante simultáneo de riñón-corazón, es razonable afirmar que el

trasplante de ambos órganos debe ser sopesado ante la posibilidad de recuperar función renal con trasplante cardíaco sólo, y el sesgo de selección debe ser considerado a la hora de interpretar estos datos observacionales.

Prioridades a investigar

La (Tabla 3) ilustra las líneas de investigación prioritarias cuyos resultados deberían mejorar la práctica clínica futura.

Conclusión

Una aproximación multidisciplinar es vital para comprender los datos clínicos y mecánicos que afectan la IC en la ERC. Es necesaria información de alta calidad en todos los aspectos de la IC (patofisiología, epidemiología, diagnóstico, prevención y tratamiento) específicos para la población con ERC avanzada, en diálisis o trasplantados. En la (Figura 5) se exponen los beneficios relativos basados en la evidencia del tratamiento de la IC a través de un continuo de función renal. Es recomendable la colaboración entre nefrólogos y cardiólogos para diseñar y conducir ensayos clínicos. Debido a que la IC en la ERC aparece como una enfermedad compleja o sindrómica, es prudente integrar la historia clínica, la valoración fenotípica con biomarcadores e imágenes de alta calidad, y paradigmas terapéuticos comparables y sostenibles. Es importante evitar la toxicidad de medicamentos, y prevenir las complicaciones de procedimientos renales o cardiovasculares en el contexto de la IC y ERC. La interpretación de la azotemia como representación del daño renal versus el empeoramiento transitorio de la función renal es uno de los grandes retos que enfrentan los clínicos, siendo necesarios biomarcadores, más allá de la creatinina sérica y el nitrógeno urémico. En el futuro, será beneficioso incluir otras valoraciones orientadas a los pacientes, como preferencias del final de la vida, cuando se evalúen estrategias terapéuticas, particularmente en pacientes en diálisis.

Tablas

Tabla 1: Evidencia disponible de la prevalencia de IC antes del trasplante renal y eventos después del trasplante renal.				
CI, Intervalo de confianza. EMR, registro médico electrónico; IC: insuficiencia cardíaca; HR, hazard ratio; KTx, Trasplante renal; LV, Ventriculo izquierdo; LVEF, fracción de eyección del VI; SPECT, tomografía computada de emisión de fotones simple; U.S., United States.				
	Diseño y Participantes	Medidas para identificar IC	Prevalencia de IC o disfunción sistólica del VI antes del trasplante renal	Eventos después de IC <sup>c</sup>
Wu et al. <sup>109</sup>	• Retrospectivo, longitudinal • 712 receptores KTx en 1 centro U.S. (1998–2003)	• Extracción de datos de comorbilidades desde MRs	IC 11.9% al momento del KTx	
Faravadeh et al. <sup>105</sup>	• Retrospectivo, longitudinal • 4482 receptores de KTx en 1 centro U.S. (1963–2012)	• Detalles de datos clínicos locales desconocidos	• 5.8% al momento del KTx • 3.9% en pacientes < 50 años, 8.4% en pacientes entre 50–64 años, 12.1% en pacientes mayores 65 años	• IC: mortalidad aumentada después del KTx (HR, 1.84; 95% CI, 1.20–2.83 en pacientes ≥ 65 años; HR, 1.63, 95% CI, 1.24–2.15 en pacientes < 50 años; mortalidad no aumentada. • IC: factor de riesgo independiente de pérdida del injerto en pacientes menores y mayores de 65 años.
Siedlecki et al. <sup>101</sup>	• Retrospectivo, longitudinal • 653 receptores of KTx at 1 U.S. center (1998–2005)	• Receptores of KTx que se realizó scanner de perfusion SPECT para evaluación de KTx • Base de datos clínica	• 18% con LVEF ≤45% (mean LVEF, 36.7% ± 6.7%)	• LVEF ≤45% se asoció con aumento de la mortalidad cardíaca (HR, 4.8; 95% CI, 2.1– 11.2), total (HR, 2.0; 95% CI, 1.2–3.5), y complicaciones cardíacas (HR, 1.7; 95% CI 1.1–2.8) después del KTx • Tiempo medio a muerte de causa cardíaca: 1.5–1.7 años después del KTx
Lentine et al. <sup>102</sup>	• Retrospectivo, longitudinal • 27,011 Asegurados Medicare U.S. receptores de KTx (1995–2001) sin criterios de IC antes del trasplante	• Códigos diagnósticos obtenidos de facturas Medicare (hospitalizados y ambulatorios)	• Desarrollo de IC en lista de espera de trasplante: 6.5%, 12%, and 32% at 6, 12, and 36 meses	
Lentine et al. <sup>103</sup>	• Retrospectivo, longitudinal • 1102 receptores de KTx en 1 centro U.S. (1991–2004)	• Diagnóstico reportado por los médicos en la base de datos del centro.	• Desarrollo de IC en la lista de espera de trasplante: 46% at 36 meses	

Tabla 1.

<p><b>Tabla 3: Recomendaciones futuras de investigación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adquirir una mejor comprensión de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC) en la ERC.</b> Se necesitan tests fisiológicos y de imágenes para la enfermedad renal. La dependencia de la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico en sangre y las pruebas limitadas de orina son inadecuados para avanzar en este campo. Se necesitan métodos para evaluar la reserva funcional del riñón o la capacidad de los riñones para aumentar la filtración. Es necesario comprender cuándo la filtración renal reducida es adaptativa o no adaptativa. Por el contrario, los métodos para evaluar la inflamación, la fibrosis irreversible y la pérdida del funcionamiento de las nefronas ayudarían a comprender la capacidad de recuperación de la IRA superpuesta a la ERC. El examen clínico puede mejorarse mediante mediciones objetivas del estado de hidratación, incluido el volumen plasmático y el volumen de glóbulos rojos, el grado de congestión pulmonar y la capacidad venosa. Los estudios para revelar los determinantes del relleno plasmático después del tratamiento con diuréticos i.v o ultrafiltración son necesarios. La variación en el relleno plasmático explica por qué algunos pacientes responden favorablemente después de las primeras dosis, mientras que otros no. Investigar los posibles mecanismos sistémicos de la enfermedad cardíaca y renal, y comprender mejor los procesos por los cuales los riñones retienen sal y agua y cómo esto se relaciona con la disfunción miocárdica sistólica y diastólica está justificado.</li> <li>• <b>Reevaluar la fisiopatología de la progresión de la IC.</b> Esto incluye examinar el papel de las imágenes seriadas de la función ventricular derecha /izquierda y los biomarcadores (por ejemplo, activación neurohormonal, metabolismo óseo, inflamación, fibrosis y daño renal), en el pronóstico y tratamiento de pacientes asintomáticos y sintomáticos.</li> <li>• <b>Identificación apropiada de los eventos renales para los ensayos de IC e incluirlos como puntos finales (endpoints) preestablecidos</b> (es decir, progresión de las pendientes de ERC y FGe). Los ensayos futuros de las intervenciones de IC deben centrarse en subgrupos preestablecidos FGe &lt;30 ml / min por 1,73 m2.</li> <li>• <b>Optimizar la detección de AKI utilizando medidas de filtración renal y marcadores de daño renal.</b></li> <li>• <b>Examinar e incluir resultados orientados al paciente, especialmente para el control de los síntomas, y diseñar estrategias para la toma de decisiones compartidas.</b></li> <li>• <b>Desarrollar y probar mejores marcadores de inicio, persistencia y recuperación de AKI.</b> Los biomarcadores de AKI no se han estudiado adecuadamente en la IC aguda. Comprender el papel de AKI en la predicción y el manejo de la resistencia a los diuréticos será importante en el manejo de la IC aguda.</li> <li>• <b>Estudiar nuevas estrategias diuréticas en pacientes con IC-FEr con métodos más precisos para detectar la sobrecarga de volumen con el fin de evitar tanto la hipotensión como la congestión cardíaca continuada.</b></li> <li>• <b>Identificar las mejores medidas para ajustar los diuréticos de asa, ya sea mediante la medición de biomarcadores sanguíneos o la evaluación hemodinámica.</b> Esto ayudará a guiar el uso de diuréticos en la IC con ERC con el objeto de reducir las hospitalizaciones por IC y tal vez la muerte cardiovascular.</li> <li>• <b>Examinar nuevos captores de potasio en pacientes con FGe &lt;30 ml / min por 1,73 m2.</b> También sería útil conocer si los fármacos captores de potasio permiten un mayor uso o dosis de bloqueadores del RAAS y si esto conduce a mejores resultados. También sería importante examinar si los agentes reductores de potasio son eficaces en pacientes en hemodíalisis.</li> <li>• <b>Comparar varias modalidades de diálisis y su frecuencia para optimizar la ultrafiltración y mantener la euvolemia.</b></li> <li>• <b>Abordar y superar la dificultad de aleatorizar a los pacientes a diálisis peritoneal o ensayos de ultrafiltración.</b></li> <li>• <b>Determinar el momento óptimo para iniciar la diálisis en el contexto de IC-FEr e IC-FEc.</b> Hay razones para suponer que el subgrupo que desarrollará resistencia a los diuréticos podría beneficiarse de inicio precoz en diálisis.</li> <li>• <b>Encuentrar métodos para lograr el control de volumen durante la diálisis mientras se asegura de que los pacientes reciban medicamentos cardioprotectores óptimos.</b></li> <li>• <b>Diseñar dispositivos portátiles que controlen el estado de los fluidos, el ritmo cardíaco, etc.</b></li> <li>• <b>Diseñar y llevar a cabo estudios observacionales con potencia adecuada de los determinantes clínicos y ecocardiográficos de la IC en pacientes remitidos para trasplante.</b></li> <li>• <b>Determinar qué pacientes deben someterse a un trasplante simultáneo de corazón y riñón versus corazón aislado con una espera vigilante para la recuperación renal posttrasplante.</b></li> <li>• <b>Investigue el grado en que las siguientes condiciones comórbidas contribuyen a la fisiología de la IC en pacientes con ERCT: hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad valvular, diabetes, fibrilación auricular, apnea del sueño, caquexia / sarcopenia, anemia, deficiencia de hierro, metabolismo mineral, pulmón crónico enfermedad e hipertensión.</b></li> <li>• <b>Investigar tecnologías para mejorar el fenotipo de los pacientes y orientarlos hacia estrategias específicas de intervención.</b> Dichos dominios de evaluación fenotípica podrían incluir genómica, metabolómica, hemodinámica cardiovascular, energía miocárdica, medio neurohormonal, metabolismo de la sal y el agua, incluida el relleno plasmático, la señalización y regulación del eje corazón-riñón.</li> <li>• <b>Evaluar los efectos del ejercicio, pérdida de peso, dieta y posiblemente el tratamiento de la apnea del sueño en la prevención de la IC en pacientes con ERC.</b></li> <li>• <b>Determinar enfoques para reducir el gasto de energía proteica, sarcopenia y caquexia.</b> Se necesita investigación para comprender mejor el papel de la nutrición en la prevención de la IC y la atenuación de la insuficiencia cardíaca y la ERC.</li> <li>• <b>Explorar las mejores prácticas de ligadura de fistulas AV para el manejo de la IC de alto gasto: localización, flujo, determinar cuándo ligar.</b></li> </ul> <p>AKI: insuficiencia renal aguda. ERC: enfermedad renal crónica. FGe: filtrado glomerular estimado. ERCT: enfermedad renal crónica terminal. IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. IC-FEc: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. RAAS: sistema renina-angiotensina-aldoesterona.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 3.

Table S2. Estudios seleccionados para evaluar el trasplante renal y la evolución de la disfunción cardíaca estructural y funcional				
Referencia	Diseño y participantes	Test medición disfunción LV	Resultados	Otros
Wali et al, 2005 <sup>51</sup>	• Retrospectivo	• MUGA Scan antes del KTx	AL 1º año post-KTx	• Mayor duración de diálisis pre-KTx disminuya la posibilidad de normalización de LVEF
	• 105 patients con LVEF<40% pretransplante	• y 6 meses, 1 año y durante el seguimiento post-KTx	• Media † LVEF a 52.2 +/-0.12%	• Post-KTx LVEF > 50% fue el único factor significativo asociado
Hawwa et al, 2015 <sup>52</sup>	• 59% LVEF < 30%		• 70% † LVEF a > 50%	con < riesgo de muerte o hospitalización por IC
	• Media LVEF 316 +/- 6.7%		• 15% † LVEF a 40-50%	
Partrey et al, 1995 <sup>53</sup>	• 95% con NYHA class III, IV IC		• 15% con LVEF < 40%	
	• 51% tenían CAD, pero mayoritariamente revascularizados y ninguno con isquemia inducible al momento de medir LVEF		• pre-KTx LVEF < 30%, 68% tenían post-KTx LVEF > 50%	
Patel RK et al, 2008 <sup>54</sup>	• Retrospectivo de 1375 pacientes con ecocardiograma preKTx, 15 % tenía KVSD	• Ecocardiograma pre- y post-KTx	• 28% con ecocardiograma pre- and post-KTx tenían LVSD	• † hemoglobina post-KTx asociado con mejoría LVEF y menor mortalidad
	• Retrospectivo de 1375 pacientes con ecocardiograma preKTx, 15 % tenía KVSD	• LVSD definida como LVEF ≤ 51% para hombre y ≤53% para mujeres	• LVEF † by 9 ± 13% post-KTx en aquellos con LVSD preKTx (p<0.0001), y 15±13 en aquellos con LVEF < 40%.	• Mejoría LVEF ≥ 10% predictora de supervivencia independiente de preKTx LVEF
Partrey et al, 1995 <sup>53</sup>	• 232 pacientes con KTx y LVEF disponible pre y postKTx		• Mejoría significativa función diastólica, dimensión LV fin de diástole, masa LV y presión sistólica ventrículo derecho postKTx	
	• Retrospectivo	• Ecocardiograma pre- y post-KTx	• 12% con disfunción sistólica antes del KTx	
Patel RK et al, 2008 <sup>54</sup>	• 102 KTx receptores		• Fracción de acortamiento normalizada en todos los pacientes, † desde 21.5±4.6% a 33.5±5.6% postKTx	
			• En el 41% (n=41) con hipertrofia concéntrica del LV preKTx, el índice de masa del LV mejoró desde 158±39 g/m2 a 132±39 g/m2.	
Patel RK et al, 2008 <sup>54</sup>	• Prospectivo observacional	• CMR basal y durante seguimiento	• Dilatación LV en 32% (n = 32) de pacientes antes KTx. Post KTx, volumen LV ↓ desde 116±3.1 ml/m2 a 89 ml/m2 y el índice de ma LV ↓ desde 166±55 g/m2 a 135±37 g/m2	
	• Valoración CMR se realizó en 25 pacientes incluidos en lista de espera y que fueron trasplantados con éxito y otros 24 aceptados para trasplante, que permanecieron en lista de espera		• No hubo diferencias significativas en los parámetros cardíacos incluyendo índice de masa LV corregido para volumen de fin de diástole y sístole	• Solo unos pocos paciente (n = 5, 20% and n = 3, 12%) tenían LVSD basal y 8% tenían LVSD seguimiento en los 2 grupos.
CAD, enfermedad coronaria; CMR, resonancia magnética cardíaca; KTx, trasplante renal; LV, ventrículo izquierdo			• LVEF antes y después del KTx en comparación con los que permanecieron en diálisis	• Globalmente, LVEF media fue 64% y 66% basal en ambos grupos
LVEF, fracción eyección ventrículo izquierdo; LVSD, disfunción sistólica ventrículo izquierdo; MUGA, multigated acquisition scan; NYHA, New York Heart				

Tabla 5. Tabla 2 Suplementaria

Table 2: Factores de riesgo de Insuficiencia Cardíaca tras el Trasplante Renal				
Risk factor	Rigatto <i>et al.</i> <sup>104</sup>	Abbott <i>et al.</i> <sup>105</sup>	Lentine <i>et al.</i> <sup>102</sup>	Factores de riesgo de IC en la población general <sup>42,106-108</sup>
Edad aumentada	X	X	X	X
Sexo			X	Mayor en varones (mayor en mujeres en ausencia de MI)
Aumento del BMI		X	X	X
Desempleo			X	
CVD antes del KTx		X	X	Presencia de enfermedad coronaria y MI previo
MI después del KTx		X	X	Presencia de enfermedad coronaria y MI previo
Antecedentes de tabaquismo			X	X
Diabetes	X	X	X	X
Anemia	X		X	X
Hipoalbuminemia	X			X
Hipertensión	X		X	X
Raza afroamericana		X		X
Mayor tiempo en diálisis antes del KTx		X		NA
Donante renal cadáverico	X			NA
Mayor edad del donante			X	NA
Función renal retrasada		X	X	NA
Fallo del injerto		X	X	NA
Rechazo del injerto		X	X	Enfermedad renal crónica
Donante CMV positivo		X		NA

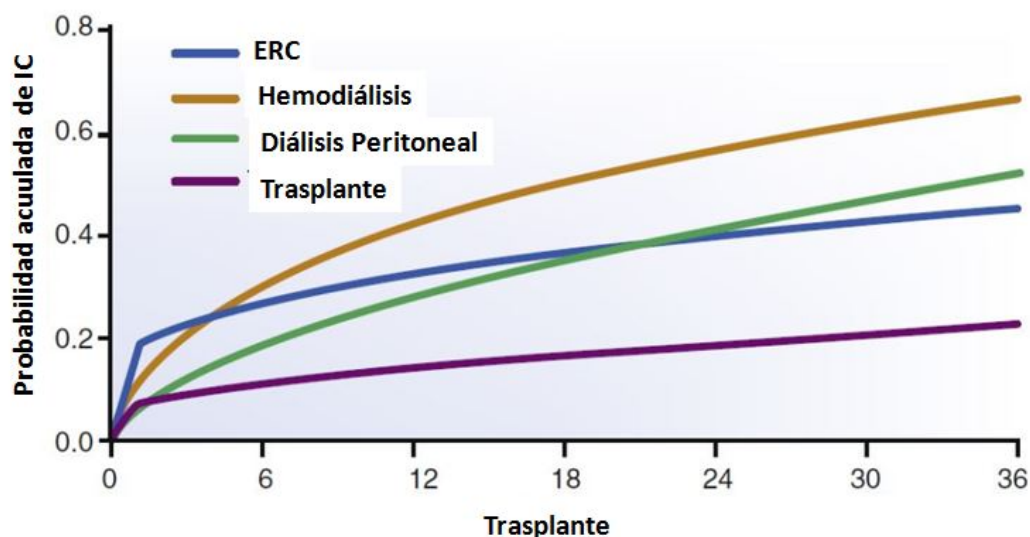
BMI, índice masa corporal; CMV, citomegalovirus; CVD, enfermedad cardiovascular; HF, insuficiencia cardíaca; KTx, Trasplante renal; MI, infarto miocárdico; NA, no aplicable.

Tabla 2.

Tabla S1: Evidencias disponibles sobre la incidencia e eventos de insuficiencia cardiaca postrasplante				
Referencias	Diseño y Participantes	Identificación de IC	IC: Incidencia y seguimiento	Eventos post IC*
<i>Rigatto et al, 2002S1</i>	• Retrospectivo longitudinal	• Síntomas y signos de IC en el registro clínico	• IC de novo despues del 1º año postTx: 1,26/100 PY	
	• 473 KTx receptores Centro Canadiense		• Mediana de seguimiento 7 años	
	Sin CVD durante 1º año postTx			
<i>Abbott et al, 2002S2</i>	• Retrospectivo • 33,479 Medicare-KTx receptores (1994-1997)	• Primer diagnóstico hospitalario al alta** Medicare registro	• Primera hospitalización por IC despues del KTx: 1.33/100 PY • 3 años seguimiento	• Tasa de incidencia de IC > 3 veces la población general • Aumento mortalidad por IC. (HR 3.69; 95% CI 2.23-6.10)
<i>Abbott et al, 2003S3</i>	• Retrospectivo	• Primer diagnóstico hospitalario al alta**	• Primera hospitalización por IC despues del KTx: 1.42/100 PY	
	• 29,597 Medicare-KTx receptores (1996-2000), vivos con KTx	Medicare registro	Seguimiento del 1º-3º año post KTx	
<i>Lentine et al, 2005S4</i>	• Retrospectivo • 27,011 Medicare-asegurados US KTx receptores (1995-2001) sin indicación de IC preKTx	• Códigos diagnósticos facturas Medicare (hospitalizados y ambulatorios)	• IC de reciente comienzo post-KTx: 7.8, 10.2, y 18.3% a los 6 m, 1 y 3 años respectivamente (7.76/100 PY)  • 3 años seguimiento	• Aumento de mortalidad por IC (HR 2.6; 95% CI 2.4-2.9)  • Incidentes por IC asociada a fallo del injerto
<i>Lentine et al, 2008S5</i>	• Retrospectivo • 1,102 KTx receptores de KTx en 1 centro (1991-	• Diagnósticos reportados por el médico en la base de datos del centro	• IC clínicamente reportada postKTx: 10.9% at 5yr	
*Riesgos relativos reportados en análisis multivariados (HRs)				
**Diagnóstico primario es más restrictivo que cualquier diagnóstico hospitalizado, dado que IC puede complicar o ser parte de una admisión por otra causa primaria. Esto podría explicar parcialmente diferencias entre estimaciones.				
CVD, enfermedad cardiovascular; IC insuficiencia cardíaca; KTx, trasplante renal; PY, persona-año				

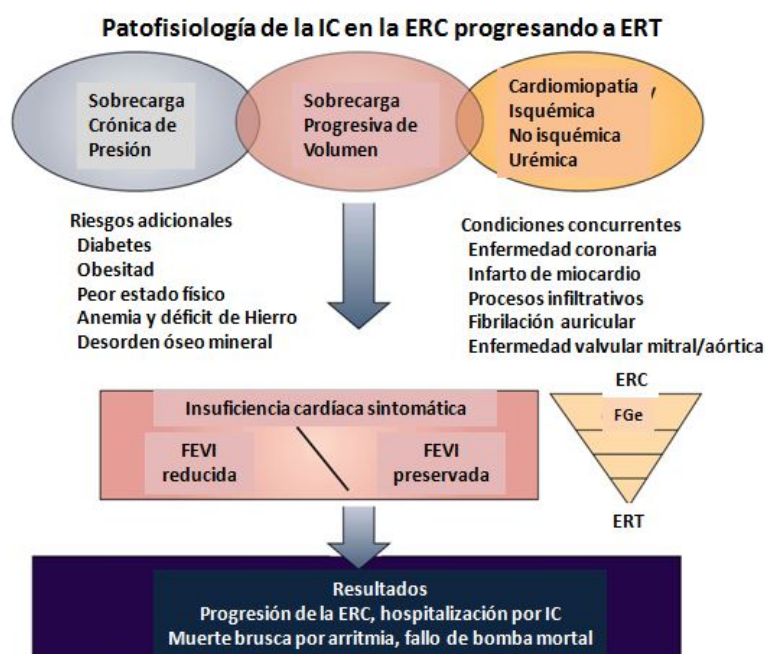
Tabla 4. Tabla 1 suplementaria

# Figuras



**Figura 1**  
 ERC: Pacientes con ERC incidencia general en Medicare (66 años o mayores) 2001-2003 combinado.  
 ERT: incidentes con ERC terminal, edad 20 años o mayores.  
 Pacientes con Insuficiencia cardíaca (IC) crónica excluidos al inicio. Probabilidad no ajustada

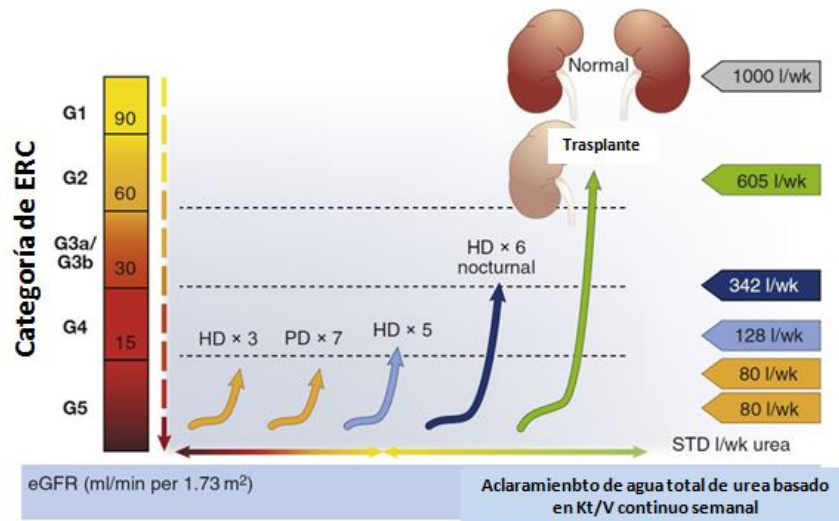
*Figura 1.*



**Figura 2:** Patofisiología de la insuficiencia cardíaca (IC) en la enfermedad renal crónica (ERC) progresando a enfermedad renal terminal (ERT). Sobrecarga de presión implica hipertensión sistémica. FGe: tasa de filtrado glomerular estimado. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

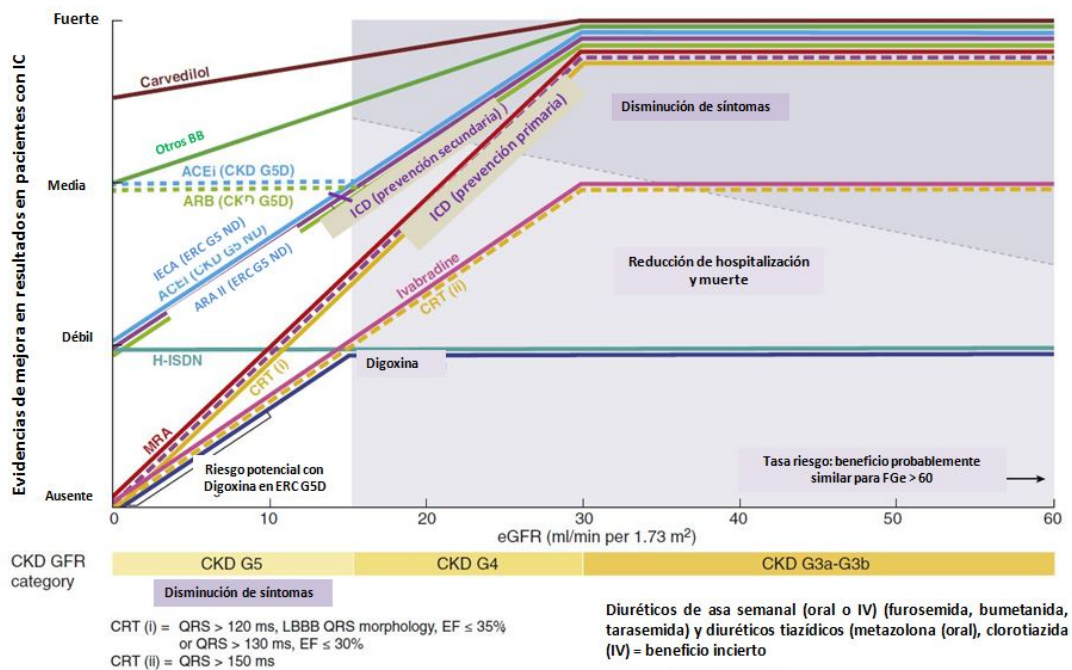
*Figura 2.*

**Aclaramiento de agua total de urea basado en Kt/V continuo semanal, de acuerdo al método de diálisis elegido**



**Figura 4:** Aclaramiento de agua total de urea de acuerdo al método de diálisis elegido, y en población normal y receptores de trasplante renal. ERC: enfermedad renal crónica. eGFR: filtrado glomerular estimado; HD: hemodiálisis. DP: diálisis peritoneal. SRD: estandarizada. Wk: semana.

*Figura 4.*



**Figura 5:** Posicionamiento del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) de acuerdo a la FE del VI y la función renal. ACEi: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARAII: antagonista del receptor de la angiotensina 2. BB: beta bloqueantes. CKD G5D: enfermedad renal crónica estadio G5 en diálisis. CKD G5 ND: enfermedad renal crónica estadio G5 no en diálisis. CRT: terapia de resincronización cardíaca. EF: Fracción de eyección. eGFR: filtrado glomerular estimado. H-ISDN: dinitrato isosorbide hidralazina. ICD: defibrilador-cardioversor implantable. LBBB: bloqueo de la rama izquierda, MRA: antagonista receptor mineralcorticoide.

*Figura 5.*

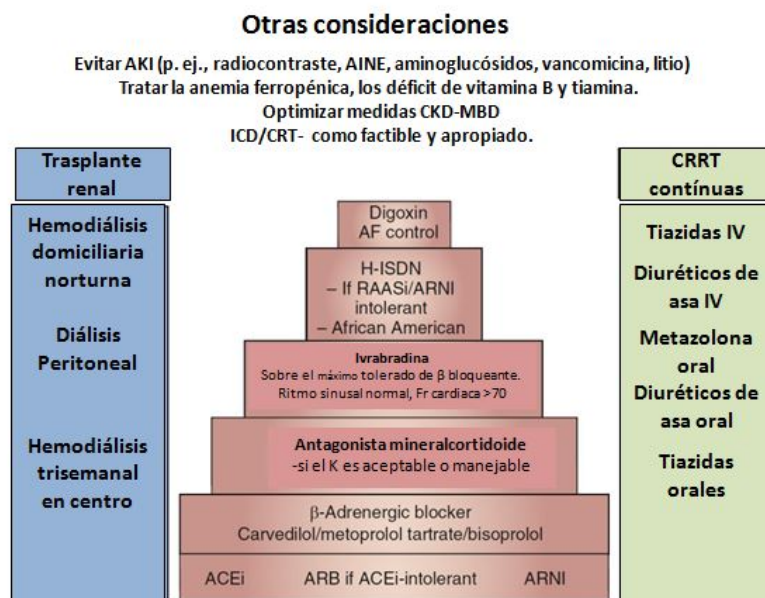


Figura 3: Farmacoterapia para la prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en la ERC progresando a ERC terminal. ACEi: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. AF: Fibrilación auricular. AKI: Insuficiencia renal aguda. ARNI: bloqueantes del receptor de la angiotensina 2. ARNI: inhibidores del receptor de la angiotensina neprililina. CKD-MBD: alteraciones del metabolismo mineral en la ERC. CRT: Tratamiento de resincronización cardíaca. CRRT: tratamiento sustitutivo renal continuado. H-ISDN: dinitrato isosorbida-hidralazina. ICD: desfibrilador-cardioversor implantable. NSAID: antiinflamatorios no esteroideos. RAASi: Inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Figura 3.

## Referencias bibliográficas

- 1 . McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. J Am Coll Cardiol. 2002;39:60; 69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2002%3B39%3A60%E2%80%9369>
- 2 . Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease; a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11: e0158765. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B11%3A++e0158765>
- 3 . McCullough PA, Bakris GL, Owen WF Jr, et al. Slowing the progression of diabetic nephropathy and its cardiovascular consequences. Am Heart J. 2004;148:243;251.
- 4 . McCullough PA, Kellum JA, Haase M, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol. 2013;182:82;98.
- 5 . Haase M, Muller C, Damman K, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol. 2013;182:99;116.
- 6 . Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol. 2013;182:117;136.
- 7 . Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, et al. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. Contrib Nephrol 2013;182:137;157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Contrib+Nephrol++2013%3B182%3A137%E2%80%93157>
- 8 . Tumlin JA, Costanzo MR, Chawla LS, et al. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality

Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:158;173.

**9 .** Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, et al. Cardiorenal syndrome type 5: clinical presentation, pathophysiology and management strategies from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:174;194.

**10 .** Di Lullo L, House A, Gorini A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev* 2015;20:259;272.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heart+Fail+Rev+2015%3B20%3A259%E2%80%93272>

**11 .** House AA. Cardiorenal syndrome: new developments in the understanding and pharmacologic management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1808;1815.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2013%3B8%3A1808%E2%80%931815>

**12 .** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129;2200.

**13 .** Ellison DH. Treatment of disorders of sodium balance in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:332;341.

**14 .** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1;150.

**15 .** Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1307;1315.

**16 .** Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113:671;678.

**17 .** Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:333;342.

**18 .** Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1606;1614.

**19 .** McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail*. 2012;5:309;314.

**20 .** United States Renal Data System. Annual Data Report 2016: Chapter 9: cardiovascular disease in patients with ESRD. Available at: [https://www.usrds.org/2016/view/v2\\_09.aspx?zoom\\_highlight%3Ddialysis%26heart%26heartfailure](https://www.usrds.org/2016/view/v2_09.aspx?zoom_highlight%3Ddialysis%26heart%26heartfailure). Accessed April 7, 2019.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+April+7%2C+2019>

**21 .** Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial*. 2012;25:35;41.

**22 .** Reddy YNV, Obokata M, Dean PG, et al. Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. *Eur Heart J*. 2017;38:1913;1923.

**23 .** Eckardt KU, Bansal N, Coresh J, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4b): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018;93:1281;1292.

- 24 .** Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, 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 Card Fail.* 2007;13:422;430.
- 25 .** Pandey A, Darden D, Berry JD. Low fitness in midlife: a novel therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction prevention. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58:87;93.
- 26 .** Vanhecke TE, Franklin BA, Soman P, et al. Influence of myocardial ischemia on outcomes in patients with systolic versus non-systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1:167;175.
- 27 .** Vanhecke TE, Kim R, Raheem SZ, et al. Myocardial ischemia in patients with diastolic dysfunction and heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12: 216;222.
- 28 .** Unger ED, Dubin RF, Deo R, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:103;112.
- 29 .** Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev.* 2014;19:421;438.
- 30 .** Colbert G, Jain N, de Lemos JA, et al. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:515;529.
- 31 .** DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:35;44.
- 32 .** Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail.* 2004;10:1;30.
- 33 .** McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12:200;210.
- 34 .** Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, et al. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1246;1252.
- 35 .** Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, et al. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. *Heart.* 2006;92: 695;696.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2006%3B92%3A+695%E2%80%93696>
- 36 .** McCullough PA, Roberts WC. Influence of chronic renal failure on cardiac structure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1183;1185.
- 37 .** Safley DM, Awad A, Sullivan RA, et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:117;124.
- 38 .** Aksut B, Starling R, Kapadia S. Stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction: the role of revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:777;783.
- 39 .** Upadhyia B, Rocco M, Lewis CE, et al. Effect of intensive blood pressure treatment on heart failure events in the systolic blood pressure reduction intervention trial. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003613.
- 40 .** Rahman M, Ford CE, Cutler JA, et al. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:989;1002.
- 41 .** Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861;869.

- 42** . He J, Shlipak M, Anderson A, et al. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6. pii: e005336. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005336>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=005336>
- 43** . Verma S, Juni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet*. 2019;393:3;5.
- 44** . Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31;39.
- 45** . Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373: 2117;2128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B373%3A+2117%E2%80%932128>
- 46** . Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;137:119;129.
- 47** . Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644;657.
- 48** . Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347;357.
- 49** . Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41:356;363.
- 50** . Cleland JG, Pellicori P, Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10:511;523.
- 51** . Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27: 2338;2345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2006%3B27%3A+2338%E2%80%932345>
- 52** . Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383;1392.
- 53** . Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380: 1387;1395. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B380%3A+1387%E2%80%931395>
- 54** . Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359: 2456;2467. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2008%3B359%3A+2456%E2%80%932467>
- 55** . Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777; 781. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2003%3B362%3A+777%E2%80%93781>
- 56** . Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail*. 2009;15:310;318.
- 57** . CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBISII): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9;13.

- 58** . Cice G, Ferrara L, Di Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1438-1444.
- 59** . McDevitt DG. Comparison of pharmacokinetic properties of betaadrenoceptor blocking drugs. *Eur Heart J*. 1987;8(Suppl M):9-14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1987%3B8%28Suppl+M%29%3A9%E2%80%9314>
- 60** . Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:672-681.
- 61** . Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, et al. b-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26: 987-996.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B26%3A+987%E2%80%93996>
- 62** . Edner M, Benson L, Dahlstrom U, et al. Association between reninangiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:2318-2326.
- 63** . Damman K, Perez AC, Anand IS, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1106-1113.
- 64** . Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail*. 2017;10. pii: e003588. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588>.
- 65** . Damman K, Solomon SD, Pfeffer MA, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1508-1517.
- 66** . Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation*. 2004;110:3667-3673.
- 67** . Damman K, Tang WH, Felker GM, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63: 853-871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B63%3A+853%E2%80%93871>
- 68** . Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:510-517.
- 69** . Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensinaldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(11 suppl): S212-S220.
- 70** . Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, et al. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1557-1563.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1993%3B22%3A1557%E2%80%931563>
- 71** . Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2011%3B364%3A797%E2%80%93805>
- 72** . Mentz RJ, Hasselblad V, DeVore AD, et al. Torsemide versus furosemide in patients with acute heart failure (from the ASCEND-HF Trial). *Am J Cardiol*. 2016;117:404-411.

- 73** . Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:859;867.
- 74** . Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1585;1593.
- 75** . Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709;717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1999%3B341%3A+709%E2%80%93717>
- 76** . Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2082;2089.
- 77** . Quach K, Ltvyn L, Baigent C, et al. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:591; 598. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B68%3A591%E2%80%93598>
- 78** . Tseng WC, Liu JS, Hung SC, et al. Effect of spironolactone on the risks of mortality and hospitalization for heart failure in pre-dialysis advanced chronic kidney disease: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;238:72;78.
- 79** . Filippatos G, Anker SD, Bohm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37:2105;2114.
- 80** . Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Time to retrieve the best benefits from renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibition in heart failure patients with reduced ejection fraction: lessons from randomized controlled trials and registries. *Int J Cardiol*. 2014;177:731;733.
- 81** . Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1057;1065. **82** . Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2223;2233.
- 83** . Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int*. 2016;89:546;554. **84** . Brisco MA, Kimmel SE, Coca SG, et al. Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail*. 2014;7:68;75.
- 85** . Bansal N, Hailpern SM, Katz R, et al. Outcomes associated with left ventricular assist devices among recipients with and without end-stage renal disease. *JAMA Intern Med*. 2018;178:204;209.
- 86** . Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361: 2019;2032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B361%3A+2019%E2%80%932032>
- 87** . Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361: 2436;2448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B361%3A+2436%E2%80%932448>
- 88** . Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657;668.

- 89** . Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:329;339.
- 90** . Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125;133.
- 91** . Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89:28;39. KDIGO executive conclusions AA House et al.: HF in kidney disease: a KDIGO conference report
- 92** . Kerkela R, Karsikas S, Szabo Z, et al. Activation of hypoxia response in endothelial cells contributes to ischemic cardioprotection. *Mol Cell Biol*. 2013;33:3321;3329.
- 93** . EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Rotter-Correa R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482;2494.
- 94** . Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2003;64: 2222;2228.
- 95** . McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, et al. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5S1):S5;S14.
- 96** . Morfin JA, Fluck RJ, Weinhandl ED, et al. Intensive hemodialysis and treatment complications and tolerability. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5S1): S43;S50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B68%285S1%29%3A+S43%E2%80%93S50>
- 97** . Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1925;1931.
- 98** . Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, et al. Randomized controlled trial of individualized dialysate cooling for cardiac protection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1408;1417.
- 99** . Wu C, Evans I, Joseph R, et al. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3437;3444.
- 100** . Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, et al. Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96: 1089;1096.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B96%3A+1089%E2%80%931096>
- 101** . Siedlecki A, Foushee M, Curtis JJ, et al. The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation*. 2007;84:1610;1617.
- 102** . Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:720;733.
- 103** . Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation*. 2008;86:303;312.
- 104** . Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1084;1090.
- 105** . Abbott KC, Hypolite IO, Hsieh P, et al. Hospitalized congestive heart failure after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*. 2002;12:115;122.
- 106** . Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1145;1172.
- 107** . Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1135;1143.

- 108** . Filippatos GS, Desai RV, Ahmed MI, et al. Hypoalbuminaemia and incident heart failure in older adults. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1078; 1086.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B13%3A1078%E2%80%931086>
- 109** . Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, et al. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2358;2365.
- 110** . Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126:617;663.
- 111** . Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, et al. ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:133;142.
- 112** . Lentine KL, Villines TC, Axelrod D, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in kidney transplant candidates and recipients: concepts and controversies. *Transplantation*. 2017;101:166;181.
- 113** . Katz SD, Parikh CR. Reverse left ventricular remodeling after kidney transplantation: unraveling the complex autointoxication of uremia. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1788;1790.
- 114** . Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1051;1060.
- 115** . Hawwa N, Shrestha K, Hammadah M, et al. Reverse remodeling and prognosis following kidney transplantation in contemporary patients with cardiac dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1779;1787.
- 116** . Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation*. 1995;60:908;914.
- 117** . Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1807;1811.
- 118** . Lai KN, Barnden L, Mathew TH. Effect of renal transplantation on left ventricular function in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1982;18:74;78.
- 119** . Fleming SJ, Caplin JL, Banim SO, et al. Improved cardiac function after renal transplantation. *Postgrad Med J*. 1985;61:525;528.
- 120** . Van Den Broek JH, Boxall JA, Thomson NM. Improved left ventricular function after renal transplantation. *Med J Aust*. 1991;154:279;280.
- 121** . Abouna GM, Kumar MS, Silva OS, et al. Reversal of myocardial dysfunction following renal transplantation. *Transplant Proc*. 1993;25: 1034;1035.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1993%3B25%3A1034%E2%80%931035>
- 122** . Sahagun-Sanchez G, Espinola-Zavaleta N, Lafragua-Contreras M, et al. The effect of kidney transplant on cardiac function: an echocardiographic perspective. *Echocardiography*. 2001;18:457;462.
- 123** . Melchor JL, Espinoza R, Gracida C. Kidney transplantation in patients with ventricular ejection fraction less than 50 percent: features and posttransplant outcome. *Transplant Proc*. 2002;34:2539;2540.
- 124** . Oppert M, Schneider U, Bocksch W, et al. Improvement of left ventricular function and arterial blood pressure 1 year after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34:2251;2252.
- 125** . Dudziak M, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 30-month study on left ventricular morphology, systolic and diastolic functions. *Transplant Proc*. 2005;37: 1039;1043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2005%3B37%3A1039%E2%80%931043>

**126** . Vaidya OU, House JA, Coggins TR, et al. Effect of renal transplantation for chronic renal disease on left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2012;110:254;257.

**127** . Burt RK, Gupta-Burt S, Suki WN, et al. Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Ann Intern Med*. 1989;111:635; 640.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1989%3B111%3A635%E2%80%93640>

**128** . Schaffer JM, Chiu P, Singh SK, et al. Heart and combined heartkidney transplantation in patients with concomitant renal insufficiency and end-stage heart failure. *Am J Transplant*. 2014;14: 384;396.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B14%3A+384%E2%80%93396>

**129** . Kilic A, Grimm JC, Whitman GJ, et al. The survival benefit of simultaneous heart-kidney transplantation extends beyond dialysis-dependent patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99: 1321;1327.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B99%3A+1321%E2%80%931327>

**130** . Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2008;51: S1;S320.