



Anemia e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada en pacientes adultos con síndrome cardiorrenal: un estudio de corte transversal

Anemia e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em pacientes adultos com síndrome cardiorrenal: estudo transversal

Anemia e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em pacientes adultos com síndrome cardiorrenal: estudo transversal



María Teresa Politi¹, Gustavo Javier Daquarti², Damián Néstor Spagnuolo³, Raúl Ferreyra⁴, Mirta Diez⁵, Guillermo Bortman⁶.

DATOS DE AUTORES

1. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Médicas. Sanatorio de la Trinidad Mitre, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4158-9080>. Correo de contacto: mpoliti@fmed.uba.ar
2. ÚMA Health. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; Buenos Aires, Argentina
3. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Médicas; Buenos Aires, Argentina
4. Sanatorio de la Trinidad Mitre. Gerente Medico Galeno S.A; Buenos Aires, Argentina.
5. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Servicio de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaca; Buenos Aires, Argentina
6. Sanatorio de la Trinidad Mitre. Servicio de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco; Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 2024-02-21 Aceptado: 2024-12-16

 DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v82.n1.44359>

 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Anemia e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada en pacientes adultos con síndrome cardiorrenal: un estudio de corte transversal

CONCEPTOS CLAVE:

Qué se sabe sobre el tema.

La insuficiencia cardíaca tiene una prevalencia de aproximadamente 1-2% de la población adulta a nivel mundial, encontrándose en aumento particularmente en países en vías de desarrollo. La anemia y la disminución de la función renal han sido ampliamente demostrados como predictores de la mortalidad global a corto y mediano plazo en pacientes ambulatorios o internados con insuficiencia cardíaca. Los pacientes internados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada tienen mayor prevalencia de anemia que aquellos internados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Sin embargo, se desconoce si esta relación se mantiene en pacientes con enfermedad renal crónica, conformando el síndrome cardiorrenal tipo IV.

Qué aporta este trabajo.

De acuerdo a este análisis, los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, en comparación con aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, presentan una menor concentración de hemoglobina ajustada al estatus tabáquico y a la altura de residencia sobre el nivel del mar, aún luego de incluir en el análisis el uso de suplementos de hierro, el deterioro moderado a grave del filtrado glomerular, el sexo y la edad. Luego de incluir a las mismas covariables en el análisis, estos pacientes no presentan una mayor prevalencia de anemia, pero sí de anemia moderada a grave, en comparación con aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Divulgación

El siguiente trabajo analiza la diferencia en la concentración de hemoglobina y en la prevalencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica internados con insuficiencia cardíaca con la capacidad contráctil del corazón conservada en comparación con aquellos con la capacidad contráctil del corazón reducida. De acuerdo a este análisis, los pacientes con la capacidad contráctil del corazón conservada presentan una menor concentración de hemoglobina y una mayor prevalencia de anemia moderada a grave, si bien no presentan una mayor prevalencia de anemia, en comparación con aquellos con la capacidad contráctil del corazón reducida. Posiblemente, la presencia de anemia podría estar relacionada con la desestabilización de los pacientes con la capacidad contráctil del corazón conservada, lo cual conduce a su internación.



Anemia e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada en pacientes adultos con síndrome cardiorrenal: un estudio de corte transversal

Resumen

Palabras clave:

síndrome cardiorrenal; insuficiencia cardíaca diastólica; anemia; enfermedad renal crónica.

Introducción: Los pacientes internados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc) tienen mayor prevalencia de anemia que aquellos internados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr). Sin embargo, se desconoce si esta relación se mantiene en pacientes con enfermedad renal crónica, conformando el síndrome cardiorrenal tipo IV. **Métodos:** Estudio de corte trasversal, multicéntrico, de pacientes con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca. El desenlace primario fue la diferencia en la concentración de hemoglobina. El desenlace secundario fue la diferencia en la prevalencia de anemia. **Resultados:** Se enrolaron 229 pacientes. La concentración de hemoglobina fue menor en pacientes con IC-FEc en relación a los pacientes con IC-FEr ($11,1 \pm 1,8$ g/dl vs $12,3 \pm 2,0$ g/dl; $p < 0,0001$). Presentar IC-FEc estaba asociado a una menor concentración de hemoglobina ($\beta_1 = -0,90$ g/dl; $p = 0,001$), luego de incluir el uso de suplementos de hierro, el deterioro moderado a grave del filtrado glomerular, el sexo y la edad. La prevalencia de anemia fue mayor en pacientes con IC-FEc en relación a aquellos con IC-FEr (72,3% vs 59,8%; $p = 0,0462$). Pertener al grupo de IC-FEc no se asoció con anemia ($OR = 1,77$; $p = 0,078$), luego de incluir las mismas covariables. Exploratoriamente, pertenecer al grupo de IC-FEc se asoció con anemia moderada a grave, luego de incluir las mismas covariables. **Conclusión:** En pacientes con síndrome cardiorrenal tipo IV la concentración de hemoglobina es menor en pacientes internados con IC-FEc, posiblemente jugando un rol en la desestabilización de estos pacientes.



Anemia e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em pacientes adultos com síndrome cardiorrenal: estudo transversal.

Abstract

Keywords:

cardio-renal syndrome; heart failure, diastolic; anemia; renal insufficiency, chronic.

Introduction: Patients hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) have a higher prevalence of anemia than those hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). However, it is unknown if this relationship is maintained in patients with chronic kidney disease, forming cardiorenal syndrome type IV. **Methods:** Cross-sectional, multicenter study of patients with chronic kidney disease hospitalized for heart failure. The primary outcome was the difference in hemoglobin concentration. The secondary outcome was the difference in the prevalence of anemia. **Results:** 229 patients were enrolled. Hemoglobin concentration was lower in patients with HFpEF compared to patients with HFrEF (11.1 ± 1.8 g/dl vs 12.3 ± 2.0 g/dl; $p < 0.0001$). Presenting HFpEF was associated with a lower hemoglobin concentration ($\beta_1 = -0.90$ g/dl; $p = 0.001$), after including the use of iron supplements, moderate to severe deterioration of glomerular filtration rate, sex and age. The prevalence of anemia was higher in patients with HFpEF compared to those with HFrEF (72.3% vs 59.8%; $p = 0.0462$). Belonging to the HFpEF group was not associated with anemia ($OR = 1.77$; $p = 0.078$), after including the same covariates. Exploratory, belonging to the HFpEF group was associated with moderate to severe anemia, after including the same covariates. **Conclusion:** In patients with type IV cardiorenal syndrome, hemoglobin concentration is lower in patients hospitalized with HFpEF, possibly playing a role in the destabilization of these patients.



Anemia e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em pacientes adultos com síndrome cardiorrenal: estudo transversal

Resumo

Palavras-chave:

síndrome cardiorrenal; insuficiência cardíaca diastólica; anemia; insuficiência renal crônica.

Introdução: Pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) apresentam maior prevalência de anemia do que aqueles hospitalizados por insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Entretanto, não se sabe se essa relação se mantém em pacientes com doença renal crônica, formando a síndrome cardiorrenal tipo IV. **Métodos:** Estudo transversal e multicêntrico de pacientes com doença renal crônica internados por insuficiência cardíaca. O desfecho primário foi a diferença na concentração de hemoglobina. O desfecho secundário foi a diferença na prevalência de anemia. **Resultados:** 229 pacientes foram incluídos. A concentração de hemoglobina foi menor em pacientes com ICFEp em comparação com pacientes com ICFEr ($11,1 \pm 1,8$ g/dl vs $12,3 \pm 2,0$ g/dl; $p < 0,0001$). Presentar IC-FEc estava associado a una menor concentración de hemoglobina ($\beta_1 = -0,90$ g/dl; $p = 0,001$), luego de incluir el uso de suplementos de hierro, el deterioro moderado a grave del filtrado glomerular, el sexo y idade. A prevalência de anemia foi maior em pacientes com ICFEp em comparação com aqueles com ICFEr (72,3% vs 59,8%; $p = 0,0462$). Pertencer ao grupo ICFEP não se associou à anemia ($OR = 1,77$; $p = 0,078$), após inclusão das mesmas covariáveis. Exploratório, pertencer ao grupo ICFEP foi associado à anemia moderada a grave, após inclusão das mesmas covariáveis. **Conclusão:** Em pacientes com síndrome cardiorrenal tipo IV, a concentração de hemoglobina é menor em pacientes hospitalizados com ICFEP, possivelmente desempenhando um papel na desestabilização desses pacientes.



Introducción

La **insuficiencia cardíaca** tiene una prevalencia de 1-2% de la población adulta mundial, encontrándose en aumento particularmente en países en vías de desarrollo⁽¹⁾. Puede ser clasificada según la **fracción de eyección** del ventrículo izquierdo (FE), en **insuficiencia cardíaca con FE reducida (IC-FEr)** si se constata una $FE \leq 50\%$ o, de lo contrario, en **insuficiencia cardíaca con FE conservada (IC-FEc)**, si bien este valor umbral varía ampliamente en la literatura⁽²⁻⁵⁾.

La **IC-FEc** no ha sido estudiada tan extensamente como la IC-FEr. Si bien la información es aún limitada, ésta sugiere que las características **demográficas y epidemiológicas**, así como la **fisiopatogenia** y las **comorbilidades** asociadas a la IC-FEc son diferentes a las de la IC-FEr. Si bien hay varios subtipos de IC-FEc, con numerosos mecanismos fisiopatológicos propuestos, el principal mecanismo subyacente consiste en una **función diastólica disminuida**⁽⁶⁻⁸⁾.

La **anemia** y la **disminución de la función renal** han sido ampliamente demostrados como **predictores de la mortalidad global** en pacientes con insuficiencia cardíaca, teniendo aún más relevancia como predictores cuando ambos factores se encuentran presentes⁽⁹⁾. En los últimos años, muchas interacciones importantes entre enfermedad **cardíaca y renal** se han jerarquizado en la comunidad médica, encuadrándose bajo la denominación de **“síndrome cardiorrenal”**⁽¹⁰⁾. Desde un punto de vista fisiopatológico, estos pacientes son

extremadamente complejos, dado que el síndrome cardiorrenal podría reflejar ya la presencia de **factores de riesgo en común** para ambas condiciones (*e.g.*, hipertensión, ateroesclerosis o diabetes) o **alteraciones hemodinámicas** (*i.e.*, isquemia y congestión) que en el marco de la insuficiencia cardíaca alteran el flujo plasmático y la función renal, conduciendo a enfermedad renal crónica⁽¹¹⁾.

La **anemia** es una condición en la que la **concentración de hemoglobina** es insuficiente para suprir las necesidades corporales fisiológicas. Se estima que **9% de la población adulta** presenta anemia, siendo el **déficit de hierro** la causa más frecuente⁽¹²⁾. Entre los pacientes con **insuficiencia cardíaca**, la anemia es una condición particularmente frecuente, siendo **más prevalente** entre individuos con **IC-FEc** que en individuos con **IC-FEr**⁽¹³⁾. Se desconoce **si esta relación se mantiene** en adultos que, además de presentar insuficiencia cardíaca, presentan **enfermedad renal crónica**.

El objetivo primario de este estudio es determinar la **diferencia** en la **concentración de hemoglobina** al ingreso hospitalario en adultos con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda, según la FE del ventrículo (*i.e.*, conservada o reducida), contextualizados clínicamente como **síndrome cardiorrenal tipo IV**. Asimismo, se busca la evaluar la **diferencia** en la **prevalencia de anemia** y en la **prevalencia de distintos grados de anemia** al ingreso hospitalario entre estos pacientes.



Materiales y Métodos

B.1. Diseño y Población del Estudio

Estudio de **corte trasversal, multicéntrico** con recolección prospectiva de datos de adultos con **enfermedad renal crónica** internados por **insuficiencia cardíaca aguda** en dos hospitales privados de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: el Sanatorio de la Trinidad Mitre y el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

B.2.2. Criterios de Inclusión

Los pacientes debían presentar **enfermedad renal crónica** y encontrarse internados por **insuficiencia cardíaca aguda** (enmarcándose clínicamente como con **síndrome cardiorrenal tipo IV**, en concordancia con el consenso de *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*⁽¹⁴⁾, definido como:

- **Enfermedad renal crónica:** Adaptado de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012*⁽¹⁵⁾ y definido como **tasa estimada de filtrado glomerular estimado (eGFR) <60 mL/min/1,73 m²** (categorías de GFR G3a-G5) (calculado **en el momento de la internación** y a partir de análisis de laboratorios realizados en un momento anterior a los **3 meses previos** a la internación) utilizando la fórmula de **clearance de creatinina 2009 CKD-EPI**⁽¹⁶⁾.
- **Insuficiencia cardíaca aguda** como diagnóstico primario de la internación, definida como:
 - ❖ **Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca aguda según criterios de Framingham**⁽¹⁷⁾ (que requieren dos criterios mayores o un criterio mayor y dos

criterios menores de insuficiencia cardíaca). Consideramos como insuficiencia cardíaca aguda tanto la **presentación de novo** como la **presentación reagudizada** de formas crónicas de insuficiencia cardíaca.

- ❖ **Un aumento de las presiones de llenado ventricular, inferido de manera indirecta y no-invasiva a partir de cualquiera de estos tres criterios:**
 - ❖ **Péptido natriurético tipo B (BNP) > 200 pg/ml**⁽¹⁸⁾.
 - ❖ **Pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) > 1200 pg/ml**⁽¹⁹⁾.
 - ❖ **Una relación entre la velocidad del flujo transmitral temprano (E) y la velocidad de alargamiento diastólico temprano (E') mayor a 11 (E/E' > 11)**⁽²⁰⁾.

B.2.3. Criterios de Exclusión

- 1) Pacientes que se **niegan a participar** o a dar su **consentimiento informado**.
- 2) Pacientes **<21 años**.
- 3) Mujeres **embarazadas**.
- 4) Pacientes con signos de **sangrado activo**.
- 5) Pacientes con **trastornos hemorrágicos** conocidos.
- 6) Pacientes con **anemia postoperatoria**.
- 7) Pacientes con **hemoglobinopatías** conocidas (por ejemplo, talasemia).
- 8) Pacientes con **trastornos proliferativos** que incluyan la serie roja (por ejemplo, policitemia vera).
- 9) Pacientes que hayan recibido una **trasfusión de glóbulos** rojos de manera ambulatoria dentro de



los 30 días previos a la internación o durante la internación en cualquier momento previo a la toma de muestra de sangre para el análisis de concentración de hemoglobina sérica.

- 10) Pacientes recibiendo **eritropoyetina**.
- 11) Pacientes en **diálisis**.
- 12) Pacientes con **trasplante renal o cardíaco**.
- 13) Pacientes con **miembros amputados**.
- 14) Pacientes **desnutridos** (índice de masa corporal <18,5).
- 15) Pacientes cuya fracción de eyeción del ventrículo izquierdo **no pueda ser evaluada** por ecocardiografía.
- 16) Pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca **durante el curso de la internación** (es decir, como **complicación intrahospitalaria** y no como motivo primario de internación).
- 17) Pacientes que hubieran **participado en el estudio en una internación previa**.

B.3. Variables de Interés

Se presentan más detalles de las variables en el **Anexo 1**.

B.3.1. Exposición:

- **Expuestos:** **IC-FEc**: determinada por un ecocardiograma durante la internación con $FE > 50\%$.
- **No-expuestos:** **IC-FER**: determinada por un ecocardiograma durante la internación con $FE \leq 50\%$.

Amerita mencionar que el grupo de pacientes **no-expuestos**, denominados en este trabajo como **IC-FER** ($FE \leq 50\%$), incluye a las categorías de **IC-FE reducida** ($FE < 40\%$) e **IC-FE levemente reducida** ($FE 40-50\%$) del consenso del año 2021 respecto a la definición y clasificación universal de

insuficiencia cardíaca de diversas sociedades internacionales⁽²⁾.

B.3.2. Desenlaces:

- **Desenlace primario:** Concentración de **hemoglobina (g/dl)** ajustada por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2011⁽¹²⁾ para estatus tabáquico y residencia a altitudes mayores a 1.000 m sobre el nivel del mar (**Anexo 2**),
- **Desenlace secundario:** **Anemia** definida por la OMS 2011⁽¹²⁾ en adultos (hemoglobina <13 g/dl en varones y <12 g/dl en mujeres no-embarazadas) (**Anexo 2**).
- **Desenlace exploratorio:** **Grado de anemia** definida por OMS 2011⁽¹²⁾ (**Anexo 2**):
 - ❖ **Anemia leve:** 11,0-12,9 g/dl en varones y 11,0-11,9 g/dl en mujeres no-embarazadas.
 - ❖ **Anemia moderada:** 8,0-10,9 g/dl en varones y en mujeres no-embarazadas.
 - ❖ **Anemia grave:** <8,0 g/dl en varones y en mujeres no-embarazadas.

B.4. Asuntos Estadísticos

Se presentan más detalles estadísticos en el **Anexo 3**.

B.4.1. Tamaño de la Muestra

Estimamos que un tamaño muestral de **224 pacientes** (112 pacientes en cada rama) sería necesario para evaluar una diferencia en la concentración de la hemoglobina de 0,75 g/dl con un desvío estándar de 2 g/dl⁽⁶⁾ con un poder del 80% y un 5% de significancia estadística (en la prueba de 2 colas).

B.4.2 Plan de Análisis de Datos

La **diferencia** en la **concentración de hemoglobina** (ajustada a la altura sobre el nivel del



mar y el estatus tabáquico) entre los pacientes con **IC-FEc** y aquellos con **IC-FEr** se valoró inicialmente mediante un **test de T** y luego mediante un **modelo de regresión lineal simple y multivariado**, incluyendo **covariables** clínicamente relevantes propuestas *a priori* (**Anexo 1**).

La **diferencia** en la **prevalencia de anemia** (definida según la OMS) entre los pacientes con **IC-FEc** y aquellos con **IC-FEr** se evaluó inicialmente mediante un **test de chi-cuadrado** y luego mediante un **modelo de regresión logística simple y multivariado**, incluyendo **covariables** clínicamente relevantes propuestas *a priori* (**Anexo 1**).

Por último, de manera **exploratoria**, la **diferencia en la prevalencia de distintos grados de anemia** entre los pacientes con **IC-FEc** y aquellos con **IC-FEr** se evaluó inicialmente mediante un **test de chi-cuadrado** y luego mediante un **modelo de**

regresión logística simple y multivariado, incluyendo **covariables** clínicamente relevantes propuestas *a priori* (**Anexo 1**).

Se consideró un nivel de significancia estadística de $\alpha = 0,05$. Todos los análisis fueron realizados a dos colas. Todos los análisis y gráficos fueron realizados utilizando STATA versión 15.

B.5. Asuntos Éticos

El estudio fue desarrollado según los principios de la Declaración de Helsinki y recibió la **aprobación del comité de ética** de cada institución. Cada participante dio su **consentimiento informado**. La confidencialidad de los datos se mantuvo mediante la **anonimización** de datos. Todos los datos se utilizaron **exclusivamente para este estudio**.

Resultados

Entre julio de 2014 y enero de 2018 fueron evaluados 347 pacientes con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda. De ellos, 118 fueron excluidos (**Figura 1**). Se incluyeron finalmente **229 pacientes**: 112 con **IC-**

FEc y 117 con **IC-FEr**. Las características **clínicas** y **semiológicas** se presentan en las **Tablas 1 y 2**, respectivamente (**Anexo 4**).

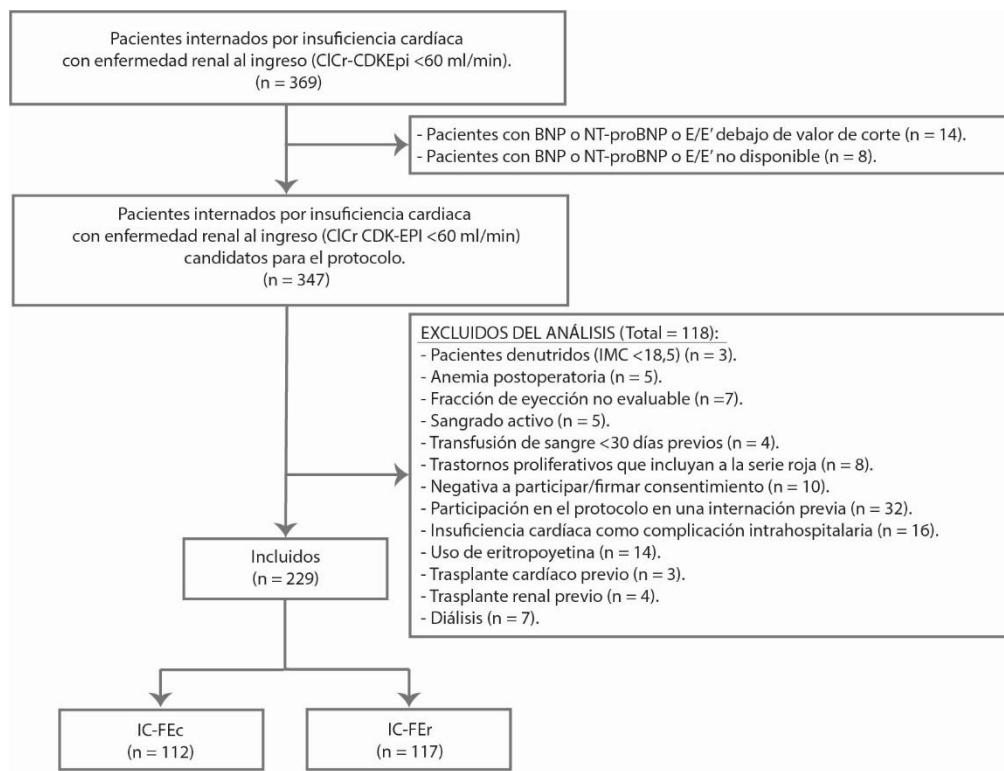


Figura N° 1. Diagrama de flujo del enrolamiento de pacientes. BNP: brain natriuretic peptide. ClCr CDK-EPI: clearance de creatinina valorado por la 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. E/E': relación entre la velocidad del flujo transmitral temprano E y la velocidad de alargamiento diastólico temprano (E') mayor. IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (FE >50%). IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FE ≤50%). IMC: índice de masa corporal. NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide.



Tabla N° 1: Características clínicas de los pacientes enrolados con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda, según la fracción de eyección valorada al ingreso hospitalario.

| | IC-FEc (n = 112) | IC-FEr (n = 117) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Edad – años [| 83,5 [78,5 - 89,0] | 81,0 [73,0 - 86,0] |
| Masculino – n(%) | 52 (46,4) | 90 (76,9) |
| Diabetes – n(%) | 23 (20,5) | 37 (31,6) |
| Hipertensión arterial – n(%) | 106 (94,6) | 108 (92,3) |
| Tabaquismo – n(%) | 5 (4,5) | 4 (3,4) |
| Hipotiroidismo – n(%) | 38 (33,9) | 24 (20,5) |
| Uso de suplementos de hierro – n(%) | 19 (17,0) | 9 (7,7) |
| Uso de antiagregantes – n(%) | 38 (33,9) | 69 (59,0) |
| Uso de anticoagulantes – n(%) | 57 (50,9) | 46 (39,3) |
| Internación previa por insuficiencia cardíaca – n(%) | 64 (57,1) | 78 (66,7) |
| Infarto agudo de miocardio previo – n(%) | 19 (17,0) | 58 (49,6) |
| Accidente cerebrovascular previo – n(%) | 8 (7,1) | 14 (12,0) |
| Miocardiopatía isquémico-necrótica – n(%) | 13 (11,6) | 70 (59,8) |
| Creatininemia > 3 meses – mg/dl [| 1,3 [1,1 - 1,6] | 1,4 [1,3 - 1,7] |
| Clearance de creatinina (CDK-EPI) > 3 meses – ml/min [| 44,0 [35,3 - 54,3] | 44,6 [36,2 - 54,4] |
| Deterioro moderado a grave del filtrado glomerular – n(%) [| 57 (48,7) | 57 (50,9) |
| Creatininemia al ingreso – mg/dl [| 1,48 [1,00 - 2,00] | 1,65 [1,24 - 2,00] |
| Clearance de creatinina (CDK-EPI) al ingreso – ml/min [| 37,3 [30,0 - 47,4] | 38,0 [31,0 - 48,0] |
| BNP – pg/ml [† | 735,0 [460,5 - 1268,5] | 1239,0 [626,0 - 2329,0] |
| NT-proBNP – pg/ml [‡ | 6135 [4347 - 11507] | 6607 [2550 - 10453] |
| E/E' [¶] | 14 [12 - 15] | 15 [13 - 17] |
| TSH – UI/ml [§ | 1,80 [1,00 - 3,50] | 2,01 [1,20 - 3,67] |

BNP: brain natriuretic peptide. **CDK-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. **E/E'**: relación entre la velocidad del flujo transmural temprano (E) y la velocidad de alargamiento diastólico temprano (E') mayor. **IC-FEc:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (FE >50%). **IC-FEr:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FE ≤50%). **NT-proBNP:** N-terminal pro-brain natriuretic peptide. **TSH:** hormona estimulante de la tiroídes.

[Variable interpretada como de distribución no-normal, expresada como mediana y rango intercuartílo. La diferencia entre grupos es valorada mediante el test de U de Mann Whitney (o prueba de suma de rangos de Wilcoxon) para dos muestras independientes no-pareadas.

Todas las demás variables son categóricas, expresadas como porcentajes. En cada caso, la diferencia entre grupos es valorada mediante un test de chi-cuadrado.

† n = 68 en grupo con IC-FEc; n = 65 en grupo con IC-FEr.

‡ n = 3 en grupo con IC-FEc; n = 8 en grupo con IC-FEr.

¶ n = 42 en grupo con IC-FEc; n = 51 en grupo con IC-FEr.

§ n = 102 en grupo con IC-FEc; n = 99 en grupo con IC-FEr.

[Según criterios del *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012. **Leve** (clase KDIGO leve a moderadamente disminuida): filtrado glomerular = 45-59 ml/min. **Moderada a grave** (clases KDIGO moderada a gravemente disminuida y gravemente disminuida) filtrado glomerular ≤ 44 ml/min.



Tabla N° 2: Criterios clínicos de la puntuación de Framingham de los pacientes enrolados con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda, según la fracción de eyección valorada durante la internación. IC-FEc

| | IC-FEc (n = 112) | IC-FER (n = 117) |
|---|---------------------|---------------------|
| Clase funcional NYHA – n(%) | | |
| I | 6 (5,4) | 2 (1,7) |
| II | 42 (37,5) | 41 (35,0) |
| III | 22 (19,6) | 32 (27,4) |
| IV | 42 (37,5) | 42 (35,9) |
| Edema agudo de pulmón – n(%) | 32 (28,6) | 21 (18,0) |
| Disnea paroxística nocturna y/u ortopnea – n(%) | 88 (78,6) | 97 (82,9) |
| Rales crepitantes – n(%) | 98 (87,5) | 106 (90,6) |
| Cardiomegalia – n(%) | 60 (53,6) | 95 (81,2) |
| Tercer ruido cardíaco – n(%) | 6 (5,4) | 36 (30,8) |
| Regurgitación hepato-yugular – n(%) | 66 (58,9) | 83 (70,9) |
| Ingurgitación yugular – n(%) | 100 (89,3) | 106 (90,6) |
| Tos nocturna – n(%) | 36 (32,1) | 39 (33,3) |
| Disnea de esfuerzo – n(%) | 106 (94,6) | 109 (93,2) |
| Frecuencia cardíaca > 120 lpm – n(%) | 17 (15,2) | 29 (24,8) |
| Derrame pleural – n(%) | 49 (43,8) | 56 (47,9) |
| Hepatomegalia – n(%) | 18 (16,1) | 39 (33,3) |
| Edema de miembros inferiores – n(%) | 70 (62,5) | 83 (70,9) |

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (FE >50%). **IC-FER:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FE ≤50%). **NYHA:** *New York Heart Association.*

Respecto al **desenlace primario**, la media de la concentración de **hemoglobina ajustada** fue **significativamente menor** en los pacientes con **IC-FEc** en relación a aquellos con IC-FER ($11,1 \pm 1,8$ g/dl vs $12,3 \pm 2,0$ g/dl; $t = 4,6129$; $p < 0,0001$). Para verificar la **robustez** de este resultado, dicho análisis se repitió utilizando la **concentración de hemoglobina medida** (es decir, sin ajustar por altura ni estatus tabáquico), arribando a una conclusión similar (**Anexo 5**). Al emplear un **modelo de regresión lineal simple** para evaluar la relación entre la concentración de la **hemoglobina ajustada** e **IC-FEc**, se encontró que presentar IC-FEc estaba asociado a una concentración de hemoglobina ajustada en promedio un **1,18 g/dl menor** en comparación con presentar IC-FER ($\beta_1 = -1,18$ g/dl;

$IC95\% -1,68$ a $-0,67$ g/dl; $p < 0,001$). En el **análisis multivariado**, dicha asociación se **mantuvo** al incluir en el modelo el uso de **suplementos de hierro**, el **deterioro moderado a grave del filtrado glomerular**, el **sexo** y la **edad** ($\beta_1 = -0,90$ g/dl; $IC95\% -1,40$ a $-0,39$ g/dl; $p = 0,001$) (**Anexo 6**).

Respecto al **desenlace secundario**, la **prevalencia de anemia** fue **significativamente mayor** en los **pacientes con IC-FEc** en relación a los pacientes con IC-FER ($72,3\%$ vs $59,8\%$; $\chi^2 = 3,98$; $p = 0,0462$) (**Tabla 3**). Al emplear un **modelo de regresión logística simple** para evaluar esta relación, pertenecer al grupo de IC-FEc se encontraba asociada a un **odds ratio (OR) de 1,75** de presentar **anemia** ($OR = 1,75$; $IC95\% 1,00$ a $3,06$; $p = 0,047$). Sin embargo, dicha asociación **no**



mantuvo su significancia estadística en el modelo de regresión logística multivariada final (OR = 1,77; IC95% 0,94 a 3,33; p = 0,078) al incluir las

mismas covariables descriptas para el modelo lineal (**Anexo 7**).

Tabla N° 3: Prevalencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda, según la fracción de eyeción, valorada al ingreso hospitalario

| | IC-FEc (n = 112) | IC-FEr (n = 117) | p |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| Anemia – n(%) | 81 (72,3) | 70 (59,8) | 0,0462 |
| Anemia leve – n(%) | 5 (4,5) | 17 (14,5) | 0,0098 |
| Anemia moderada – n(%) | 72 (64,3) | 53 (45,3) | 0,0039 |
| Anemia grave – n(%) | 4 (3,6) | 0 (0,0) | 0,0392 |

Anemia definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de la concentración de hemoglobina ajustada por altura sobre el nivel del mar y el estatus tabáquico. **IC-FEc**: insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción conservada (FE >50%). **IC-FEr**: insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción reducida (FE ≤50%).

Exploratoriamente, se valoró la **diferencia** en la **prevalencia de distintos grados de anemia** entre los pacientes con **IC-FEc** y aquellos con **IC-FEr**. En el grupo de pacientes con **IC-FEc** la prevalencia de **anemia leve** fue **menor** en relación aq aquellos con **IC-FEr**, pero la prevalencia de **anemia moderada** fue **mayor** (**Tabla 3**). Nuevamente, de manera exploratoria, se evaluó si la presencia de **anemia moderada a grave** se encontraba asociada a presentar **IC-FEc** en relación a **IC-FEr**. La **prevalencia de anemia moderada a grave** fue **significativamente mayor** en los pacientes con **IC-**

FEc en relación a los pacientes con **IC-FEr** (67,9% vs 45,3%; $\chi^2 = 11,84$; p = 0,0006). Al emplear un modelo de regresión logística simple para evaluar exploratoriamente esta relación, se encontró que la **IC-FEc** se encontraba asociada a un **odds ratio (OR) de 2,56** de presentar **anemia moderada a grave** (OR = 2,55; IC95% 1,49 a 4,37; p = 0,001). En el **análisis multivariado**, dicha asociación **se mantuvo** al incluir las mismas covariables descriptas para el modelo lineal (OR = 2,18; IC95% 1,19 a 4,00; p = 0,012) (**Anexo 8**).



Discusión y/o Conclusión

Este estudio sugiere que en pacientes con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda, enmarcados clínicamente como **síndrome cardiorrenal tipo IV**, la media de la **concentración de hemoglobina ajustada** a la altura a nivel del mar y al estatus tabáquico es **menor** en pacientes con **IC-FEc** en comparación con aquellos con **IC-FEr**, de manera independiente al uso de suplementos de hierro, al deterioro moderado a grave del filtrado glomerular, al sexo y a la edad. Si bien **no se encontró** una asociación estadísticamente significativa entre la **prevalencia de anemia** y la presencia de **IC-FEc** en comparación con **IC-FEr**, en la evaluación del desenlace exploratorio se deja entrever que la **anemia leve es menos prevalente** en paciente con **IC-FEc** en comparación con pacientes con **IC-FEr**, mientras que la **anemia moderada a grave es más prevalente** en el primer subgrupo en comparación al segundo. Este resultado concuerda con el del desenlace primario y permite hipotetizar que posiblemente una **menor concentración de hemoglobina**, presentándose en el rango de la **anemia moderada a grave**, tenga un rol en la fisiopatogenia de la presentación de insuficiencia cardíaca aguda en pacientes enfermedad renal crónica.

El **síndrome cardiorrenal** es un concepto clínico que buscar jerarquizar la naturaleza **bidireccional** de las complejas interacciones entre corazón y riñón en un espectro amplio y variado de condiciones clínicas^(10-11,14). Puntualmente, el **síndrome cardiorrenal tipo IV** es la presencia de enfermedad renal crónica que conduce a injuria, enfermedad o disfunción cardíaca, lo cual se traduce clínicamente en **insuficiencia cardíaca crónica**,

insuficiencia cardíaca aguda o síndrome coronario agudo⁽¹⁴⁾. Notoriamente, al intentar circunscribir este grupo tan diverso de pacientes en poblaciones específicas de estudios clínicos, encontramos en la literatura **diversos criterios de inclusión** para definir a pacientes con síndrome cardiorrenal tipo IV⁽²¹⁻²⁶⁾. En este estudio elegimos enmarcar clínicamente al síndrome cardiorrenal tipo IV en pacientes con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda, tal como han realizado otros autores⁽²⁴⁾, por circunscribirse directamente en **la naturaleza de la pregunta de investigación** respecto al rol de la anemia en la **IC-FEc** aguda y por su **facilidad operativa**.

Se encuentra **ampliamente reportado** que los pacientes con **IC-FEc** tienen **menores concentraciones de hemoglobina** y una **mayor prevalencia de anemia** que aquellos con **IC-FEr**, tanto en ámbitos ambulatorios como internados. Sin embargo, en estos estudios los pacientes con **IC-FEc** suelen ser **más añosos** y tener **mayor prevalencia de mujeres**, posiblemente influenciando esta distribución. Por ejemplo, en una cohorte retrospectiva multicéntrica canadiense de pacientes internados con insuficiencia cardíaca, Bhatia *et al* reportaron que en pacientes con **IC-FEc** ($FE \geq 50\%$) la **prevalencia de hemoglobina <10 g/dl** era **mayor** (21,1% vs 9,9%; $p < 0,001$) que en pacientes con **IC-FEr** ($FE < 40\%$), siendo también estos pacientes **más añosos** ($75,4 \pm 11,5$ años vs $71,8 \pm 12,0$ años) y teniendo **mayor prevalencia de mujeres** (65,7% vs 37,4%; $p < 0,001$)⁽²⁷⁾. En una cohorte retrospectiva multicéntrica europea de pacientes internados con insuficiencia cardíaca, Salah *et al* reportaron que los pacientes con **IC-FEc** ($FE \geq 50\%$) presentaban una



menor concentración de hemoglobina ($7,5 \pm 1,3$ g/dl vs $8,0 \pm 1,2$ g/dl; $p < 0,001$) que los pacientes con IC-FER (FE <50%), siendo también estos pacientes **más añosos** (78 [70-83] años vs 72 [61-79] años; $p < 0,001$) y teniendo **mayor prevalencia de mujeres** (63% vs 31%; $p < 0,001$)⁽²⁸⁾. De modo similar, en una cohorte retrospectiva multicéntrica estadounidense de veteranos ambulatorios con insuficiencia cardíaca, Ather *et al* reportaron que en aquellos con **IC-FEc** (FE $\geq 50\%$) la **prevalencia de anemia** (hemoglobina <13 g/dl en varones y <12 g/dl en mujeres) era **mayor** (33,2% vs 28,4%; $p < 0,001$) que en aquellos con IC-FER (FE <50%) siendo también estos pacientes **más añosos** ($70,7 \pm 10,1$ años vs $69,5 \pm 10,3$ años)⁽²⁹⁾.

Sin embargo, la evidencia de que dicha relación **se mantiene en pacientes con enfermedad renal crónica es limitada**. En un estudio retrospectivo diseñado para evaluar el impacto de la **enfermedad renal avanzada** (eGFR < 15 ml/min) en la mortalidad de pacientes internados por insuficiencia cardíaca, a partir de un registro nacional estadounidense de pacientes internados, Lemor *et al* reportaron que los pacientes con **insuficiencia cardíaca diastólica** tenían una **mayor** prevalencia de **anemia** que aquellos con insuficiencia cardíaca sistólica, tanto con (66,8% vs 60,4%; $p < 0,001$) como sin enfermedad renal avanzada (34,2% vs 24,7%; $p < 0,001$)⁽³⁰⁾. Sin embargo, al tratarse de un **registro**, tanto la anemia como el tipo de insuficiencia cardíaca fueron definidos por reporte en la historia clínica, ya que la base de datos no contaba con información acerca de la FE de los pacientes.

Nuestro estudio presenta como principal aporte un **diseño específico dirigido** a evaluar la diferencia en la **concentración de hemoglobina** y en la **prevalencia de anemia** en pacientes internados por insuficiencia cardíaca con IC-FEc en comparación con IC-FER, con una **recolección prospectiva** de

datos, con **criterios de inclusión y exclusión pertinentes** para evaluar esta hipótesis primaria, y con la recolección de **covariables clínicamente relevantes** que permiten realizar análisis multivariados rigurosos. A partir de los resultados de este estudio, es posible hipotetizar que la **mayor prevalencia** de **anemia moderada a grave** en pacientes internados con **IC-FEc**, en comparación con IC-FER, podría formar parte de los **factores hemodinámicos desestabilizantes** que descompensan clínicamente a estos pacientes, motivando su internación.

Si bien consideramos que este estudio realiza contribuciones valiosas, es importante mencionar sus **limitaciones**. En primer lugar, la dificultad para establecer un contexto clínico válido para representar al **síndrome cardiorrenal tipo IV**. En este estudio se eligieron a pacientes con enfermedad renal crónica internados por insuficiencia cardíaca aguda, habiendo otros escenarios clínicos compatibles con este síndrome (por ejemplo, pacientes ambulatorios con enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca crónica) y habiendo dificultad para establecer con rigurosidad si realmente la enfermedad renal crónica fue el evento primario y la enfermedad cardíaca el evento secundario, tal como se plantea teóricamente. En segundo lugar, **otras covariables** que podrían ejercer una influencia sobre la concentración de hemoglobina son la clase social, el uso de drogas, la presencia de infecciones crónicas y algunos déficits vitamínicos. Por motivos de factibilidad y costos, estas variables **no fueron recolectadas**, quedando por consiguiente excluidas de los modelos. En tercer lugar, y por último, la disponibilidad de datos acerca de los **índices hematimétricos y del perfil férrico** de los pacientes enrolados podría haber aportado información adicional acerca de los mecanismos subyacentes a la asociación entre anemia e



insuficiencia cardíaca. Nuevamente, por motivos de factibilidad y de costos, estas variables **no fueron recolectadas**.

Como conclusión, este estudio sugiere que en pacientes con **síndrome cardiorrenal tipo IV** la **concentración de hemoglobina es menor** en

pacientes internados con **IC-FEc** en comparación con aquellos con IC-FEr, de manera independiente al uso de suplementos de hierro, al deterioro moderado a grave del filtrado glomerular, al sexo y a la edad, posiblemente jugando un rol en los **mecanismos desestabilizantes** que conducen a la hospitalización de estos pacientes.

Bibliografía

1. Yan T, Zhu S, Yin X, Xie C, Xue J, Zhu M, Weng F, Zhu S, Xiang B, Zhou X, Liu G, Ming Y, Zhu K, Wang C, Guo C. Burden, Trends, and Inequalities of Heart Failure Globally, 1990 to 2019: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease 2019 Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 21;12(6):e027852. doi: 10.1161/JAHA.122.027852.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferović P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):352-380. doi: 10.1002/ejhf.2115.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibeland A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
4. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 2):1-80.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A



- Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2023 Apr 18;81(15):1551. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.002.
6. Sanderson JE, Gibson DG, Brown DJ, Goodwin JF. Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. An angiographic study. *Br Heart J.* 1977 Jun;39(6):661-70. doi: 10.1136/heart.39.6.661.
7. Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, Bleifeld W. Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. *Am J Cardiol.* 1980 Jan;45(1):15-23. doi: 10.1016/0002-9149(80)90214-3.
8. Hess OM, Grimm J, Krayenbuehl HP. Diastolic simple elastic and viscoelastic properties of the left ventricle in man. *Circulation.* 1979 Jun;59(6):1178-87. doi: 10.1161/01.cir.59.6.1178.
9. Locatelli F, Del Vecchio L, Minutolo R, De Nicola L. Anemia: A Connection Between Heart Failure and Kidney Failure. *Cardiol Clin.* 2021 Aug;39(3):319-333. doi: 10.1016/j.ccl.2021.04.003.
10. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008 May;34(5):957-62. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.
11. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Apr 16;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
12. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/85839>
13. Saheb Sharif-Askari N, Sulaiman SA, Saheb Sharif-Askari F, Al Sayed Hussain A, Tabatabai S, Al-Mulla AA. Hospitalized heart failure patients with preserved vs. reduced ejection fraction in Dubai, United Arab Emirates: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2014 Apr;16(4):454-60. doi: 10.1002/ejhf.51
14. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010 Mar;31(6):703-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507.
15. International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2013 Jan 3(1): 1-150.
16. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):622-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
17. Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch RC, Fabsitz RR. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease Survey. Methods and preliminary results. *Am J Epidemiol.* 1974 Dec;100(6):425-36. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112054
18. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG,



- Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41(3):571-9. doi: 10.1053/ajkd.2003.50118.
19. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):91-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051.
20. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschope C. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007 Aug 7;116(6):637-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661983.
21. Zhou Y, Wang X, Yuan H, Wu L, Zhang B, Chen X, Zhang Y. Impact of recombinant human brain natriuretic peptide on emergency dialysis and prognosis in end-stage renal disease patients with type 4 cardiorenal syndrome. *Sci Rep.* 2023 Nov 25;13(1):20752. doi: 10.1038/s41598-023-48125-1.
22. Wen Y, Xu Y, Tian H, Jiang S, Jiang G, Li P. Cardiovascular Protective Effects of Oral Hypoxia Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat in the Treatment of Type 4 Cardiorenal-Anemia Syndrome: Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Front Med (Lausanne).* 2022 Apr 4;9:783387. doi: 10.3389/fmed.2022.783387.
23. Park S, Cho GY, Kim SG, Hwang YI, Kang HR, Jang SH, Kim DG, Song YR, Bae YA, Jung KS. Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardio-renal syndrome type 4 in intensive care unit patients. *Crit Care.* 2009;13(3):R70. doi: 10.1186/cc7878.
24. Suresh H, Moger V, Swamy M. Cardiorenal syndrome type 4: A study of cardiovascular diseases in chronic kidney disease. *Indian Heart J.* 2017 Jan-Feb;69(1):11-16. doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.006.
25. Lai S, Ciccarello M, Dimko M, Galani A, Lucci S, Cianci R, Mariotti A. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardiorenal Ultrasound Parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):654-662. doi: 10.1159/000447934.
26. Liu Y, Liu Y, Liu X, Chen J, Zhang K, Huang F, Wang JF, Tang W, Huang H. Apocynin Attenuates Cardiac Injury in Type 4 Cardiorenal Syndrome via Suppressing Cardiac Fibroblast Growth Factor-2 With Oxidative Stress Inhibition. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jun 24;4(7):e001598. doi: 10.1161/JAHA.114.001598.
27. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006 Jul 20;355(3):260-9. doi: 10.1056/NEJMoa051530.
28. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Tijssen JGP, Kok WE. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart.* 2019 Aug;105(15):1182-1189. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314173.
29. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 13;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
30. Lemor A, Hernandez GA, Lee S, Patel N, Blumer V, Badiye A, Alfonso C, Fonarow GC, Lindenfeld J, Chaparro S. Impact of end stage renal disease on in-



hospital outcomes of patients with systolic and diastolic heart failure (insights from the Nationwide Inpatient Sample 2010 to 2014). *Int J Cardiol.* 2018

Sep 1;266:174-179.

10.1016/j.ijcard.2018.02.117.

doi:

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.