

https://doi.org/10.24245/mim.v42iSupl_1.10930

Síndrome cardiorenal tipo 5

Daniela Cabrera Palos,¹ Ricardo Cabrera Jardines²

ANTECEDENTES

De acuerdo con la clasificación de la ADQI (*Acute Disease Quality Initiative*) la definición de síndrome cardiorenal tipo 5 es: disfunción o daño cardíaco y renal que ocurren en paralelo, debidos a una enfermedad sistémica aguda o crónica. La sepsis es su ejemplo paradigmático. Estos fenotipos diferencian los subtipos cardiocéntricos (síndrome cardiorenal 1-2) y nefrocéntricos (síndrome cardiorenal 3-4) de las causas sistémicas primarias y su manifestación simultánea.¹

Las tendencias demográficas en Estados Unidos muestran variaciones por raza. Los hispanos-latinos tienen menor mortalidad relacionada con el síndrome cardiorenal, similar o ligeramente menor que los blancos no hispanos; además, con claras desventajas en población negra no hispana. La tasa ajustada por edad en hispanos-latinos es de alrededor de 3.03 por 100,000, similar a la de blancos no hispanos (2.81), y claramente menor que en negros no hispanos (7.01).²

Objetivos y guía de preguntas

Para sintetizar la revisión actualizada del síndrome cardiorenal tipo 5 se formularon preguntas temáticas y se seleccionaron las fuentes relevantes para el documento tratando de cartografiar los siguientes factores conceptuales y prácticos.³

- ¿Cómo se define el síndrome cardiorenal tipo 5?
- ¿Cuáles es el mapa conceptual de mecanismos fisiopatológicos dominantes en sepsis que explican la lesión cardiorenal sincrónica?

¹ Internista, inmunóloga.

² Internista.

Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0007-4782-2465>

<https://orcid.org/0009-0009-9927-3327>

Recibido: diciembre 2025

Aceptado: enero 2026

Correspondencia

Daniela Cabrera Palos
danielacp@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Cabrera-Palos D, Cabrera-Jardines R. Síndrome cardiorenal tipo 5. Med Int Mex 2026; 42 (Supl 1): e10930.

- ¿Qué perfiles clínicos permiten la identificación temprana?
- ¿Qué biomarcadores permiten su estratificación?
- ¿Qué recomiendan las guías (SSC 2021 y actualizaciones) en el contexto cardiorrenal?
- ¿Qué aportan la analítica avanzada y la inteligencia artificial para la detección y pronóstico de pacientes con síndrome cardiorrenal tipo 5?
- ¿Cómo la amiloidosis ejemplifica el síndrome cardiorrenal tipo 5 crónico o quizá síndrome cardiorrenal-6?

Definición

El síndrome cardiorrenal tipo 5 se define por su agresión sistémica aguda: sepsis como causa predominante, microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, exposición a toxinas por arsénico, o fármacos, que lesionan simultáneamente al corazón y al riñón. La American Heart Association (2019) respalda este espectro y destaca el papel integrado de hemodinámica, neurohormonal e inflamación.⁴⁻⁷

Otros autores aluden a un “tipo 6” secundario crónico, propuesto en enfermedades sistémicas persistentes (diabetes, hipertensión arterial, obesidad, amiloidosis, cirrosis, lupus sistémico) que conducen, por vías comunes, a insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.⁸

Fisiopatología del síndrome cardiorrenal agudo por sepsis

El síndrome cardiorrenal por sepsis se inscribe dentro del marco conceptual general de los síndromes cardiorrenales, en los que la alteración aguda o crónica de uno de los dos órganos, corazón o

riñón, contribuye a la disfunción del otro mediante mecanismos hemodinámicos, neurohormonales, inflamatorios y metabólicos. La clasificación contemporánea reconoce formas primarias de origen cardíaco o renal, pero también formas secundarias en las que una noxa sistémica, como la sepsis, desencadena simultáneamente la lesión en ambos órganos. Con base en ello, los trabajos recientes de fisiopatología cardiorrenal han subrayado que, en el contexto séptico, el corazón y el riñón se comportan principalmente como “órganos diana” de un mismo proceso sistémico, más que como iniciadores primarios del síndrome. Por ello han propuesto, incluso, un subtipo de síndrome cardiorrenal crónico secundario que prolonga, en el tiempo, las consecuencias estructurales de esta agresión sistémica inicial.^{9,10,11}

En la sepsis, la agresión sistémica se caracteriza por una respuesta del huésped profundamente desregulada, que combina fases de hiperinflamación y de inmunosupresión en un escenario de alteraciones hemodinámicas y microcirculatorias. Las revisiones recientes de fisiopatología de la sepsis describen cómo la activación de receptores de reconocimiento de patrones por PAMP y DAMP (patrones moleculares asociadas con patógenos o con daño) desencadena cascadas de señalización que culminan en la producción masiva de citocinas, la activación de inflamomas y la liberación de mediadores vasoactivos, a la vez que ponen en riesgo la función mitocondrial y la capacidad de las células para ajustar su metabolismo a la demanda. En paralelo, la sepsis avanzada se acompaña de una fase de inmunosupresión profunda, con linfocitopenia, anergia y disfunción de monocitos, que dificulta la resolución de la agresión y perpetúa un estado de inflamación de bajo grado. Este entorno inmunometabólico sirve de marco para la aparición de la disfunción cardiorrenal simultánea, típica del síndrome cardiorrenal séptico.¹²⁻¹⁵

Un eje central de esta desregulación es la disfunción endotelial difusa y la degradación del

glucocálix vascular. El glucocálix endotelial, compuesto por proteoglicanos y glucosaminoglicanos, regula la permeabilidad capilar, la mecanotransducción, la hemostasia y las interacciones leucocito-endotelio. En modelos de endotoxemia y en pacientes con sepsis se ha documentado una pérdida temprana y extensa del glucocálix, mediada por heparanasas, hialuronidasas y metaloproteinasas activadas por lipopolisacáridos y estrés oxidativo, que aumenta la fuga capilar, facilita el edema intersticial y expone la superficie endotelial a la adhesión leucocitaria y a la activación de la coagulación. El resultado es una microcirculación heterogénea, con áreas de hipoperfusión, microtrombosis y *shunt* funcional que afectan la perfusión coronaria y renal. Las propuestas emergentes de tratamiento orientadas al endotelio y a la mitocondria, revisadas recientemente, se apoyan en esta comprensión del endotelio como diana central de la sepsis y, por extensión, del síndrome cardiorenal que la acompaña.^{15,16,17}

En el corazón, la expresión clínica de este proceso es la cardiomiopatía relacionada con sepsis. La bibliografía reciente describe un patrón de disfunción sistólica y diastólica transitoria, con dilatación ventricular, reducción de la fracción de eyección y alteraciones en la deformación miocárdica, que se asocia con peor pronóstico y mayor necesidad de soporte hemodinámico. Esta miocardiopatía integra la acción de mediadores inflamatorios, la disfunción microvascular coronaria, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, con una reprogramación metabólica del cardiomiocito que disminuye la eficiencia de la fosforilación oxidativa. A lo anterior se suman la alteración del control del calcio y la posible participación de formas de muerte celular regulada, que configuran un miocardio con reserva contráctil limitada que, en el contexto de vasoplejía y aumento de las demandas metabólicas propias de la sepsis, contribuye de manera decisiva al componente hemodinámico del síndrome cardiorenal.^{9,17,18}

En el riñón, la lesión renal aguda asociada con sepsis representa el brazo renal de ésta, que se ha reconfigurado como un proceso complejo en el que rara vez existe una isquemia global simple. Las revisiones contemporáneas señalan que el flujo sanguíneo renal total puede estar preservado o, incluso incrementado, mientras el filtrado glomerular disminuye, debido a una profunda desorganización de la microcirculación, con heterogeneidad regional del flujo, hipoxia medular, congestión venosa y aumento de la presión intersticial. A este escenario se suma la disfunción mitocondrial en células epiteliales tubulares que afecta la producción de ATP y la capacidad de transporte, así como la contribución de las alteraciones hemodinámicas sistémicas propias de la sepsis, incluidas la vasoplejía, hipotensión episódica y la necesidad de vasopresores. En pacientes críticos, esta combinación de factores hemodinámicos, microvasculares e inmunometabólicos, se traduce en un espectro de fenotipos de lesión renal aguda séptica, con implicaciones diferentes en términos de recuperación y avance hacia enfermedad renal crónica.^{19,20,21}

Un componente particularmente relevante en la intensidad del daño renal y la perpetuación de la inflamación sistémica es la muerte celular programada de tipo inflamatorio, en especial la piroptosis. La evidencia reciente en lesión renal aguda asociada con sepsis muestra que la activación de inflamomas, como el NLRP3, en células epiteliales tubulares e inmunes intrarrenales conduce a la activación de caspasas inflamatorias, a la escisión de gasdermina D y a la formación de poros en la membrana celular, con liberación de IL-1 β , IL-18 y otros mediadores proinflamatorios, seguida de lisis celular. Este tipo de muerte celular, a diferencia de la apoptosis, amplifica el daño tisular y potencia la respuesta inflamatoria local y sistémica, cerrando un círculo vicioso entre inflamación, disfunción microvascular y deterioro de la función renal. Los datos experimentales que muestran una atenuación de la lesión renal al inhibir inflamomas,

caspasas o gasdermina D sitúan a la piroptosis como un nodo central en la fisiopatología del componente renal del síndrome cardiorenal séptico.^{19,21}

El síndrome cardiorenal tipo 5, por sepsis, entendido como la expresión cardiorenal de esta agresión sistémica, se ha analizado, específicamente, en relación con el papel de la endotoxina. Estudios centrados en LPS muestran que, en el contexto séptico, la endotoxina circulante actúa de forma concertada en los cardiomiocitos, células endoteliales y epiteliales tubulares, potenciando las vías de señalización inflamatorias y de muerte celular y exacerbando la disfunción de ambos órganos. En modelos experimentales, y en estudios *in vitro*, el plasma de pacientes con síndrome cardiorenal séptico induce apoptosis y otras formas de muerte regulada en células renales, mientras que en el aparato cardiovascular se asocia con alteraciones contráctiles y bioenergéticas, lo que respalda la noción de un “medium tóxico” sistémico propio de este subtipo. La integración de estos hallazgos con la visión hemodinámica, que destaca la importancia de la congestión venosa renal y de las alteraciones de la presión cardiaca de llenado, ha reforzado la idea de que la sepsis genera un síndrome cardiorenal en el que la endotoxina, la inflamación, la disfunción endotelial y la sobrecarga de volumen coexisten y se potencian mutuamente.^{9,22-25}

Desde una perspectiva de curso evolutivo, los conceptos más recientes de síndrome cardiorenal crónico secundario han propuesto que los episodios de sepsis grave con afectación cardiorenal pueden actuar como punto de partida de vías de remodelado cardiaco y renal a largo plazo. La inflamación persistente de bajo grado, la disfunción endotelial mantenida, la activación fibroblástica y la pérdida de nefronas funcionales configuran un terreno propicio para la transición desde un síndrome cardiorenal tipo 5 agudo a formas crónicas secundarias, con alta carga

de insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. Este *continuum* entre la fase aguda y la cronicidad, apoyado en estudios conceptuales recientes del “sexto” subtipo de síndrome cardiorenal, subraya la importancia de reconocer tempranamente el fenotipo cardiorenal en la sepsis y de intervenir no solo en la infección y la hemodinámica, sino también en las dianas endoteliales, mitocondriales e inflamatorias que condicionan la evolución a mediano y largo plazo.^{10,11,19}

Perfiles clínicos frecuentes en síndrome cardiorenal tipo 5 por sepsis

La detección temprana, con su tratamiento inicial, hace hincapié en una evaluación rápida del paciente quizá infectado y la puesta en práctica de una serie de medidas de atención “de la hora 1” por las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2021. Así, para este objetivo, es importante encontrar fenotipos, expuestos enseguida, que ayuden a identificar al paciente séptico con síndrome cardiorenal tipo 5.

En pacientes con sepsis, el fenotipo más consistente que debe activar la sospecha y detección temprana de síndrome cardiorenal es el choque séptico con alta carga de soporte, caracterizado por necesidad de vasopresores, ventilación mecánica y puntuaciones de gravedad elevadas (por ejemplo, evaluación secuencial de insuficiencia orgánica: SOFA). Este perfil se asocia, de forma independiente, con peores desenlaces y mayor mortalidad cuando coexisten lesión miocárdica y lesión renal aguda, por lo que se impone la evaluación sistemática y seriada de la creatinina-diuresis, según KDIGO y de troponina (\pm BNP/NT-proBNP) desde el ingreso y en las primeras 48 a 72 horas.^{26,27,28}

Una segunda presentación frecuente corresponde al paciente séptico con “complejidad clínica” en el servicio de urgencias, en el que la ausencia de fiebre se combina con mayor inestabilidad

hemodinámica, disfunción renal (por ejemplo, creatinina ≥ 2.0 mg/dL) y trombocitopenia menor de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$). Esta constelación se relaciona con menor cumplimiento de “*bundles*” de calidad (SEP-1) y peor pronóstico que exige una pesquisa proactiva paralela de daño miocárdico (troponina I ≥ 0.03 ng/mL, BNP >100 pg/mL, NT-proBNP ≥ 300 pg/mL, ECG) más daño renal, en virtud del riesgo elevado de CRS-5 encubierto en esta etapa temprana.²⁷

También es común el perfil respiratorio de alto riesgo, en el que la sepsis evoluciona a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación mecánica. En las cohortes con CRS-5, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y la necesidad de soporte ventilatorio, son más frecuentes en pacientes sépticos sin disfunción renal aguda, y coexisten con troponina elevada y lesión renal aguda. Ambos (troponina por cuartiles y estadio de lesión renal aguda) muestran asociación dosis-respuesta con la mortalidad, lo que refuerza la necesidad de integrar el cribado cardiorenal en cuanto se documente la insuficiencia respiratoria.²⁶

Desde el punto de vista del biomarcador, un perfil operativo útil para la detección temprana es la positividad dual “temprana” (0 a 72 h) de lesión miocárdica (troponina I/T y, cuando está disponible, BNP/NT-proBNP) junto con criterios de lesión renal aguda por KDIGO/AKIN. Esta definición combinada, utilizada en estudios clínicos y de pronóstico, permite identificar la disfunción simultánea corazón-riñón y estratificar el riesgo más allá de los marcadores aislados.²⁷⁻³⁰

El adulto mayor con SOFA alta y escala de soporte (vasopresores, ventilación) constituye otro perfil reiteradamente asociado con síndrome cardiorenal 5 y eventos adversos. Los modelos recientes de riesgo a 30 días y 1 año en sepsis-síndrome cardiorenal integran edad, gravedad

(SOFA), uso de vasopresores y troponina, y han mostrado mejor discriminación que SOFA por sí solo, lo que sugiere que este fenotipo debe activar rutas diagnósticas aceleradas para documentar y tratar el daño cardiorenal.^{28,29}

En términos de trayectoria clínica, un subgrupo significativo de pacientes con síndrome cardiorenal 5 evoluciona, tempranamente, hacia necesidades de terapias de reemplazo renal continuo y soporte ventilatorio prolongado. La combinación de mayor requerimiento de soporte orgánico y marcadores de daño cardiaco-renal configura un patrón “de alta intensidad” que, incluso luego del ajuste por gravedad, se vincula con mortalidad intrahospitalaria y peor supervivencia a mediano plazo.²⁶

Por último, los perfiles con valor pronóstico refinado incluyen la incorporación de la dinámica de biomarcadores durante las primeras 48 a 72 horas. En particular, la variación de mioglobina entre el día 1 y el día 3, junto con troponina, uso de vasopresores y el nivel de disfunción orgánica, ha mostrado aportar una señal adicional para la estratificación de la mortalidad a 30 días. Del mismo modo, la integración multimarcador en nomogramas dinámicos recientes ha superado a los puntajes de gravedad tradicionales para predecir mortalidad a un año en sepsis con síndrome cardiorenal.²⁸⁻³¹

Marcadores pronóstico en síndrome cardiorenal tipo 5

Un biomarcador es una característica molecular, biológica o histológica que permite identificar la existencia o predecir el desenlace de una enfermedad diagnosticada, pronóstico sin considerar intervención o predictivo que identifica la probabilidad de una respuesta a la intervención terapéutica específica.³²⁻⁴² **Cuadro 1**

Cuadro 1. Biomarcadores pronósticos en síndrome cardiorrenal tipo 5

Categoría	Biomarcador	Ventana temporal	Umbral práctico	¿Qué clínica predice?	Integración en decisiones
Inflamatorio	Procalcitonina (PCT)	0-6 h y 24 h	>0.5-2.0 ng/mL frecuente en infección bacteriana	Carga bacteriana con probabilidad de sepsis grave; peor pronóstico si continúa alta	Útil para dinamizar antibióticos y evaluar el control de foco; combinar con lactato y SOFA
Inflamatorio	IL-6 CRP	0-24 h y tendencia 24-72 h	No hay umbral pronóstico universal	Carga inflamatoria sistémica; dinámica Mayor valor único	Útiles como contexto; no aislar decisiones hemodinámicas en ellos
No inflamatorio (perfusión)	Lactato	0-3-6 h (serie temprana)	6 h y Δ 0-6 h: $\Delta < 1.7$ mmol/L predijo mortalidad 48 h (Sn 96%, Sp 90%)	Hipoperfusión y riesgo de muerte muy temprana	Protocoliza control 0-3-6 h; si no desciende ≥ 1.7 mmol/L a 6 h, escalar a soporte/ajustar resucitación y buscar foco
No inflamatorio (miocardio)	hs-cTnI hs-cTnT	Ingreso (0-6 h) y tendencia 24-72 h	>P99 URL del ensayo = lesión miocárdica; persistencia a 72 h se asocia con mayor mortalidad	Lesión miocárdica en sepsis (frecuente, no siempre independiente); prevalencia elevada temprana (~60-70%)	Si solo está elevada al reconocimiento, no cambia por sí sola la mortalidad; vigilar la tendencia y función renal. Persistencia/ascenso a 72 h → mayor riesgo; coordinar eco, optimizar hemodinámica, revisar nefrotoxicidad
No inflamatorio (miocardio renal)	Mioglobina	0-24 h	Laboratorio-dependiente; mejor discriminación que cTnI para predecir síndrome cardiorrenal	Predicción temprana de síndrome cardiorrenal (AUC modelo con mioglobina > troponina I)	Añadir al ingreso para predicción de síndrome cardiorrenal; valores altos → intensificar protección renal y vigilancia cardíaca
No inflamatorio (miocardio)	BNP NT-proBNP	0-24 h; seriado si hay disfunción	Umbral depende de edad/FG	Estrés parietal-volumen; elevados en sepsis pero poco específicos	Útiles con eco y clínica para ajustar fluidos-vasopresores; cuidado con filtración glomerular disminuida
Renal funcional	Creatinina	Diario (o 12-24 h según gravedad)	KDIGO (≥ 0.3 mg/dL/48 h o $\geq 1.5 \times /7$ d)	Lesión renal aguda franca (tardía-insensible)	No esperar solo a creatinina: combina con orina y marcadores de daño temprano
Renal funcional	Cistatina C	0-24 h	>1.5 mg/L (tabla de referencia)	Mejor estimación de FG vs creatinina en CVD/HF; pronóstico	Útil para confirmar disfunción renal cuando creatinina es dudosa (edad, caquexia)
Renal daño tubular	Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (urinario)	4-12 h tras lesión	U orina >50 μg/L; alta Se 90%/Sp 99% en lesión renal aguda	Detección temprana de lesión renal aguda; pronóstico	Si lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos alto con creatinina aún normal → prevenir nefrotoxicidad, optimizar hemodinámica, ajustar fármacos

Pautas clave de la SSC 2021 y complemento para síndrome cardiorenal tipo 5

La Campaña Surviving Sepsis 2021 (SSC 2021) constituye el marco normativo dominante para el tratamiento de pacientes con sepsis y choque séptico en adultos. Su traducción al territorio específico del síndrome cardiorenal, en particular el tipo 5 asociado con sepsis, es incompleta y exige ser matizada a la luz de la bibliografía reciente incluida en este proyecto.⁴³⁻⁴⁶ La alta prevalencia de lesión renal aguda asociada con sepsis, su repercusión en mortalidad y en el daño renal crónico, y la carga global de sepsis como prioridad de salud pública obligan a leer las recomendaciones SSC desde una perspectiva cardiorenal explícita, más allá de la mera “disfunción de órgano” genérica.^{45,46}

En términos metodológicos, SSC 2021 refuerza el uso del marco de evidencia para la toma de decisiones (EtD) y reconoce la baja o muy baja calidad de la evidencia en buena parte de sus 93 enunciados, lo que se traduce en predominio de recomendaciones débiles (sugerencia) frente a fuertes (con recomendación).^{43,44} En paralelo, el panel reorganiza el documento: disminuye secciones de soporte general (nutrición, transfusión, anticoagulación, terapia de reemplazo renal, etc.) por considerar que no son específicas de sepsis e introduce, por primera vez, un bloque dedicado a resultados a largo plazo y recuperación luego de la sepsis, alineado con la preocupación actual por los millones de supervivientes que cursan con secuelas físicas, cognitivas y psicosociales prolongadas.^{43,44} Desde una óptica cardiorenal, esta decisión deja relativamente “huérfanos” aspectos decisivos del tratamiento renal y cardiovascular de soporte, que deben buscarse en guías específicas, como la propuesta estandarizada para lesión renal aguda relacionada con sepsis de la *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI).⁴⁶

La reanimación inicial en SSC 2021 mantiene la estructura clásica de “urgencia médica” y

propone iniciar, de inmediato, líquidos, antibióticos y vasopresores cuando corresponda, pero introduce matices importantes en volumen y monitorización, con implicaciones directas para el síndrome cardiorenal.^{43,44} La recomendación de administrar, al menos, 30 mL/kg de cristaloides en las primeras tres horas se mantiene, aunque se degrada de fuerte a débil, reconociendo la ausencia de ensayos que comparen, directamente, diferentes volúmenes de resucitación inicial y el riesgo de sobrecarga hídrica, sobre todo relevante en pacientes con disfunción cardíaca o renal preexistente.^{43,44} La guía hace hincapié en la necesidad de pasar rápidamente de un “bolus estándar” a una estrategia individualizada guiada por medidas dinámicas de respuesta a fluidos y por parámetros de perfusión (lactato, tiempo de relleno capilar, estado clínico), lo que es conceptualmente congruente con la fisiopatología del síndrome cardiorenal tipo 5, donde el exceso y el defecto de volumen pueden precipitar el deterioro simultáneo cardíaco y renal.⁴³⁻⁴⁶

La bibliografía más reciente referente a los volúmenes de fluidos en sepsis refuerza esta visión matizada y, en cierto modo, subraya la precariedad de la evidencia que respalda el umbral de 30 mL/kg.⁴⁷ El metanálisis contemporáneo de 13 ensayos (4006 pacientes) que compara estrategias “más en comparación con menos” fluidos en sepsis muestra ausencia de diferencias significativas en mortalidad, eventos adversos graves, necesidad de ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal o lesión renal aguda, pese a diferencias claras en volumen total administrado.⁴⁷ El resultado neto es una recomendación “en rojo” (sin beneficio claro) para privilegiar de forma rígida un enfoque más liberal o más restrictivo en adultos con sepsis, lo que tensiona la sugerencia SSC de 30 mL/kg como “punto de partida”. Y, desde el prisma cardiorenal, respalda una estrategia aún más individualizada basada en evaluación seriada de la respuesta a líquidos, vigilancia estricta de signos de congestión, y umbrales bajos para in-

roducir vasopresores cuando la carga adicional de volumen pueda ser deletérea para el corazón y el riñón.^{43,46,47}

Las guías específicas de lesión renal aguda, asociada con sepsis, complementan y, en algunos aspectos corrigen el acento de la SSC de fluidos cuando el foco es la protección renal.⁴⁶ La Acute Disease Quality Initiative propone un algoritmo pragmático que, luego de la identificación de sepsis y medición del lactato, indica la resucitación con cristaloides guiada, desde el inicio, por parámetros dinámicos de respuesta al volumen y por un objetivo de presión arterial media más o menos mayor de 65 mmHg, con insistencia en que la administración temprana de líquidos es decisiva, pero que la sobrecarga de volumen se asocia con peor pronóstico y mayor riesgo de terapia de reemplazo renal.^{43,46} Además, clasifica a todos los pacientes sépticos como “de alto riesgo” de lesión renal aguda, insiste en la monitorización estrecha de creatinina y diuresis, y aboga por la implementación sistemática de paquetes de prevención (optimización hemodinámica, evitar nefrotóxicos, monitorización de biomarcadores de daño) incluso antes de que se cumplan los criterios KDIGO de lesión renal aguda.⁴⁶ El contraste con SSC 2021 es notable que mientras la guía de sepsis sugiere 30 mL/kg sin ajustar el estado de volumen y remite muchos detalles renales a otras guías, el documento de lesión renal aguda asociada con sepsis hace del cuidado hemodinámico finamente titulado el eje central de prevención de daño renal en sepsis; este hincapié es más coherente con el síndrome cardiorrenal, donde la congestión venosa, la presión de llenado y la sobrecarga de volumen son determinantes pronósticos tan relevantes como la hipotensión inicial.^{43,46}

En cuanto al tipo de solución, SSC 2021 introduce una recomendación débil a favor de soluciones equilibradas en solución salina al 0.9%, apoyada en metanálisis y en el ensayo SMART, cuyo subgrupo con sepsis mostró menor

mortalidad a 30 días con fluidos equilibrados, aunque los estudios posteriores, como BaSICS, han matizado este hallazgo al no demostrar beneficio claro en mortalidad a 90 días.⁴⁷ La guía de lesión renal aguda asociada con sepsis coincide al sugerir cristaloides equilibrados como primera elección y reconoce la preocupación histórica por la hipercloremia inducida por la solución salina, potencialmente asociada con vasoconstricción renal, acidosis metabólica hiperclorémica y peor resultado centrado en el paciente.⁴⁶ El análisis fisiopatológico reciente del papel del cloro en el síndrome cardiorrenal va un paso más allá y propone que el foco clínico no debería limitarse a “salina en comparación con equilibrados”, sino a una verdadera “gestión del cloro”. La hipercloremia se asocia, de forma independiente, con peor pronóstico, resistencia a diuréticos y riesgo arritmico. Por su parte, la hipercloremia puede favorecer la vasoconstricción renal y la acidosis, especialmente en contextos de sepsis e insuficiencia multiorgánica.⁵⁰ Desde una visión crítica, SSC 2021 apenas incorpora al cloro como variable relevante, de modo que las decisiones referentes al tipo de cristaloides y cambios en diuréticos en el síndrome cardiorrenal séptico exigen integrar, explícitamente, este eje iónico, algo que la bibliografía cardiorrenal reciente hace, pero que aún no permea las recomendaciones de la campaña.^{44,46}

El tratamiento hemodinámico posterior a la reanimación inicial también tiene implicaciones directas para la perfusión cardiorrenal. SSC 2021 recomienda un objetivo inicial de presión arterial media de 65 mmHg para pacientes con choque séptico en tratamiento con vasopresores y desaconseja objetivos más altos de forma sistemática, apoyándose en ensayos que no muestran beneficio en mortalidad con la presión arterial media de 80-85 mmHg y sí un mayor riesgo de fibrilación auricular, con la única señal de menor necesidad de terapia de reemplazo renal en hipertensos crónicos tratados con objetivos más elevados.⁴³ ADQI, desde

la perspectiva de la lesión renal aguda asociada con sepsis, acepta también una presión arterial media (PAM) más o menos mayor de 65 mmHg como umbral general, pero puntualiza que los objetivos más altos pueden ser razonables en pacientes con hipertensión previa y en los de alto riesgo de lesión renal aguda persistente. Esto subraya que tanto la hipotensión mantenida, como la congestión venosa, limitan la perfusión renal efectiva.⁴⁶ En entornos con recursos limitados, el consenso global reciente propone estrategias pragmáticas: uso de PAM con objetivo similar, pero guiando la reanimación con parámetros clínicos cuando no se dispone de lactato o monitorización avanzada, administración de soluciones equilibradas tipo Ringer lactato o Hartmann y utilización de vasopresores por vía periférica o adrenalina cuando la noradrenalina o el acceso central no están disponibles, siempre con insistencia en una vigilancia estrecha de signos de hipoperfusión y de sobrecarga de volumen.⁴⁹ Desde el ángulo cardiorenal, estas propuestas son coherentes con una fisiología que prioriza la restauración rápida de la presión de perfusión, sin obligar a volúmenes excesivos en pacientes con corazón y riñón vulnerables, pero la falta de recomendaciones SSC específicas para subpoblaciones con hipertensión, enfermedad renal crónica o síndrome cardiorenal deja al clínico con un considerable margen de incertidumbre.^{43,46,49,50}

La estrategia antibiótica de SSC 2021 mantiene una recomendación fuerte de administrar antimicrobianos tan pronto como sea posible, idealmente en menos de una hora, en sepsis con choque o en sepsis con alta probabilidad diagnóstica, e introduce por primera vez un algoritmo que modula la urgencia de acuerdo con la certeza diagnóstica y la existencia o no de choque, lo que sugiere una ventana de hasta tres horas para completar una evaluación rápida en pacientes sin choque y con sepsis “posible”.^{43,44} Esta aproximación intenta equilibrar el daño por retraso del antibiótico (mayor en choque) con

los riesgos de sobreuso y eventos adversos (nefrotoxicidad, *C. difficile*, resistencia) en pacientes que finalmente no tienen infección bacteriana.⁴³

La revisión sistemática reciente del tratamiento antibiótico empírico temprano en servicios de urgencias confirma, en cohortes grandes, que cada hora de retraso en el inicio de los antibióticos se asocia con aumento en la mortalidad a corto y largo plazo y con mayor probabilidad de avance hacia el choque séptico, particularmente cuando el intervalo supera las 3 a 6 horas desde el *triaje*.⁴⁸ Desde la perspectiva del síndrome cardiorenal, las implicaciones son doblemente relevantes: retrasar la administración de antibióticos aumenta el riesgo de una sepsis más prolongada y profunda, que favorece la miocardiodepresión séptica y la lesión renal aguda asociada con sepsis. Sin embargo, la administración indiscriminada de antimicrobianos nefrotóxicos a pacientes con afectación renal incipiente puede acelerar el avance de la lesión renal aguda y del síndrome cardiorenal tipo 5. La bibliografía de la lesión renal aguda asociada con sepsis sugiere asumir este dilema mediante una verdadera “gestión nefrotóxica”, que limite la exposición a fármacos nefrotóxicos, pese a que SSC 2021 no desarrolla este aspecto y remite a guías específicas.^{43,46,48}

El tratamiento integral de pacientes con lesión renal aguda asociada con sepsis, propuesto por ADQI, pone en evidencia otra debilidad importante de SSC 2021 desde el enfoque cardiorenal: la virtual ausencia de un algoritmo detallado de diagnóstico, estratificación y tratamiento de la lesión renal asociada a sepsis.^{43,46} ADQI detalla el uso de biomarcadores de estrés y daño tubular (como TIMP-2-IGFBP7, lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos, cistatina C y proenkefalina) para identificar subfenotipos de riesgo elevado y estados de “lesión renal aguda subclínica”, expone las limitaciones de la creatinina plasmática y de la diuresis como únicos criterios diagnósticos y propone intervenciones tempranas

nas en pacientes con biomarcadores positivos, incluso antes de que se eleven los marcadores funcionales.⁴⁶ Además, sistematiza las medidas de soporte (evitar nefrotóxicos, optimizar PAM y volumen, monitorizar el doppler renal, utilizar diuréticos solo para control de sobrecarga, no como “tratamiento de la lesión renal aguda”) y proporciona criterios clínicos para iniciar la terapia de reemplazo renal en función de complicaciones médicas resistentes y lesión renal aguda persistente, desaconsejando estrategias de terapia de reemplazo renal “preventiva” sin indicación clara.⁴⁶ Frente a ello, SSC 2021 disminuye, explícitamente, las recomendaciones de terapia de reemplazo renal y soporte renal, asumiendo que dichas decisiones se guiarán por otros documentos. Esta omisión genera un vacío operativo evidente cuando el problema central del paciente séptico es, precisamente, un síndrome cardiorrenal de inicio agudo, en donde la frontera entre reanimación hemodinámica “agresiva” *versus* prevención de SA-lesión renal aguda es especialmente delicada.^{43,46}

Otro vacío relevante de SSC 2021, desde la perspectiva cardiorrenal, es la ausencia de recomendaciones de tratamientos dirigidos a la miocardiopatía séptica y al daño miocárdico asociado con sepsis, más allá del soporte hemodinámico estándar. Los estudios observacionales recientes, en grandes bases de datos, muestran que la indicación de estatinas se asocia con menor mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis más lesión miocárdica (definida por elevación de la troponina), así como en cohortes más amplias de pacientes críticos con sepsis durante la estancia en cuidados intensivos.^{51,52,53} En una cohorte de pacientes con lesión miocárdica inducida por sepsis extraída de MIMIC-IV, la prescripción de estatinas se vinculó, luego del emparejamiento por puntaje de propensión, con disminuciones significativas de mortalidad a 28 días, 90 días y un año. De forma análoga, otro análisis con más de 20,000 pacientes sépticos reportó menor mortalidad a 28 días, en unidad

de cuidados intensivos y hospitalaria entre quienes recibieron estatinas.^{53,54} Sin embargo, la naturaleza retrospectiva y la posibilidad de confusión residual impiden replicar estas asociaciones en recomendaciones de guía, lo que explica su ausencia en SSC 2021. Desde el punto de vista del síndrome cardiorrenal, estas señales sugieren un potencial papel cardioprotector e inmunomodulador de las estatinas en la sepsis con afectación cardiorrenal, pero la falta de ensayos aleatorizados bien diseñados obliga, por ahora, a considerarlas como hipótesis interesantes, más que como estándar de cuidado.^{43,52,53}

En el extremo más avanzado del síndrome cardiorrenal resistente al tratamiento con fármacos, las guías SSC tampoco asumen el papel emergente de los dispositivos de tratamiento cardiorrenal, descritos en la bibliografía reciente y clasificados según el esquema DRI2P2S (dilataadores-decongestionantes, “pullers”, “pushers”, moduladores intersticiales, etc.).⁵¹ Técnicas como la ultrafiltración, los sistemas de disminución de la presión venosa central, denervación esplácnica o dispositivos para movilizar fluido intersticial y aminorar la congestión han demostrado, en series iniciales, disminución de la congestión, respuesta a diuréticos, presión venosa central y, en algunos casos, estabilización o mejoría de la función renal con menos días de hospitalización en pacientes con síndrome cardiorrenal.⁹ Puesto que muchas de estas intervenciones se encuentran en fases tempranas de desarrollo o en ensayos piloto, su exclusión de SSC 2021 es comprensible. No obstante, desde una lectura crítica orientada al síndrome cardiorrenal, es importante reconocer que el paradigma puramente “farmacológico” de la guía se está quedando corto frente a la complejidad hemodinámica del síndrome cardiorrenal grave por sepsis, abriendo un campo de investigación traslacional donde la sepsis, la cardiología intervencionista y la nefrología convergen.^{45,46,51}

Por último, tanto SSC 2021 como la bibliografía de la sepsis apuntan a un problema transversal

que afecta, sobre todo, a los pacientes con síndrome cardiorenal: hay una brecha entre lo que recomiendan las guías y lo que ocurre en la cabecera del paciente. El editorial reciente que habla de las direcciones futuras en investigación en sepsis subraya la necesidad de una ciencia de implementación, de directrices de vida más dinámicas y de métodos de predicción basados en aprendizaje automático para anticipar la descompensación séptica antes de que sea clínicamente evidente.³ Estas propuestas se alinean con el consenso Delphi global para entornos con recursos limitados, que insiste en adaptar recomendaciones a realidades epidemiológicas y de infraestructura muy diversas y en priorizar herramientas simples y escalables, como la exploración clínica estructurada, el uso de tiempo de relleno capilar y la selección pragmática de fluidos y vasopresores, allí donde el lactato, los biomarcadores o la monitorización avanzada no están disponibles.⁷ Desde la óptica cardiorenal, se perfila un futuro en que los modelos de riesgo integren datos clínicos, hemodinámicos y biomarcadores renales y cardiacos para identificar fenotipos de síndrome cardiorenal tipo 5 con trayectorias distintas, algo que la guía SSC 2021 aún no contempla pero que es coherente con la evolución de la investigación.^{9,45,46}

En síntesis, SSC 2021 representa un avance importante en la sistematización del tratamiento de pacientes con sepsis, con aportes claros en la gradación de la fuerza de las recomendaciones, la introducción de un enfoque más matizado de fluidos, vasopresores y tiempo de antibióticos y la incorporación explícita de resultados a largo plazo. Sin embargo, vista desde el prisma del síndrome cardiorenal por sepsis, la guía tiene lagunas relevantes: carece de un algoritmo integrado para lesión renal aguda asociada con sepsis, apenas incorpora el eje del cloro y la diuresis en la toma de decisiones, no contempla tratamientos potencialmente cardioprotectores, como las estatinas ni las alternativas basadas en dispositivos para síndrome cardiorenal avanza-

do, y confía en exceso en documentos externos para el tratamiento renal detallado.^{43-46,50-53} La bibliografía reciente incluida en este proyecto sugiere que una futura actualización de SSC debería avanzar hacia una “guía cardio-renal de sepsis”, que integre explícitamente volúmenes y tipos de fluidos, objetivos hemodinámicos matizados, grupos de protección renal, gestión del cloro, estrategias antimicrobianas sensibles al riesgo nefrotóxico y, eventualmente, intervenciones farmacológicas y de dispositivo orientadas al síndrome cardiorenal, todo ello acompañado de estrategias robustas de implementación y de actualización continua.^{45,46,47,49,50,51}

CONCLUSIONES

Esta revisión integra marcos conceptuales (ADQI/AHA) con mecanismos traslacionales (TLR-inflamasoma-endotelio), perfiles clínicos de alto riesgo y un tablero biomarcador-centrado con ventanas temporales operativas. En el síndrome cardiorenal tipo 5 por sepsis, la confluencia de lesión endotelial, disfunción microcirculatoria e inmunotrombosis sincroniza la lesión renal aguda asociada con sepsis y la miocardiopatía séptica, lo que justifica estrategias pragmáticas: antibióticos tempranos, reanimación guiada por objetivos dinámicos, vasopresores tempranos, evitar la hipercloremia y hacer uso racional de la terapia de reemplazo renal. La integración multimarcador y la analítica continua prometen mejorar la detección y la personalización, sobre todo en pacientes con manifestaciones complejas no capturadas por métricas rígidas. En la práctica clínica, implementar paneles seriados (lactato, HS-CTN, BNP/NT-proBNP, lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos/TIMP-2·IGFBP7) y ecografía de cabecera para ajustar los fluidos-vasopresores y prevenir la nefrotoxicidad. Esto puede formalizar criterios operativos de respuesta rápida con alertas de inteligencia artificial enfocadas en tendencias, con el fin de disminuir la insensibilidad del médico ante una gran cantidad de alertas o alarmas, que ocurren

como consecuencia de la sobrecarga sensorial (fatiga de alarmas).

Síndrome cardiorenal tipo 5 crónico (SCR-6)

El síndrome cardiorenal tipo 5 crónico es un proceso de interacción patológica entre el corazón y el riñón, donde la disfunción aguda o crónica de uno induce el deterioro del otro, lo que configura un círculo vicioso de insuficiencia orgánica. La clasificación de 2008 distinguía cinco tipos según la agudeza y el órgano de inicio; sin embargo, el subtipo secundario previo era heterogéneo y poco alineado con los demás, tanto en mecanismos como en enfoque terapéutico.⁵⁴ **Cuadro 2**

El síndrome cardiorenal tipo 6 es una afectación simultánea crónica del corazón y el riñón originada por enfermedades sistémicas crónicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, amiloidosis, cirrosis, lupus eritematoso sistémico, entre otras), en las que se observa un deterioro progresivo y paralelo de la función

cardiaca y renal. En muchos casos no es posible identificar un órgano primariamente afectado, o ambos se descompensan de forma simultánea luego de años con enfermedad sistémica.⁵⁴

La fisiopatología del síndrome cardiorenal tipo 6 se articula en torno a una vía común de fibrosis cardiorenal, mediada por inflamación sistémica crónica, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema simpático, estrés oxidativo y disfunción endotelial, que culminan en fibrosis miocárdica y renal y, finalmente, en insuficiencia de ambos órganos.^{55,56} Biomarcadores como la galectina-3, lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos, ST-2 y cardiotrofina-1 se han propuesto como mediadores y posibles marcadores diagnósticos de esta fibrosis compartida, aunque su utilidad en humanos requiere validación adicional.^{57,58}

En el plano diagnóstico, el síndrome cardiorenal tipo 6 se diferencia de los tipos 2 y 4 por: a) la coexistencia de una enfermedad sistémica crónica claramente documentada o, alternativamente, la aparición simultánea de disfunción cardiaca y renal sin desencadenante identificable; b) la elevación de biomarcadores vinculados con la fibrosis y el daño cardiorenal; y c) la corroboración mediante imagen (por ejemplo, LGE-RM para fibrosis miocárdica) y, cuando está indicada, la biopsia renal con evidencia de fibrosis túbulo-intersticial y transformación mesénquimo-epitelial evidenciada en las tinciones inmuno-histiquímicas.⁵⁹⁻⁶³

En cuanto al tratamiento, se propone un enfoque “cardiorenal” basado en atacar la vía común de fibrosis, más que tratar al corazón y al riñón de forma separada. Se destacan como pilares farmacológicos los antagonistas de los receptores mineralocorticoides, los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA/ARA-II), así como ARNI e inhibidores de SGLT-2, por sus efectos benéficos concomitantes en el remodelado cardíaco, protección renal y modulación de

Cuadro 2. Clasificación del síndrome cardiorenal

Síndrome cardiorenal tipo 1
Deterioro agudo de la función cardiaca que produce un daño o disfunción renal aguda
Síndrome cardiorenal tipo 2
Anomalías crónicas de la función cardiaca que conducen a disfunción renal crónica
Síndrome cardiorenal tipo 3
Deterioro agudo de la función renal que conduce a un deterioro agudo de la función cardiaca
Síndrome cardiorenal tipo 4
Anomalías crónicas de la función renal que conducen a enfermedad cardiaca
Síndrome cardiorenal tipo 5
Condiciones sistémicas que causan de manera simultánea una disfunción cardiaca y renal

Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*.2010; 31: 703-711. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507

la fibrosis. Se hace hincapié en la necesidad de controlar, estrictamente, la enfermedad sistémica de base y en superar el temor excesivo al uso de IECA/ARA-II en pacientes con insuficiencia renal, siempre con estrecha monitorización de la función renal y del potasio.⁶⁴⁻⁶⁷

Antes de concluir este escrito se hará referencia a la amiloidosis como un modelo sistémico crónico de síndrome cardiorenal que al parecer es poco apreciado desde esta óptica.

Amiloidosis

La amiloidosis es un conjunto heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas mal plegadas, insolubles y amiloidogénicas que generan un espectro clínico que va desde afecciones localizadas de avance lento hasta enfermedad multiorgánica rápidamente progresiva y potencialmente mortal.⁶⁸

La clasificación de amiloidosis incluye formas localizadas y sistémicas, estas últimas de origen adquirido o hereditario. Las variantes adquiridas más frecuentes son la amiloidosis primaria, asociada con una discrasia clonal de células plasmáticas con producción excesiva de cadenas ligeras inmunoglobulínicas, y la amiloidosis por transtiretina tipo *wild-type* (ATTRwt), más prevalente en hombres mayores de 70 años y con predominante afectación cardíaca.⁶⁹

Este patrón multisistémico, especialmente cuando coexisten daño renal y cardíaco, establece el marco fisiopatológico para comprender cómo la amiloidosis puede evolucionar hacia un síndrome cardiorenal tipo 5, en el que la enfermedad sistémica primaria da lugar a disfunción simultánea de ambos órganos.

Fisiopatología

La amiloidosis primaria constituye la forma sistémica más frecuente y clínicamente relevante,

originada por el depósito de fibrillas derivadas de cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulina. Este proceso infiltrativo condiciona daño multiorgánico y, de manera predominante, afecta al riñón y al corazón. Al momento del diagnóstico, la afectación renal sucede en, aproximadamente, el 70% de los pacientes y la cardíaca en cerca del 50%. La evolución a enfermedad renal terminal es uno de los principales determinantes de morbilidad, y la gravedad de la infiltración cardíaca son los factores más asociados con la mortalidad.⁷⁰ En concordancia, la amiloidosis secundaria muestra un fenotipo predominantemente renal, que afecta entre el 60 y al 100% de los pacientes y con un daño cardíaco menos frecuente, de hasta 40%.⁷¹

En el aparato cardiovascular, la infiltración amiloide genera hipertrofia aparente de las cuatro cámaras, dilatación biatrial y dilatación moderada del ventrículo derecho, con cavidades izquierdas normales o disminuidas. Desde el punto de vista histológico, las células miocárdicas están separadas por depósitos amiloides, con infiltración de los vasos intramiocárdicos y, en ocasiones, de los vasos coronarios epicárdicos, lo que puede condicionar isquemia. El sistema de conducción también puede verse afectado y favorecer la aparición de arritmias auriculares. Desde el punto de vista clínico, la insuficiencia cardíaca congestiva es la manifestación predominante, aunque en pacientes con daño microvascular o infiltración mínima del miocardio, la angina puede constituir la forma inicial de manifestación.⁷¹

La enfermedad renal se caracteriza por depósitos amiloides en la membrana basal glomerular, el área subendotelial y el mesangio extracelular, con afectación tubular ocasional. Este patrón histológico se manifiesta, clínicamente, como proteinuria variable, desde mínima hasta síndrome nefrótico, y hematuria en aproximadamente un tercio de los pacientes. La insuficiencia renal crónica, con proteinuria leve, suele asociarse con depósitos vasculares extensos, mientras que

la infiltración tubular puede acompañarse de disfunción tubular.⁷¹

Esta interacción simultánea del daño renal y cardiaco condiciona un riesgo significativo de padecer síndrome cardiorrenal tipo 6. Está reportado que, aproximadamente, un tercio de los pacientes con amiloidosis primaria sistémica tienen síndrome cardiorrenal 5 desde el momento del diagnóstico, lo que refleja la naturaleza intrínsecamente multisistémica de esta afección.⁷² La evolución clínica es variable aunque las concentraciones basales elevadas de NT-proBNP se consideran un fuerte predictor de mortalidad, mientras que una menor tasa de filtración glomerular estimada se asocia, estrechamente, con la necesidad de hemodiálisis en el curso de la enfermedad. Estos hallazgos refuerzan el carácter bidireccional del daño cardiorrenal en la amiloidosis primaria y subrayan la importancia del reconocimiento temprano del síndrome cardiorrenal en esta población.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome cardiorrenal 5, asociado con amiloidosis, se fundamenta en la identificación del depósito amiloide y en la caracterización del daño cardiorrenal. En la evaluación cardiaca pueden encontrarse datos sugerentes, como el engrosamiento ventricular concéntrico, bajo voltaje en el electrocardiograma, y el patrón de *strain* longitudinal apical preservado en ecocardiografía sugieren miocardiopatía amiloide.⁷³ La resonancia magnética cardiaca con realce tardío de gadolinio difuso y aumento del volumen extracelular (mayor de 40%) permiten cuantificar la carga amiloide.⁶ Para la evaluación renal, la proteinuria, la reducción de la tasa de filtración glomerular estimada y, en casos seleccionados, la biopsia renal con tinción de rojo congo confirman la afectación glomerular.⁷⁰

Los valores elevados de NT-proBNP (mayores de 8500 ng/L) y la disminución de la tasa de

filtración glomerular estimada (menos de 30 mL/min/1.73 m²) se correlacionan con mayor mortalidad y necesidad de diálisis. De igual manera, un aumento de más de 30% del NT-proBNP y una reducción más o menos mayor de 25% de la tasa de filtración glomerular estimada en los primeros 6 a 12 meses predicen desenlaces adversos.⁷⁰

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con síndrome cardiorrespiratorio tipo 5, originado por amiloidosis, requiere una estrategia integral y multidisciplinaria orientada a tratar el proceso sistémico y las manifestaciones cardiorrenales.

Tratamiento cardiaco

El tratamiento de pacientes con síndrome cardiorrespiratorio tipo 5 combina el control sintomático de la insuficiencia cardiaca con las terapias modificadoras de la enfermedad. En pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina (ATTR), el pilar del tratamiento de la sobrecarga de volumen son los diuréticos de asa,⁷³ que son el fundamento del tratamiento para aliviar la congestión, aunque la preservación de la euvolemia es compleja por la presión arterial baja y el gasto cardiaco fijo. Las dosis elevadas de diurético (más de 1 mg/kg/día de furosemida o equivalente) se asocian con peores desenlaces.⁷³ Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides se recomiendan como coadyuvantes para potenciar la diuresis y limitar la hipocalcemia inducida por los diuréticos de asa.

En cuanto al tratamiento dirigido a la amiloidosis cardiaca por transtiretina, el tafamidis está indicado en la cardiomiopatía amiloide por transtiretina (una afección en la que una proteína (transtiretina) se acumula en la pared del corazón haciéndola más gruesa, lo que dificulta que el corazón bombee la sangre adecuadamente). En la actualidad este es el único medicamento indi-

cado para la cardiomiopatía por transtiretina que disminuye la mortalidad y las hospitalizaciones cardiovasculares, con mayor beneficio cuando se inicia en fases tempranas de la enfermedad. Otros estabilizadores (acoramidis, diflunisal) y fármacos que suprimen la síntesis hepática de TTR (patisiran, vutrisiran, inotersen, eplontersen) han demostrado mejoría funcional y disminución de eventos en estudios clínicos, aunque casi todos cuentan con aprobación principalmente para polineuropatía por amiloidosis por transtiretina, más que para cardiomiopatía aislada.⁷³

En la amiloidosis primaria el tratamiento “cardíaco” es, en esencia, un tratamiento clonal intensivo: el trasplante autólogo de células madre (cuando es posible) y, en la mayoría de los pacientes, el esquema daratumumab–CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona), que constituye la primera línea preferida y logra tasas altas de respuesta hematológica profunda y cerca de 50 al 55% de respuesta orgánica a 18 meses, incluida la mejoría de la función cardíaca.⁶⁹

Tratamiento renal

El tratamiento renal en el síndrome cardiorenal por amiloidosis primaria se centra en dos objetivos: enlentecer el avance hacia enfermedad renal terminal mediante la supresión rápida y profunda del clon productor de cadenas ligeras, y optimizar el momento e indicación de la terapia de reemplazo renal. Solo un 10 al 20% de los pacientes son aptos para trasplante autólogo de células madre; sin embargo, en este subgrupo la respuesta completa se asocia con supervivencias medias prolongadas y, por ende, mayor probabilidad de estabilización o mejoría de la función renal.⁶⁹ Para el 80% restante, el tratamiento estándar es con daratumumab–CyBorD o, cuando no se dispone de éste, esquemas basados en bortezomib (CyBorD o bortezomib–melphalan–dexametasona), que han demostrado altas tasas de respuesta hematológica y una

proporción relevante de respuestas orgánicas, incluida la renal.

Está descrito que, aproximadamente, 16% de los pacientes requirieron terapia de reemplazo renal. La mayoría inicia con hemodiálisis en los primeros 12 meses del diagnóstico. Los marcadores más importantes para predecir diálisis fueron una tasa de filtración glomerular estimada menor de 30 mL/min/1.73 m² al diagnóstico y una caída má o menos mayor de 25% den la tasa de filtración glomerular estimada a los seis meses.⁷⁰ La evolución de NT-proBNP y la tasa de filtración glomerular estimada luego del inicio de la quimioterapia permite estratificar el riesgo de muerte y de evolución a enfermedad renal terminal mejor que la proteinuria. Esto subraya la necesidad de monitorización estrecha y coordinación temprana con los nefrólogos para planear el acceso vascular y el inicio oportuno de la hemodiálisis en los casos necesarios.

Conclusión de SCR-6 por amiloidosis

La amiloidosis es un prototipo de enfermedad multisistémica capaz de producir disfunción simultánea del corazón y el riñón. Esta combinación de daño estructural y funcional en ambos órganos establece un escenario en el que el síndrome cardiorenal 5 se manifiesta como una forma crónica de deterioro paralelo, en la que la amiloidosis actúa como el trastorno sistémico primario que impulsa el avance del daño cardiorenal. La evidencia reciente demuestra que hasta un tercio de los pacientes con amiloidosis, en su presentación primaria ya tienen síndrome cardiorenal 5 al momento del diagnóstico, lo que subraya la naturaleza insidiosa y multisistémica del proceso. Marcadores como el NT-proBNP elevado y una disminución significativa en la tasa de filtración glomerular estimada se correlacionan, estrechamente, con la mortalidad y la necesidad de diálisis; destaca la importancia de reconocer, tempranamente, esta interacción bidireccional entre corazón y riñón. En conjunto, la amiloidosis

consolida un estado de disfunción orgánica paralela que define al síndrome cardiorenal tipo 5 en su forma crónica, donde el tratamiento oportuno y dirigido al proceso hematológico subyacente resulta esencial para modificar su curso y mejorar el pronóstico

Inteligencia artificial en medicina cardiorenal

*En Dios confiamos; los demás deben
aportar datos*

William Edwards Deming

Estamos inmersos en un mundo caracterizado por el *big data*.⁷⁴ Este término quizá se utilizó por primera vez en 1997 y, desde entonces, ha experimentado una innovación radical en los métodos utilizados para capturar, almacenar y analizar los volúmenes de datos absolutamente incomprensibles que se generan en la sociedad cada minuto de cada día. Su potencial ha generado una revolución en los campos de la ciencia y comunicación esto “aterrizado” en la era de la epidemiología a gran escala.

Los epidemiólogos de todo el mundo unen sus esfuerzos para generar bases de datos transnacionales integrales que proporcionen estadísticas precisas de las enfermedades humanas y sus consecuencias. Existen grandes y detalladas bases de datos que permiten un análisis exhaustivo de diversos aspectos de las terapias cardiovasculares y renales. La Colaboración para la Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) es un ejemplo de ello. Este consorcio incluye cohortes de investigación y conjuntos de datos de sistemas de salud de 41 países de América del Norte, Europa, Oriente Medio, Asia y Australia. A nivel mundial, alrededor 30 millones de personas con enfermedad renal crónica están registradas en esta base de datos.⁷⁵

Por tradición, la medicina se ha basado en las habilidades de los clínicos que, en gran medida,

dependen de la intuición clínica, a menudo integrando de forma subconsciente diversas fuentes de datos provenientes de la historia clínica, la exploración física, las pruebas de diagnóstico por imagen y los análisis de laboratorio para fundamentar las indicaciones. Parte del atractivo del *big data* reside en el potencial de las computadoras y la capacidad de análisis complejos para reproducir (y mejorar) estas heurísticas clínicas, con el fin de optimizar la atención al paciente siempre con la mira de mejorar el funcionamiento del sistema de salud. Por último, es comprensible que hayan surgido cuestiones relacionadas con la privacidad y seguridad de los datos, lo que preocupa a pacientes, profesionales de la salud y responsables de la custodia de los datos de salud.⁷⁶

En la investigación se pasó de los “datos sueltos” a la ciencia de sistemas. La agenda ADQI ya planteaba a la lesión renal aguda como un “síndrome ideal” para analítica predictiva, alertamiento, trazado del “*arc of care*” y ensayos pragmáticos sobre bases EHR/EMR; esto acelera el fenotipado, la selección de cohortes y puntos finales clínicos y de sistemas.⁷⁷ La detección o estratificación en plataformas sepsis-IA muestran áreas bajo la curva frecuentemente más o menos mayores de 0.85 a 0.90 para predicción de sepsis y complicaciones (lesión renal aguda, ARDS), integrando señales multimodales (vitalas, labs, texto clínico) y apoyando la investigación traslacional (subfenotipos, respuesta terapéutica). Incluso síndrome cardiopulmonar tipo 5 con modelos validados muestran nomogramas/ML para 30 días y 1 año en síndrome cardiopulmonar con sepsis, con desempeño superior a SOFA y validación externa con insumos ideales para ensayos adaptativos y estudios de implementación.³¹

La operatividad diagnóstica temprana y el *triage* con modelos supervisados y no supervisados anticipan la sepsis horas antes del reconocimiento clínico, con AUROC altos y capacidad “*time-phased/real-time*” para el área de urgencias y unidad de cuidados intensivos dan como resultado menos

retrasos en el inicio de los antibióticos y la activación temprana de *bundles*. La vigilancia continua significa tener análisis predictivos continuos y las alertas en tiempo real (incluyendo wearables) para aminorar el deterioro y apoyar decisiones dinámicas, decisivas en entornos con recursos limitados, por supuesto con métricas de calidad, como asociación entre SEP-1 y menor mortalidad luego de los ajustes de riesgo detallados.²⁷

La repercusión de tratamiento de la personalización mediante subfenotipado y el aprendizaje por refuerzo sugieren políticas adaptativas (fluidos-vasopresores-antibióticos) y mejor selección de pacientes idóneos para los tratamientos (por ejemplo, corticosteroides en ciertos endotipos) permiten entender la “ventanas de oportunidad” para modular los nefrotóxicos, decidir la terapia de reemplazo renal y ajustar la hemodinámica. En AHF-UCI, los nomogramas dinámicos incorporan sepsis y VM para predecir una lesión renal aguda temprana (C-index ~0.79-0.81).²⁹

En específico, el riesgo y pronóstico a 30 días por nomograma con edad, SOFA, vasopresores, SCr basal y porcentaje de incremento de la mioglobina supera SOFA (AUC ~0.88–0.91 con mejor beneficio neto. Incluso, incorporar algunas de estas variables alimenta el nomograma y Random Forest con AUC ~0.86–0.88 en validación externa a un año, que resulta útil para planes de alta, seguimiento y metas de cuidado.^{28,78}

REFERENCIAS

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31 (6): 703-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>.
2. Shearer JJ, Hashemian M, Nelson RG, Looker HC, Chamberlain AM, Powell-Wiley TM, et al. Demographic trends of cardiorenal and heart failure deaths in the United States, 2011–2020. *PLoS One*. 2024;19(5):e0302203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302203>.
3. Garritty C, et al. Rapid reviews methods series: assessing the appropriateness of conducting a rapid review. *BMJ Evid Based Med*. 2025;30:55-60.
4. Ishigami J, Cowan LT, Demmer RT, et al. Incident hospitalization with major cardiovascular diseases and subsequent risk of ESKD: implications for cardiorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(2):405-414. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060574>.
5. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840-e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>.
6. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: a narrative review. *J Crit Care*. 2018;43:122-127. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.044>.
7. Mitsas AC, et al. Heart failure and cardiorenal syndrome: a narrative review on pathophysiology, diagnostic and therapeutic regimens—from a cardiologist’s view. *J Clin Med*. 2022;11(23):7041. <https://doi.org/10.3390/jcm11237041>.
8. Zhang Y, Jiang Y, Yang W, Shen L, He B. Chronic secondary cardiorenal syndrome: the sixth innovative subtype. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:639959. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639959>.
9. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardiorenal syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1140-1151.
10. Ramírez Díaz IR. Mechanistic insights in cardiorenal syndrome. 2025. [Datos de revista/editorial no especificados].
11. Zhang H, Zhang J, Lin Y, Wang M, Zhang T. Chronic secondary cardiorenal syndrome – the sixth innovative subtype. 2025. [Datos de revista no especificados].
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. Pathophysiology of sepsis. 2025. [Datos de revista no especificados].
13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Sepsis and septic shock. 2024. [Datos de revista no especificados].
14. Li Y, Chen Y, Zhang J, et al. Inflammasomes and signaling pathways – key mechanisms in sepsis. 2025. [Datos de revista no especificados].
15. Bergmann CB, Beckmann N, Salyer CE, Hanschen M, Crisologo PA, Caldwell CC. The immunosuppressive mechanisms induced by sepsis and the corresponding treatment strategies. 2025. [Datos de revista no especificados].
16. Goligorsky MS, Sun D. Glycocalyx in endotoxemia and sepsis. *Am J Pathol*. 2020;190(4):791-801.
17. De Backer D, Ince C. The endothelium or mitochondrial level therapy – new frontiers in sepsis. *Med Intensiva* 2025; 49 (8):502130. [10.1016/j.medine.2024.502130](https://doi.org/10.1016/j.medine.2024.502130)
18. Sun B, Wu F, Zhang T. Sepsis-related cardiomyopathy: advances in diagnosis and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2025; 26 (10). <https://doi.org/10.31083/RCM37044>
19. Nian W, Tao W, Zhang H. Review of research progress in sepsis-associated acute kidney injury. *Front Med Biosci* 2025. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1603392>

20. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med.* 2021;47(7):835-850.
21. Wu W, Lan W, Jiao X, Wang K, et al. Pyroptosis in sepsis-associated acute kidney injury. 2025. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05329-3>
22. Virzi GM, et al. Cardiorenal syndrome type 5 in sepsis: role of endotoxin in cell death pathways and inflammation. 2016. <https://doi.org/10.1159/000452602>
23. Clementi A, Virzi GM, Brocca A, Ronco C. The role of endotoxin in the setting of cardiorenal syndrome type 5. *Cardiorenal Med* 2017; 276-83. <https://doi.org/10.1159/000475846>
24. Damman K, Testani JM. Hemodynamically, the kidney is at the heart of cardiorenal syndrome. 2018. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17126>
25. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: mechanisms and clinical implications. *Cleveland Clinic J Medicine* 2018. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17019>
26. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, et al. Clinical profile and outcomes of acute cardiorenal syndrome type 5 in sepsis. *PLoS One* 2018; 13 (1): e0190965.
27. Complex sepsis presentations, SEP-1 compliance, and outcomes. *JAMA Netw Open* 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2831700>
28. Liu Y, Zhang Y, Zhang X, Liu X, et al. Nomogram and machine learning models predict 1-year mortality risk in patients with sepsis-induced cardiorenal syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:792238. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.792238>
29. Liu Y, Zhang Y, Lu Y, Li HT, Yu C. Development and validation of a prognostic nomogram to predict 30-day mortality risk in patients with sepsis-induced cardiorenal syndrome. *Kidney Dis (Basel).* 2022; 8: 334-346. <https://doi.org/10.1159/000524483>
30. Kellum JA, Lameire N; ADQI Workgroup. Acute kidney injury in the era of big data—ADQI consensus. *Can J Kidney Health Dis* 2016; 3: 5.
31. Li F, Wang S, Gao Z, Qing M, et al. Harnessing artificial intelligence in sepsis care: advances in early detection, personalized treatment, and real-time monitoring. *Front Med (Lausanne).* 2025; 12: 1510792. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1510792>
32. Elliott A, Alhuneafat L, Bartos JA. Troponin's twist: a sepsis story beyond the heart. *J Am Heart Assoc* 2025; 14: e041428. <https://doi.org/10.1161/JAHA.125.041428>
33. Goffredo G, Barone R, Di Terlizzi V, et al. Biomarkers in cardiorenal syndrome. *J Clin Med* 2021; 10: 3433. <https://doi.org/10.3390/jcm10153433>
34. Ambriz-Alarcón MA, Arroyo-Espinosa DI, Meugniot-García H, et al. Acute myocardial injury assessed by hs-cTnl in early sepsis in a Mexican cohort. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024; 11: 28. <https://doi.org/10.3390/jcdd11010028>
35. Ferrière-Steinert S, Valenzuela Jiménez J, Heskia Araya S, et al. Early high-troponin and short-term mortality in sepsis: study protocol. *PLoS One* 2024; 19: e0301948. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05249-2>
36. Zheng P, Wang X, Guo T, et al. Cardiac troponin as prognosticator in sepsis: meta-analysis. *Immun Inflamm Dis* 2023; 11: e1014. <https://doi.org/10.1002/iid3.1014>
37. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, et al. Beyond the cardiorenal syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 773. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040773>
38. Choi EJ, Nam H, Chung CR, et al. Impact of Elevated Troponin Level at the Time of Sepsis Recognition on the Clinical Outcomes: A Propensity Score-Matched Cohort Study *J Am Heart Assoc.* 2025; 14: e038651. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.038651>
39. Ostermann M, Legrand M, Meersch M, et al. Biomarkers in acute kidney injury. *Ann Intensive Care* 2024; 14:1 45.
40. Guarino M, Luppi F, Maroncelli G, et al. Biomarkers in septic cardiomyopathy: a narrative review. *Clin Exp Med* 2025; 25: 298. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01842-5>
41. Liu Y, Zheng C, Liu X, et al. Early prediction of sepsis-induced cardiorenal syndrome: myoglobin outperforms troponin I. *Ren Fail* 2025; 47: 2542523.
42. Şengüldür E, Demir MC. Early lactate dynamics for 48-h mortality in emergency department sepsis. *BMC Emerg Med.* 2025;25:213.
43. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1181-1247.
44. Prescott HC, Ostermann M. What is new and different in the 2021 Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2023;[Epub ahead of print].
45. Coopersmith CM. Future directions in sepsis research. *J Intensive Med* 2025; 5: 211-213. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2025.03.004>
46. Zarbock A, Koyner JL, Gomez H, Pickkers P, Forni L; Acute Disease Quality Initiative group. Sepsis-associated acute kidney injury—treatment standard. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39 (1): 26-35. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad142>
47. Long B, Gottlieb M. Fluid volumes in adults with sepsis. *Acad Emerg Med.* 2024; 31: 716-717.
48. Rodríguez MR, Llopis Roca F, Rubio Díaz R, García DE, Julián-Jiménez A. Administración precoz de la antibioterapia empírica en los pacientes atendidos con sospecha de sepsis en el servicio de urgencias: revisión sistemática. *Emergencias.* 2025; 37: 44-55.
49. Thwaites L, Nasa P, Abbenbroek B, et al. Management of adult sepsis in resource-limited settings: global expert consensus statements using a Delphi method. *Intensive Care Med* 2025; 51: 21-38. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07735-7>
50. Aletras G, Bachlitzanaki M, Stratiniaki M, et al. The role of chloride in cardiorenal syndrome: a practical review. *J Clin Med* 2025; 14: 5230.

51. Meche V, Kundnani NR, Sharma A, et al. Cardio-renal syndrome: latest developments in device-based therapy. *J Clin Med* 2024; 13: 7814. [10.3390/jcm13247814](https://doi.org/10.3390/jcm13247814)
52. Wei S, Dong Y, Su Y, et al. Association between statin use and mortality in critically ill patients with sepsis including myocardial injury: a retrospective cohort study. *Eur J Med Res* 2025; 30: 543. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02711-3>
53. Li C, Zhao K, Ren Q, et al. Statin use during intensive care unit stay is associated with improved clinical outcomes in critically ill patients with sepsis: a cohort study. *Front Immunol* 2025; 16: 1537172. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1537172>
54. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
55. Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2020; 12: 161. <https://doi.org/10.3390/toxins12030161>
56. Matsushita K, Saritas T, Eiwaz MB, McClellan N, et al. The acute kidney injury to chronic kidney disease transition in a mouse model of acute cardiorenal syndrome emphasizes the role of inflammation. *Kidney Int* 2020; 97: 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.022>
57. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018;138:929-944. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814>
58. Hundae A, McCullough PA. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes. *Nephron Clin Pract* 2014; 127: 106-112. <https://doi.org/10.1159/000363705>
59. Petra E, Zoidakis J, Vlahou A. Protein biomarkers for cardiorenal syndrome. *Expert Rev Proteomics*. 2019;16:325-336. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1592682>
60. Calvier L, Martínez-Martínez E, Miana M, Cachofeiro V, et al. Impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail*. 2015;3:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.002>
61. Buonafina M, Martínez-Martínez E, Amador C, Gravez B, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 115: 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.12.011>
62. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway: biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta*. 2019;495:493-500. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.023>
63. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, Ravassa S, Buonafina M, López B, et al. CT-1 (cardiotrophin-1)-Gal-3 (galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension* 2019; 73: 602-611. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874>
64. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome. *Cardiol Res*. 2020;11:76-88. <https://doi.org/10.14740/cr955>
65. Pan J, Wang L, Sun Y. Inhibition of apoptosis signal-regulating kinase 1 might be a novel therapeutic target in the treatment of cardiorenal syndrome. *Int J Cardiol*. 2020;320:139. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.07.032>
66. Malek V, Gaikwad AB. Neprilysin inhibitors: a new hope to halt the diabetic cardiovascular and renal complications? *Biomed Pharmacother*. 2017;90:752-759. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.024>
67. Woo V, Connelly K, Lin P, McFarlane P. The role of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in heart failure and chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:1283-1295. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1576479>
68. Law S, Fontana M, Gillmore JD. Advances in Diagnosis and Treatment of Cardiac and Renal Amyloidosis. *Cardiol Clin*. 2021 Aug;39(3):389-402.
69. Sancharowala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2024 Jun 27;390(24):2295-307.
70. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, Naharro AM, Sachchithanatham S, Mahmood S, et al. Cardiorenal AL amyloidosis: risk stratification and outcomes based upon cardiac and renal biomarkers. *Br J Haematol*. 2019 Aug 1;186(3):460-70.
71. Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, Selvi A, Santoboni F, Bellasi A. Type-5 Cardiorenal Syndrome (CRS-5): An up to Date. *Nephrology @ Point of Care*. 2017 Jan 24;3(1).
72. Kim JA, Wu L, Rodriguez M, Lentine KL, Virk HUH, Hachem K El, et al. Recent Developments in the Evaluation and Management of Cardiorenal Syndrome: A Comprehensive Review. Vol. 48, *Current Problems in Cardiology*. Elsevier Inc.; 2023.
73. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein. Vol. 331, *JAMA*. American Medical Association; 2024. p. 778-91.
74. Mayer-Schönberger V, Cukier K. *Big data: a revolution that will transform how we live, work, and think*. London: John Murray; 2013.
75. Zoccali C, Mallamaci F. The cardiovascular-renal link and the health burden of kidney failure. *Eur Heart J*. 2023;44(13):1167-1169. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad039>
76. Iwashyna TJ, Liu V. What's so different about big data? A primer for clinicians trained to think epidemiologically. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(7):1130-1135. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201405-185AS>
77. Bagshaw SM, Goldstein SL, Ronco C, Kellum JA; ADQI 15 Consensus Group. Acute kidney injury in the era of big data: the 15th ADQI consensus conference. *Can J Kidney Health Dis* 2016;3:5.
78. Feng LH, Su T, Huang L, Liao T, et al. Development and validation of a dynamic nomogram for acute kidney injury prediction in ICU patients with acute heart failure. *Front Med (Lausanne)* 2025. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1544024>