



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

SINDROME CARDIORENAL TIPO 1 Y TIPO 2 EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

POGO MORAN JORGE ANDRÉS
MÉDICO

MACHALA
2020



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

SINDROME CARDIORENAL TIPO 1 Y TIPO 2 EN PACIENTES
CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

POGO MORAN JORGE ANDRÉS
MÉDICO

MACHALA
2020



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

SÍNDROME CARDIORENAL TIPO 1 Y TIPO 2 EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

POGO MORAN JORGE ANDRÉS
MÉDICO

ARCINIEGA JACOME LUIS ALFONSO

MACHALA, 20 DE FEBRERO DE 2020

MACHALA
20 de febrero de 2020

Nota de aceptación:

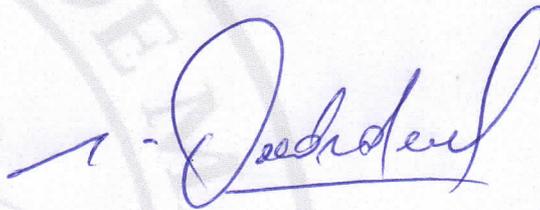
Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Síndrome cardiorenal tipo 1 y tipo 2 en pacientes con hipertensión arterial crónica, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



ARCINIEGA JACOME LUIS ALFONSO
1000723096
TUTOR - ESPECIALISTA 1



CHILIQUECA VILLACIS SIXTO ISAAC
0910156033
ESPECIALISTA 2



CARDENAS LOPEZ OSWALDO EFRAIN
1801392489
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: miércoles 19 de febrero de 2020 - 21:31

Síndrome cardiorenal

por Jorge Pogo

Fecha de entrega: 10-feb-2020 02:37p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1253446886

Nombre del archivo: turnitin_1.docx (39.88K)

Total de palabras: 1911

Total de caracteres: 10809

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, POGO MORAN JORGE ANDRÉS, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Síndrome cardiorenal tipo 1 y tipo 2 en pacientes con hipertensión arterial crónica, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

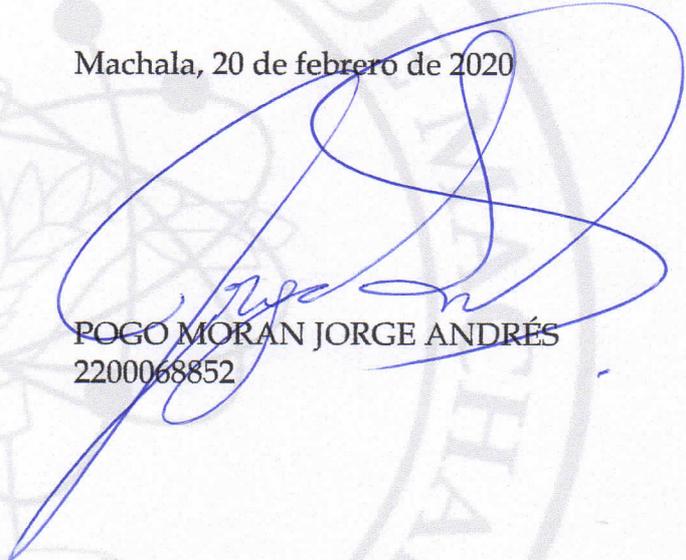
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 20 de febrero de 2020


POGO MORAN JORGE ANDRÉS
2200068852

RESUMEN:

En el año de 1827 el Dr. Richard Bright encontró relación entre enfermedad cardíaca y renal nombrandolo Síndrome Cardiorenal (SCR), se define como conjunto de síntomas que afectan a un órgano en este caso puede estar afectado el corazón, riñón o viceversa, por ende si los órganos afectados tuviesen un funcionamiento normal no surgieran anomalías; dentro de los subtipos de síndrome cardiorenal tenemos el tipo 1 y 2, que son aquellos que se producen a partir de una insuficiencia cardíaca que llevará a una lesión renal aguda, evolucionando a insuficiencia renal crónica, datos estadísticos, explica que el 50% de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) fallecerá por una enfermedad cardiovascular. **Objetivo:** Describir el síndrome cardiorenal tipo 1 y 2 en pacientes con hipertensión arterial crónica. **Metodología:** Se trata de un estudio descriptivo que se basa en la búsqueda de artículos en revistas indexadas tales como: Pub MED, Science Direct, Elsevier, de los últimos 5 años. **Conclusión:** El síndrome cardiorenal tipo 1 y 2 se producirán a partir de la disfunción cardíaca primaria la cual conducirá a una lesión renal aguda o crónica

Palabras Clave:

Síndrome cardiorenal (SCR), Enfermedad cardiovascular(ECV), Enfermedad renal crónica (ERC), Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), Insuficiencia renal aguda (IRA).

ABSTRACT:

In the year of 1827, Dr. Richard Bright found a relationship between Heart and kidney disease by naming it Cardiorenal syndrome (CRS), which is defined as a set of symptoms that affect an organ in this case the Heart, kidney or viceversa may be affected, so that if the affected organs had normal non-surgical functioning abnormalities, within the subtypes of cardiovascular síndrome we have type 1 and 2, which are those that occur from a heart failure that will lead to water renal injury, which will progress to chronic renal failure, statistical data explains that 50% of patients with chronic kidney disease(CKD) will die from cardiovascular disease. **Objective:** Describe type 1 and 2 cardiorenal syndrome in patients with chronic arterial hypertension. **Methodology:** This is a descriptive study base the search for articles in indexed journals such as: Pub MED, Science Direct, Elsevier, of the last five years. **Conclusion:** Type 1 and 2 cardiorenal syndrome will be generated from primary cardiac dysfunction which will lead to acute or chronic kidney injury.

Keywords:

Cardiorenal syndrome (CRS), Cardiovascular disease (CVD), Chronic renal disease (CKD), Renin angiotensin aldosterone system (SARS), Acute renal Failure (ARF)

ÍNDICE

RESUMEN:	1
ABSTRACT:	2
INTRODUCCIÓN:	4
DESARROLLO:	6
Antecedentes:	6
Clasificación de síndrome cardiorenal (SCR):	6
CONCLUSIONES:	12
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:	13

INTRODUCCIÓN:

Los problemas cardíacos representan casi el 50% de las muertes en pacientes con enfermedad renal crónica, a nivel mundial existe una prevalencia de 80% de pacientes con enfermedades cardiovasculares en hemodiálisis hospitalizados por síndrome coronario agudo, guardando relación de interacciones entre los órganos riñón y corazón; el corazón es el encargado de bombear la sangre para que circule por el cuerpo, mientras que los riñones depuran la sangre circulante y eliminan las sustancias metabolizadas asegurando así el balance hidroelectrolítico y la maduración del linaje mieloide; entre los factores de riesgo elevados están las personas diabéticas, dislipidémicas e hipertensas¹

El Síndrome Cardio-Renal encierra una variedad de condiciones agudas o crónicas, el cual determina que el primer órgano que se deteriore puede ser el corazón o el riñón, en los últimos años se reconoce la superposición clínica y la complicada fisiopatología entre Enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (ECV), la ECV tiene múltiples efectos negativos en la función renal, ocasionando la muerte en el 50% de los pacientes hospitalizados con ERC, pero de una manera u otra la insuficiencia renal afecta la función normal del corazón; la concomitancia de enfermedades Cardio-renales incrementa el costo de atención, la morbilidad y mortalidad.²

Según la organización denominada, “La iniciativa de Calidad de Diálisis Aguda” (ICDA), en consenso en el año 2010, realizó la clasificación de síndrome cardiorenal (SCR), en 5 subtipos basados en su disfunción orgánica primaria y cronicidad; como anexo estadístico los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca han sido asociados con hospitalizaciones a repetición.³

Actualmente existen tres mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo y progresión de interacciones Cardio-renales - reno- cardíacas: Alteraciones hemodinámicas producto del bajo gasto cardiaco con alteración del retorno venoso; desregulación del eje hormonal a través de la activación del sistema simpático y/o desencadenante de la sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y otros factores que producen una aceleración que progresa a insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica, inflamación local y sistémica provocando alteraciones en la inmunidad celular; cambios en el metabolismo por desnutrición, anemia y trastorno óseo.⁴

Ante esta problemática me he permitido realizar la siguiente revisión, con el objetivo describir el síndrome cardiorenal tipo 1 y 2 en pacientes con hipertensión arterial crónica, a través de la revisión de artículos científicos actualizados en revistas indexadas como son Pub Med, Sciece Direct, Elsevier, lo que permitirá identificar las causas de síndrome cardiorenal disminuyendo así las altas tasas de morbimortalidad.

DESARROLLO:

Antecedentes:

Thomas Lewis utilizó por primera vez el término cardiorenal en el año de 1913, en donde describió la disnea paroxística en pacientes con enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal, en el año de 1827 el Dr. Richard Bright determinó, la asociación que existía entre la enfermedad cardíaca y renal, acuñándole el nombre de síndrome cardiorenal (SCR), en el año de 1940 se lo utilizó para describir las interacciones complejas entre el corazón y el riñón.⁵

En el año 2004, el “Instituto Nacional de Sangre, Corazón y Pulmón”, definió al síndrome cardiorenal como la manifestación clínica extrema de desregulación cardiorenal determinada por un fracaso del uso de terapia, para mejorar los síntomas congestivos de la insuficiencia cardíaca producto de una insuficiencia renal, el porqué de la interrelación Cardiorenal yace en que ciertos factores cardiovasculares dependerán de la regulación de sodio y agua por parte del riñón, en su contraparte el funcionamiento renal se verá afectado directamente por el volumen sanguíneo y la fuerza que ejerce la sangre contra los vasos sanguíneos.⁶

Clasificación de síndrome cardiorenal (SCR):

La relación bidireccional que existe entre disfunción cardíaca y renal, ha logrado que se establezca una clasificación que fue realizada en la conferencia de 2010, en donde se propuso el sistema de clasificación Cardiorenal que consiste en que el mismo se subdividirá en cinco subtipos reconociendo que cada uno de los pacientes catalogados en cada subtipo, pueden escalar entre subtipos durante el curso de la enfermedad.¹; tipo 1) insuficiencia cardíaca aguda que produce una lesión renal aguda, tipo 2), insuficiencia cardíaca crónica que progresará a enfermedad renal crónica, tipo 3), compromiso renal agudo que conlleva a disfunción cardíaca crónica, tipo 4), enfermedad renal crónica que produce disfunción cardíaca crónica, tipo 5) afectación de órganos corazón y riñón.⁶

Tabla 1. Clasificación del síndrome cardiorenal basada en un sistema propuesto por Ronco y Mcculough. 2010.

Subtipo	Definición
Tipo 1 (Cardiorenal agudo)	Insuficiencia cardiaca aguda que conduce a lesión renal aguda
Tipo 2 (Cardiorenal crónico)	Insuficiencia cardiaca crónica que conduce a insuficiencia renal
Tipo 3 (Reno cardíaco agudo)	Lesión renal aguda que conduce a insuficiencia cardiaca
Tipo 4 (Reno cardíaco crónico)	Enfermedad renal crónica que conduce a insuficiencia cardiaca
Tipo 5 (Cardio renal secundario)	Condición sistémica que conduce a insuficiencia cardiaca y renal

Fuente: Hadjiphilippou S. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. J R Soc Med. 2016;109(1):12–17. Doi: 10.1177/0141076815616091

En los Síndromes cardiorenales SCR tipo 1 y Tipo 2, abarcan trastornos donde la disfunción cardiaca primaria conduce a una lesión renal aguda (IRA) y progresa a enfermedad renal crónica (ERC); algunos factores de riesgo tienen un papel fundamental en la enfermedad renal (ER), dentro de ellos encontramos la diabetes mellitus e hipertensión que modificarán la estructura endotelial; existen factores de riesgo ateroscleróticos que comprometerán el

funcionamiento renal causando SCR, por lo que se establece la asociación de antecedentes de insuficiencia cardiaca, con la función renal basal como fuertes predictores del deterioro del SCR.³

En la revisión sistemática "Efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) sobre la mortalidad por causas renales, diabetes y albuminuria" realiza por Waky a partir de ensayos clínicos sobre los IECA y ARA-II, obtenidos desde el año 1970 hasta el 31 de diciembre de 2016, los artículos revisados fueron 1797, 1492 fueron excluidos, 305 se leyeron completamente acogiendo 25 por cumplir con criterios de inclusión y constan de 10.363 participantes diabéticos y con albuminuria, dentro estos estudios admitidos reportaban al menos una de las causas primarias: la mortalidad y alteración del funcionamiento renal con aumento de creatinina, por lo que se concluye que los IECA y ARA- II disminuyen el riesgo de que el paciente incremente la creatinina sérica y termine en diálisis, pese a disminuir el riesgo ambos no logran reducir la mortalidad por causas cardiovasculares, para proteger el riñón en personas diabéticas con albuminuria, se debe optar por el grupo de fármacos Antagonista de Receptor de angiotensina (ARA-II).⁷

Según Mavrakanas et al, en su estudio de cohorte retrospectivo," Epidemiología e historia Natural de los síndromes Cardioresnales con Ecografía" recopila ecografías transtorácicas desde el año 2004-2014, se incluyeron 30. 681 pacientes de los cuales 2.512 presentaron algún tipo de SCR; se demostró que la ecografía transtorácica pronóstica los fenotipos de SCR tipo 1-3 que también se los conoce como SCR agudos, se los asocia con aumento de riesgo de la mortalidad en pacientes con ERC; los subtipos SCR tipo 2 y 4 sobrevivieron más que los SCR agudos por lo cual el 19% de los pacientes con SCR crónico desarrollarán un síndrome agudo.⁸

El estudio realizado en los años 2008-2013, Quader M., et, al, en el cual publicó el "Impacto de la recuperación de la función renal utilizando dispositivo de soporte de asistencia ventricular izquierda", los pacientes incluidos en el estudio son mayores de 18 años, a

quienes se les implantó dispositivo de asistencia de flujo ventricular izquierda (DAFVI) en Virginia, Estados Unidos; los pacientes intervenidos fueron 132 implantándole el dispositivo conociendo que tenían insuficiencia renal en el momento de la cirugía, la tasa de filtración glomerular (TFG) antes del procedimiento fue 48 ml/min y luego de colocar el dispositivo a los 30 días, 3 meses y 9 meses, la TFG fue de 79, 71, 63 ml/min respectivamente; lo que determina que la TFG mejorará sustancialmente en los primeros 30 días, por el uso de dispositivo asistencial de flujo ventricular izquierdo.⁹

En el año de 2009 -2014, según Williams B., et. al., en su estudio de ensayo cruzado aleatorizado de doble ciego “Espironolactona versus placebo, bisoprolol y doxazosina para determinar el tratamiento para hipertensión resistente a los medicamentos (PATHWAY-2)”, se seleccionaron 436 pacientes de los cuales se excluyeron 21 por TFG < 45ml/min; a 285 pacientes se les administró espironolactona, 282 doxazosina, 285 bisoprolol y 274 placebo, la espironolactona es efectiva acompañada de otro antihipertensivo o como monoterapia evitando la retención de sodio por lo tanto disminuye la progresión a hipertrofia ventricular, pese a buenos resultados no se ha demostrado que sea efectivo en el tratamiento de SCR.¹⁰

En el hospital militar de Polonia en los años 2010 – 2012, se realizó el estudio del autor Sokolski et., al., denominado “Niveles urinarios de nuevos biomarcadores renales y riesgo de empeoramiento de la función renal y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda”, participaron 132 pacientes con criterios de inclusión: >18 años y ser diagnosticado de Insuficiencia cardiaca aguda; encontrando niveles urinarios elevados de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (LAGN), la molécula de daño renal (MDR-1) y Cistatina C (Cys-C), como resultado obtenido 13 pacientes presentaron daño renal franco y en 15 pseudo daño renal, lo que determina que MDR-1 y Cistatina C, tienen alto valor predictor de daño renal franco en una insuficiencia cardiaca.¹¹

En el año 2015 el estudio “La B2 microglobulina y TIMP1 se unen en la remodelación y falla cardiovascular” el cual indago sobre el nivel plasmático de B2 microglobulina y TIMP1 en 79 pacientes dividiéndolos en tres grupos: 24 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sin

enfermedad renal, 25 sedentarios que fue el grupo de control y 30 maratonistas veteranos con corazón de atleta, los participantes fueron acogidos en las Unidades Médicas Universitarias de Azienda, Italia, dentro de los criterios de exclusión fueron quienes presentaron neoplasias, disfunción hepato-renal y trastornos hemostáticos, las muestras recogidas en ayunas y el mismo día que se realizó electrocardiograma, ecografía Doppler y ecografía abdominal; se determinó que B2 microglobulina y TIMP-1 reflejan información pronóstica y diagnóstica acerca de la función cardiorenal, además que en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y síndrome cardiorenal serán biomarcadores que predecirán la morbilidad y mortalidad.¹²

Según Tansu Sav, Faruk Cecen, Enver S., en el estudio prospectivo aleatorizado, “Los efectos de terapia de diuréticos y ultrafiltración en los marcadores de estrés oxidativo en pacientes con síndrome cardiorenal”, en el año 2017, en donde participaron 77 pacientes con SCR (un grupo de 37 pacientes con ultrafiltración (UF) y 40 en el grupo de terapia con furosemida, los niveles plasmáticos de marcadores de estrés oxidativo como son: superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), melondialdehído (MDA), glutatión peroxidasa (GPx), se los estudió al ingreso y al final del proceso; se estableció que en ambas terapias los niveles de marcadores de estrés oxidativo son análogos en los pacientes con SCR.¹³

Según Verbrugge F. et., al, en el estudio “Uso de la Espironolactona para aumentar la natriuresis en la insuficiencia cardíaca congestiva en síndrome cardiorenal” que se publicó en el año 2018; el estudio consta de 80 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con sobrecarga de volumen y SCR, en donde se utilizaron tratamientos con acetazolamida, diuréticos de asa a baja y alta dosis, espironolactona de 25 mg al alta hospitalaria, encontrando que en 34 de 80 pacientes se produjo hipokalemia e hiperkalemia debido al uso de espironolactona oscilando entre $<3,5$ y $>5,5$ mmol/l respectivamente; se estableció que el uso de espironolactona de forma preventiva en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con alto riesgo de SCR, es seguro e incrementa la natriuresis.¹⁴

El estudio aleatorizado de doble ciego realizado por Rajiv Agarwala, et. al., en el año de 2018, llamado “ El patirómero para permitir el uso de la espironolactona en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial persistente y enfermedad renal crónica”, constó de 146 pacientes presentaron hipertensión arterial sostenida de 135-160 mm/hg con enfermedad renal crónica con TFG de 25-45 ml/min con potasio 4,3 a 5,1 mEq/ml, se agruparon en dos subgrupos uno de espironolactona más patirómero vs espironolactona más placebo, demostrando que la terapia de espironolactona con patirómero será de gran utilidad en el manejo de pacientes con hipertensión arterial sostenida y enfermedad renal crónica. ¹⁵

CONCLUSIONES:

- El síndrome cardiorenal tipo 1 y 3 se producirán en el 19% de los pacientes con síndrome cardiorenal crónica aumentando la mortalidad en los síndrome cardiorenales tipo 2-4, de forma similar el uso de espironolactona aumentará la natriuresis evitando así la sobrecarga de volumen, paso inicial para insuficiencia cardíaca.
- Los biomarcadores serán una piedra angular para identificar de manera rápida el síndrome cardiorenal y poder clasificar al paciente en los distintos subtipos del síndrome, antes que progrese la cronicidad del mismo, para así elegir la terapia adecuada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hadjiphilippou S. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. *J R Soc Med.* 2016;109(1):12–17. Doi: 10.1177/0141076815616091
2. Naranjo M, Lerma E V., Rangaswami J. Cardio-Renal Syndrome: A double edged sword. *Dis Mon.* 2017;63(4):92–100. Doi: 10.1016/j.disamonth.2017.02.001
3. Uduman J. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):391–399. Doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.009
4. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, Von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: Epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610–623. Doi: 10.1038/nrneph.2016.113
5. Lullo L Di, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):31–40. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.003
6. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Parissis J, Butler J, Boudoulas H. The Cardio-Renal Interrelationship. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(6):636–648. Doi: 10.1016/j.pcad.2016.12.003
7. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(3):768–779. Doi: 10.1159/000489913
8. Mavrakanas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1624–1633. Doi: 10.2215/CJN.04020417

9. Quader M, Goodreau AM, Johnson RM, Wolfe LG, Feldman GM. Impact of renal function recovery utilizing left ventricular assist device support. *J Card Surg.* 2020;35(1):100–107. Doi: 10.1111/jocs.14320
10. Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059–2068. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
11. Sokolski M, Zymlński R, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Todd J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):760–767. Doi: 10.1002/ejhf.746
12. Vianello A, Caponi L, Galetta F, Franzoni F, Taddei M, Rossi M, et al. β 2-Microglobulin and TIMP1 are linked together in cardiorenal remodeling and failure. *Cardiorenal Med.* 2015;5(1):1–11. Doi: 10.1159/000369260
13. Savav T, Cecen F, Albayrak ES. The effects of ultrafiltration and diuretic therapies on oxidative stress markers in patients with cardio-renal syndrome. *Minerva Urol Nefrol.* 2017;69(4):400–407. Doi: 10.23736/S0393-2249.16.02663-1
14. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol.* 2019;74(2):100–107. Doi: 10.1080/00015385.2018.1455947
15. Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo MR, Warren S, Arthur S, et al. Patiromer to enable spironolactone use in the treatment of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease: Rationale and design of the AMBER Study. *Am J Nephrol.* 2018;48(3):172–180. Doi: 10.1159/000492622