



Revista argentina de cardiología

ISSN: 0034-7000

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

BELZITI, CÉSAR A.

El riñón en el trasplante cardíaco, relato de una travesía

Revista argentina de cardiología, vol. 90, núm. 2, 2022, Marzo-Abril, pp. 146-151

Sociedad Argentina de Cardiología

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i2.20499>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305372250011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# El riñón en el trasplante cardíaco, relato de una travesía

## *The Kidney in Heart Transplantation, Tale of a Journey*

CÉSAR A. BELZITI<sup>1</sup>, MTSAC, 

### RESUMEN

La intención de esta actualización es destacar la relación que se establece entre el corazón y el riñón a lo largo de toda la travesía que implica un trasplante cardíaco.

Frente al mismo, el sistema cardiovascular y el renal se comportan como compañeros de un viaje que, a veces, es difícil determinar cuándo comienza, y que los obliga a superar diferentes obstáculos, como los cambios hemodinámicos, la respuesta neurohumoral e inflamatoria, la injuria quirúrgica, la reacción inmunológica y la toxicidad medicamentosa. Esta relación puede verse como una aventura que indefectiblemente deben compartir.

En este viaje trataremos de acompañar a ambos órganos, pero fijando la atención especialmente en el riñón, y describir las conexiones, mecanismos de protección y de perjuicio que se generan a lo largo del recorrido.

En la travesía podemos reconocer respuestas solidarias, para sostener el equilibrio entre ambos sistemas, pero en ese intento de protección se producen daños colaterales.

**Palabras claves:** Trasplante cardíaco - Conexión cardio-renal - Insuficiencia renal aguda - Síndrome cardio-renal - Inflamación

### ABSTRACT

The aim of this update is to highlight the relationship between the heart and the kidney throughout the entire journey involved in heart transplantation.

Faced with heart transplantation, the cardiovascular and renal systems behave as mates of a journey that, at times, is difficult to determine when it starts, and that forces them to overcome different obstacles, such as hemodynamic changes, neuro-humoral and inflammatory response, surgical injury, immune reaction, and drug toxicity. This relationship can be seen as an adventure that they must inevitably share.

We will try to accompany both organs in this journey, but paying special attention to the kidney, describing the associations and the protection and damage mechanisms that are generated throughout its course.

In this journey we can recognize solidarity responses to maintain the balance between both systems, but in this attempt to protect, collateral injury occurs.

**Key words:** Heart transplant - Heart-kidney crosstalk - Acute kidney injury - Cardiorenal syndrome - Inflammation

### INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de trasplante cardíaco (TXC) se pone el centro de la atención en el órgano trasplantado y quizás, se soslaya la importancia que tiene el riñón en el manejo del paciente y en su evolución tanto aguda como alejada.

La intención de esta actualización es destacar la relación que se establece entre ambos órganos a lo largo de toda la travesía que implica un TXC.

Frente al mismo, el sistema cardiovascular y el renal se comportan como compañeros de un viaje que, a veces, es difícil determinar cuándo comienza y que los obliga a superar diferentes obstáculos, como los

cambios hemodinámicos, la respuesta neurohumoral e inflamatoria, la injuria quirúrgica, la reacción inmunológica y la toxicidad medicamentosa. Esta relación puede verse como una aventura que indefectiblemente deben compartir.

En este viaje trataremos de acompañar a ambos órganos, pero fijando la atención especialmente en el riñón, y describir las conexiones, mecanismos de protección y de perjuicio que se generan a lo largo del recorrido.

De manera muy esquemática podemos definir tres etapas:

**Etapas 1.** Se refiere al periodo prequirúrgico y al impacto de la insuficiencia cardíaca (IC) sobre la

función renal y los mecanismos de adaptación que adoptan ambos órganos para mantener el equilibrio hemodinámico y del medio interno.

**Etapas 2.** Corresponde al postoperatorio inmediato, con los cambios hemodinámicos e inflamatorios que acompañan a la injuria quirúrgica.

**Etapas 3.** Es la vinculada con el postoperatorio alejado, el efecto de la medicación inmunosupresora y el impacto pronóstico de la insuficiencia renal (IR) en la sobrevida alejada.

El corazón y el riñón tienen una vinculación estrecha, y ante cambios de una de las partes se genera una respuesta de la otra; esto ocurre en ambos sentidos, estableciendo una relación bidireccional. Las respuestas se sostienen y amplifican, y se genera un circuito que tiende a potenciarse y perpetuarse. Este circuito intenta mantener la estabilidad cardiovascular y renal, con sostén de la presión arterial y la perfusión renal, pero tiene también efectos negativos en ambos extremos del circuito, con generación de hipoxia renal, sobrecarga de volumen y falla cardíaca. La relación tiende hacia la homeostasis, pero a costa de daños colaterales.

La conexión entre el corazón y el riñón, además de los mecanismos hemodinámicos, se establece en múltiples niveles y se producen respuestas de tipo neurohumoral e inflamatorio, cambios en el estado ácido-base, en los fluidos corporales y desórdenes del metabolismo óseo, anemia y alteraciones nutricionales.

Al hablar de la vinculación de estos dos sistemas es necesario discutir el síndrome cardiorrenal (SCR). Este término se refiere a la afectación concomitante de ambos sistemas, y a que la condición patológica de un sistema afecta al otro. En 2008, en la conferencia de consenso del grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) se definió y se clasificó en cinco tipos. (1)

SCR tipo 1. Síndrome cardiorrenal agudo, cuando la aparición de IC aguda produce IR aguda.

SCR tipo 2. Síndrome cardiorrenal crónico, cuando la IC crónica lleva progresivamente a la IR crónica.

SCR tipo 3. Síndrome renocardíaco agudo, cuando la aparición de IR aguda produce IC aguda.

SCR tipo 4. Síndrome renocardíaco crónico, cuando la IR crónica lleva a alteraciones estructurales y funcionales del corazón.

SCR tipo 5. SCR secundario a una causa sistémica, que ocasiona IC e IR.

La clasificación considera dos aspectos: el primero es reconocer el órgano que falla en primer término y se le atribuye la responsabilidad del problema, y el segundo es si la disfunción es de aparición aguda o crónica.

Esta clasificación ayuda a la interpretación del cuadro clínico, tiene importancia como aproximación inicial al problema, pero no siempre se puede ubicar al paciente en uno de los tipos de SCR y tampoco es fácil determinar si el cuadro es agudo o es crónico.

### Primera etapa de la travesía

La primera etapa de la travesía está dominada por la IC avanzada, que es la que lleva al TXC. Se trata

de pacientes en quienes se agotaron las opciones terapéuticas y al momento del trasplante suelen estar bajo tratamiento inotrópico y asistencia circulatoria o respiratoria, que pueden agravar la estabilidad hemodinámica y renal. Cuando existe IR concomitante, que es una situación muy frecuente, constituyen el SCR tipo 1 o tipo 2, según el tiempo de evolución de la IC. En la IC se desencadenan respuestas, neurohumorales e inflamatorias.

### Respuesta hemodinámica y neurohumoral

En condiciones normales los riñones reciben el 20-25% del volumen minuto cardíaco (VM). En la IC avanzada habitualmente existe caída del VM, y de no existir mecanismos de adaptación caería la perfusión sanguínea renal y el filtrado glomerular. La presión de perfusión renal (PPR) depende del gradiente de presión que se establece entre la presión arterial media (PAM) y la presión venosa central (PVC),  $PPR = PAM - PVC$ . El VM depende de la precarga, la poscarga, la contractilidad y la frecuencia cardíaca.

En la IC avanzada la caída del VM o un VM insuficiente para llenar el lecho vascular ocasionan caída de la PPR; para evitar este efecto indeseable se desencadenan mecanismos compensadores. La caída del VM y del flujo renal estimula los receptores del seno carotídeo, el arco aórtico y el aparato yuxtaglomerular, que activan por vía neurohumoral al sistema nervioso simpático (SNS) y al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y aumentan la secreción no osmótica de vasopresina, que llevan a la retención de agua y sodio, y por vasoconstricción de la arteriola aferente renal disminuyen la perfusión renal y su función excretora. La angiotensina II, por mecanismo no osmolar, estimula la secreción de hormona antidiurética y potencia la respuesta neurohumoral, y al unirse a sus receptores produce la activación de moléculas reactivas de oxígeno que pueden provocar hipertensión, arritmias y muerte celular. (2)

A pesar de la caída del flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular puede mantenerse por un tiempo, pero si continúa la sobreestimulación neurohumoral, la vasoconstricción arteriolar y la hipoperfusión renal llevan a la hipoxia y al daño estructural renal. (3)

Como fue mencionado, el segundo componente de la fórmula de la PPR es la PVC. La falla cardíaca izquierda, por definición con presión capilar pulmonar elevada, puede ocasionar hipertensión arterial pulmonar y falla del ventrículo derecho y aumento de la PVC, que produce disminución del gradiente de presiones (PAM-PVC), indispensable para mantener la perfusión renal adecuada.

La congestión renal, además de producir disminución del flujo sanguíneo renal, produce escape del líquido intravascular hacia el espacio extravascular con disminución del VM efectivo y estimulación del SRAA, que ocasiona retención hidrosalina. En resumen, se potencia y perpetúa la estimulación neurohumoral ya presente. (4)

Cuando la falla derecha es más grave la congestión renal se acompaña de congestión de otras vísceras abdominales, aumento de la presión intraabdominal y presión venosa renal con la consiguiente disminución de la perfusión renal. La IR secundaria a la IC avanzada es la regla en los pacientes al enfrentar el TXC. Debe mencionarse que en muchos casos de IC aguda también puede observarse aumento de la PVC, y que en los que presentan PVC mayor de 24 mmHg, hasta un 70% desarrolla IR durante la hospitalización. (5,6)

### Respuesta inflamatoria

En esta etapa del viaje juega un papel importante la respuesta inflamatoria que acompaña a la IC. La activación del sistema nervioso simpático y el SRAA aumenta la presencia de moléculas proinflamatorias en el corazón y riñón, y produce cambios hemodinámicos y estructurales en ambos órganos. Las citoquinas circulantes provocan vasodilatación, hipotensión arterial y pueden llevar a remodelamiento cardíaco, fibrosis y deterioro de la función ventricular. (7,8)

Bajo el estímulo adrenérgico las células mononucleares activadas, el miocardio injuriado y los tejidos periféricos hipoperfundidos son las fuentes de producción de citoquinas. La traslocación bacteriana y la liberación de endotoxinas por edema e isquemia intestinal es otro mecanismo propuesto. De todas las citoquinas proinflamatorias, las más estudiadas y vinculadas con la IC son la interleuquina (IL) 6 y la IL-1, y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). (9,10)

La IL-1 se ha aislado en los miocitos de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática y produce depresión contráctil, arritmia y apoptosis. La concentración

sanguínea de IL-6 se encuentra elevada en pacientes con falla cardíaca y provoca hipertrofia miocítica y disfunción ventricular. (11)

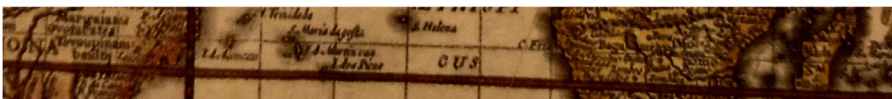
La elevación del TNF $\alpha$  en la sangre de los pacientes con IC produce disfunción ventricular, apoptosis e interviene en el desarrollo de la caquexia cardíaca. (12-14)

La actividad inflamatoria en la IC ha sido medida con distintos marcadores séricos, como la proteína C reactiva (PCR), la mieloperoxidasa, las moléculas de adhesión intracelular (ICAM) y últimamente las moléculas de ácido ribonucleico no codificante (micro RNA). (15-18)

La relación entre marcadores inflamatorios e IC surge fundamentalmente de estudios observacionales y retrospectivos, con conclusiones contradictorias que dificultan trasladarlos a la práctica clínica, y las drogas con acción antiinflamatoria probadas en la IC, como los corticoides, las estatinas, los bloqueadores del TNF $\alpha$  o la inmunoglobulina no demostraron beneficios en puntos finales clínicos. (19)

Se acepta que la respuesta inflamatoria se asocia a peor pronóstico, tanto en la IC con función disminuida como preservada, pero no está demostrada la causalidad y probablemente deba interpretarse como un marcador de riesgo. (20,21)

Continuando con esta alegoría, se puede decir que la “nave renal” ha concluido la primera etapa de este viaje, pero no llega indemne: la función renal en los pacientes con IC avanzada es anormal casi sin excepción. Los cambios hemodinámicos de la IC, la respuesta neurohumoral e inflamatoria, por los mecanismos ya descriptos, siempre afectan en distinto grado la función renal. Se puede seguir el itinerario en la Hoja de ruta (Figura 1)



Partida IC	1ª Etapa IC avanzada	2ª Etapa TxC	3ª Etapa seguimiento alejado	
Bajo VM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación SRAA</li> <li>• Activación SNS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasoconstricción</li> <li>• Hipoperfusión</li> <li>• Congestión renal</li> <li>• Aumento PIA</li> <li>• Menor flujo renal</li> <li>• Menor FG</li> <li>• Retención de H<sub>2</sub>O y Na</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRA</li> <li>• Acidosis metabólica</li> <li>• Toxinas urémicas</li> <li>• Hiperkalemia</li> <li>• Disfunción mitocondrial</li> <li>• Citoquinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA</li> <li>• DBT</li> <li>• Toxicidad por Anticalcineurínicos</li> <li>• IC</li> </ul>
Aumento PVC				




Fig. 1. Hoja de ruta de la travesía renal.

IC: insuficiencia cardíaca, TxC: trasplante cardíaco, VM: volumen minuto, PVC: presión venosa central, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona, SNS: sistema nervioso simpático, HAD: hormona antidiurética, PIA: presión intraabdominal, FG: filtrado glomerular, H<sub>2</sub>O: agua Na: sodio IRA: insuficiencia renal aguda, HTA: hipertensión arterial, DBT: diabetes.

## Segunda etapa de la travesía

En estas circunstancias el riñón debe enfrentar la segunda etapa, que es el TXC y el postoperatorio inmediato. Una embarcación inestable debe enfrentar la tormenta que significa el TXC.

La IR aguda (IRA) es una complicación frecuente, con una incidencia de hasta el 30% luego de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC); un 1% puede requerir terapia de remplazo renal. Está demostrado que aún cambios mínimos de la creatinina en el postoperatorio se asocian con peor sobrevida, y el TXC no escapa a esta regla. (22-24)

Dentro de los factores predisponentes para el desarrollo de IRA post cirugía cardíaca, además de la edad del paciente, la diabetes y aspectos técnicos como el tipo de cirugía, el tiempo de CEC y la preservación miocárdica, se cuentan la IC, la función ventricular disminuida, la asistencia circulatoria y la mala función renal previa que, como fue mencionado, están sistemáticamente presentes en el TXC. La hipertensión pulmonar preoperatoria también fue identificada como un factor predisponente para el desarrollo de IRA. (25)

IRA en el postoperatorio en la cirugía cardíaca y el TXC

Las causas por las que se produce IRA en la cirugía con CEC, se pueden clasificar en preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias inmediatas. Las preoperatorias son las debidas a los efectos hemodinámicos e inflamatorios de la IC avanzada y la afectación renal previa ya mencionados, a los que hay que agregar el uso de drogas que dificultan la autorregulación renal, como las que actúan sobre el SRAA, la vasoconstricción renal producida por algunos inotrópicos y la nefrotoxicidad de las soluciones de contraste. (22,26)

Las causas intraoperatorias aceptadas son la disminución de la perfusión renal durante la CEC, la ausencia de flujo pulsátil y el efecto hemodinámico de drogas anestésicas y vasoactivas, y debe mencionarse a la inflamación provocada por la injuria quirúrgica y la CEC. En el postoperatorio la inestabilidad hemodinámica, la depleción de volumen, sustancias nefrotóxicas, infecciones y la respuesta inflamatoria son todos factores que pueden llevar a la IRA. (27-29)

En el postoperatorio del TXC es frecuente el desarrollo de IRA. En una serie de nuestro grupo, en 112 TXC, clasificados según los criterios KDIGO, solo el 27% no desarrolló IRA, el 29% presentó AKI 1 (aumento de la creatinina sérica basal de 1,5 a 2 veces dentro de los 7 días), el 16% AKI 2 (aumento de creatinina 2 a 3 veces) y el 26% AKI 3 (aumento >3 veces, o terapia de remplazo renal). Un 24% requirió terapia de remplazo renal en el postoperatorio. La presencia de IRA clasificada de esta manera mostró un gradiente de mortalidad creciente, hospitalaria y al año. (30)

Otros estudios coinciden en la frecuencia elevada de IRA luego del TXC y su importancia pronóstica inmediata y alejada. (31,32)

La IRA puede producir la disfunción cardíaca por diversas vías. Se acepta que la activación del SRAA

genera vasoconstricción arteriolar y retención hidrosalina que provoca falla cardíaca. La activación del SNS, además de estimular el SRAA, provoca hipertrofia y apoptosis miocítica y aumenta el consumo de oxígeno miocárdico. (33)

En la IRA también aumenta la actividad inflamatoria. La injuria renal activa células inflamatorias a nivel renal, con liberación de citoquinas proinflamatorias, como distintas interleuquinas, interferón,  $TNF\alpha$  y TWEAK (*tumor necrosis factor-like weak*) con un efecto depresor sobre la función ventricular. (34-36)

La acidosis metabólica produce depresión miocárdica; las alteraciones electrolíticas favorecen la aparición de arritmias, y el aumento de urea y toxinas urémicas provocan disfunción endotelial, daño vascular y aumentan la actividad inflamatoria. (37)

Se ha demostrado que en la IRA experimental se produce disminución de la actividad mitocondrial con menor capacidad de generar fosfatos de alta energía, que a nivel miocárdico disminuye la contractilidad y genera apoptosis. (38)

Es claro que la IRA en el postoperatorio agrava la IC, y como vimos la IC produce y agrava la IR. Ver en la hoja de ruta. (Figura 1)

## Tercera etapa de la travesía

Pasada la tormenta del TXC y su postoperatorio inmediato, el riñón ingresa a la etapa 3, una navegación por aguas más tranquilas, pero no exenta de riesgos. (Figura 1)

Debe mencionarse el efecto sostenido sobre el riñón de factores de riesgo como la hipertensión arterial y la diabetes que pueden alterar su función y estructura. Dichos factores pueden estar presentes y haber sido causa de la cardiopatía que llevó al TXC, como en la cardiopatía isquémica o hipertensiva; o pudieron desarrollarse en el período postrasplante por el efecto de la medicación o la IC debida a enfermedad vascular del injerto o rechazos.

El avance en los inmunosupresores fue fundamental para la mejoría de los resultados del TXC, pero los mismos poseen efectos adversos. Las drogas anticalcineurínicas, como la ciclosporina y el tacrolimus, pueden generar nefrotoxicidad con hallazgos anatomopatológicos característicos. El mecanismo inicial es la vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular, con hipoxia renal que en etapas iniciales puede ser reversible y que habitualmente mejora con la reducción o suspensión de la droga, pero puede llevar a una arteriopatía con depósitos hialinos subintimales y periadventiciales PAS positivos, semejantes a los observados en la arteriolosclerosis hialina, y evolucionar con oclusión luminal progresiva, que a su vez provoca isquemia renal e intersticial y fibrosis intersticial en bandas o difusa e IR. (39,40)

La IR, aunque puede verse en etapas iniciales, es una de las complicaciones alejadas del TXC y se presenta habitualmente luego de meses o años del mismo.



Es una causa de muerte, pero muy por debajo de las neoplasias y la enfermedad vascular del injerto.

Según el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), su incidencia ha disminuido con el paso de los años. En un análisis de más de 30 000 TXC, la incidencia a 5 años de IR grave (creatinina sérica >2,5 mg/dL, diálisis o trasplante renal) en el período 1994-2003 era de 25%, y en el período 2004-2013 disminuyó a 15%. Los factores predisponentes identificados para el desarrollo de IR alejada fueron la necesidad de diálisis o reoperación previa al alta hospitalaria, el uso de asistencia circulatoria mecánica, la necesidad de múltiples inotrópicos durante la hospitalización y algunas características del receptor, como la edad mayor de 50 años y la creatinina basal por encima de 1,5 mg/dL. (41)

La preservación de una adecuada función renal a lo largo de esta travesía depende en buena parte de una adecuada atención médica, que el paciente llegue al TXC en el momento oportuno, sin un daño renal excesivo, de los cuidados perioperatorios y de una vigilancia estrecha en el seguimiento.

## Epílogo

El comportamiento del riñón en el TXC, tanto en la etapa preoperatoria como postoperatoria constituye un modelo excepcional que permite identificar las conexiones estrechas que existen entre el sistema cardiovascular y el renal. Se puede ver al riñón como un viajero que debe atravesar distintas vicisitudes para mantener una adecuada función y asegurar un buen pronóstico al paciente trasplantado. En este viaje existen respuestas solidarias para sostener el equilibrio entre ambos sistemas, pero en ese intento de protección también se producen daños colaterales.

Alguien puede pensar que este relato se aleja de la forma clásica en que suele escribirse un texto de ciencias. Siempre he pensado que el contenido científico debe ser rico y veraz, pero, con respecto a la forma, me permito parafrasear y hacer mía la expresión que dice: *“Amo a los libros que hablan como los hombres más que a los hombres que hablan como los libros”*. (42)

## Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses del autor en la web / Material suplementario).

## BIBLIOGRAFÍA

- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>
- Wen H, Gwathmey JK, Xie LH. Oxidative stress-mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system. *World J Hypertens* 2012;2:34-44. <https://doi.org/10.5494/wjh.v2.i4.34>
- Schrier RW, Abraham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410806>
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intraabdominal pressure following large volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:508-14. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.02.010>
- Belziti C. Heart-Kidney Crosstalk. In Musso CG, Covic A (Eds). *Organ Crosstalk in Acute Renal Injury: a new perspective to approach this syndrome*. Cham. Springer. 2022
- Jones DP, Jyoti Patel J. Therapeutic approaches targeting inflammation in cardiovascular disorders. *Biology (Basel)*;7:49. <https://doi.org/10.3390/biology7040049>
- Katayama T, Nakashima H, Yonekura T, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Significance of acute-phase inflammatory reactants as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction: which is the most useful predictor? *J Cardiol* 2003;42:49-56.
- Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:251-65. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
- Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70. <https://doi.org/10.1136/hrt.2002.007005>
- Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1995;96:1093-9. 10.1172/JCI118095
- Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-98. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000043825.01705.1b>
- Bolger AP, Anker SD. Tumour necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 2000;60:1245-57. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060060-00002>
- von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol* 2004;99:18-28. <https://doi.org/10.1007/s00395-003-0433-8>
- Kalogeropoulos AP, Tang WH, Hsu A, Felker GM, Hernandez AF, Troughton RW, et al. High sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail* 2014;20:319-26. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.02.002>
- Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:796-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.018>
- Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, Wada A, Maeda Y, Maeda K, et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:803-8. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80231-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80231-8)
- Condorelli G, Latronico MV, Dorn GW. MicroRNAs in heart disease: putative novel therapeutic targets? *Eur Heart J* 2010;31:649-58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp573>
- Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga, Bujok J, Pajak C, et al. Various aspects of inflammation in heart failure. *Heart Failure Rev* 2020;25:537-48. 10.1007/s10741-019-09875-1
- Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:251-65. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res* 2016;119:159-76. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308030>
- Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>

23. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003;41:76–83. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50025>
24. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1597–605. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd>.
25. Bianco JC, Stang MV, Denault AY, Marenchino, RG, Belziti CA, Musso CA. Acute Kidney Injury After Heart Transplant: The Importance of Pulmonary Hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35:2052-62. [10.1053/j.jvca.2020.12.010](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.12.010).
26. Eriksen BO, Hoff KRS, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: Retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:77– 81. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.1.77>
27. Taylor KM. SIRS—The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1607-8. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00225-1](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00225-1)
28. Seropian IM, Romeo FJ, Pizarro R , Vulcano NO , Posatini RA ,Marenchino RG, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to- lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation. *Eur Heart Failure* 2018;5:149–56. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12199>
29. Hornick P, Taylor K. Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:310-5. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(97\)90100-2](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(97)90100-2)
30. Romeo FJ, Varela CF, Vulcano N, Pizarro R, Greloni G, Posatini R, et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Transplantation: Foe or Common Innocent Bystander? *Transplant Proc* 2018;50:1489-95. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.106>.
31. Fortrie G., Manintveld OC, Caliskan K, Bekkers JA, Betjes MG. Acute Kidney Injury as a Complication of Cardiac Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Impact on 1-year Mortality and Renal Function. *Transplantation* 2016;100:1740-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000956>.
32. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Corres Peiretti MA, Arribas López P, Perez Vela JL, Gutierrez Rodríguez J, et al. Incidence, Risk Factors and Outcomes of Early Acute Kidney Injury After Heart Transplantation: An 18-year Experience. *Transplantation* 2018;102:1901-8. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002293>
33. Cumming AD, Driedger AA, McDonald JW, Lindsay RM, Solez K, et al. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis. *Am J Kidney Dis* 1988;11:23-32. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(88\)80170-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(88)80170-7)
34. Kadiroglu AK, Sit D, Atay AE, Kayabasi H, Altintas A, Yilmaz ME. The evaluation of effects of demographic features, biochemical parameters, and cytokines on clinical outcomes in patients with acute renal failure. *Ren Fail* 2007;29:503-8. <https://doi.org/10.1080/08860220701274991>
35. Goes N, Urmson J, Ramassar V, Halloran PF. Ischemic acute tubular necrosis induces an extensive local cytokine response. Evidence for induction of interferon-gamma, transforming growth factor-beta 1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-2, and interleukin-10. *Transplantation* 1995;59:565-72.
36. Sanz AB, Ruiz-Andres O, Sanchez-Niño MD, Ruiz-Ortega M, Ramos AM, Ortiz A. Out of the TWEAK light: elucidating the role of Fn14 and TWEAK in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2016;36:189-98. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.03.006>.
37. Stengl M, Ledvinova L, Chvojka J, Benes J, Jarkovska D, Holas J, et al. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care* 2013;17:R303. <https://doi.org/10.1186/cc13173>
38. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, et al. Regulation of mitochondrial dynamics by dynamin-related protein-1 in acute cardiorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2378-87. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080750>
39. Randhawa PS, Starzl TE, Demetris AJ. Tacrolimus (FK506)-Associated Renal Pathology. *Adv Anat Pathol* 1997;4:265-76. <https://doi.org/10.1097/00125480-199707000-00032>
40. Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO, R Habib, U Helmenchen, L H Noel, et al. Cyclosporin A nephropathy: standartization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 1994;41:23-32
41. International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. [www.ishlt.org](http://www.ishlt.org)
42. Miguel de Unamuno (Bilbao 1864 - Salamanca 1936)