



Cardiorenal Syndrome: Patofisiologi, Diagnosis, dan Tatalaksana

Karina Puspaseruni

Alumna Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang,
Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom kardiorrenal merupakan gangguan yang melibatkan jantung dan ginjal; disfungsi akut atau kronik satu organ dapat menginduksi disfungsi akut atau kronik organ lain. Disfungsi ginjal terkait gagal jantung akut, dan sebaliknya, menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Tinjauan ini membantu menjelaskan hubungan antara cedera ginjal dan gagal jantung dan faktor-faktor yang berperan penting dalam kedua patologi ini. Identifikasi dini memungkinkan perawatan yang lebih efektif dan rawat inap yang lebih singkat. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan ahli jantung dan ginjal sangat penting.

Kata kunci: Cedera ginjal, gagal jantung, sindrom kardiorrenal

ABSTRACT

Cardiorenal syndrome is a disorder involving both the heart and kidneys; acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other organ. Renal dysfunction associated with acute heart failure, and vice versa, causes fairly high morbidity and mortality. This review explains the relationship between kidney injury and heart failure and factors that play an important role in both pathologies. Early identification will allow more effective treatment and shorter hospitalizations. A multidisciplinary approach involving cardiologists and nephrologists is imperative. **Karina Puspaseruni. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Management**

Keyword: Cardiorenal syndrome, heart failure, kidney injury

PENDAHULUAN

Sindrom kardiorrenal (*cardiorenal syndrome* - CRS) merupakan istilah payung untuk menggambarkan kondisi klinis disfungsi jantung dan ginjal secara bersamaan;¹ disfungsi satu organ akan menyebabkan disfungsi akut atau kronik organ lainnya. Penyakit ginjal bersamaan dengan gagal jantung (*heart failure* - HF) akan menurunkan kualitas hidup pasien, prognosis lebih buruk, dan beban lebih besar pada sistem perawatan kesehatan.²

DEFINISI

Jantung menyuplai darah ke organ dan

jaringan tubuh, dan ginjal di antara fungsi-fungsi lain, memainkan peran integral dalam keseimbangan cairan dan homeostasis. Disfungsi ginjal sering menyertai gagal jantung, begitupun sebaliknya.¹

Sindrom kardiorrenal mencakup berbagai interaksi antara jantung dan ginjal dalam keadaan akut ataupun kronik.³ Klasifikasi CRS telah diusulkan dalam Konferensi Konsensus oleh *The Acute Dialysis Quality Group* tahun 2008 (**Tabel 1**). Klasifikasi ini pada dasarnya membagi CRS menjadi dua kelompok utama, yaitu CRS kardiorrenal dan renokardiak. Baik CRS kardiorrenal maupun renokardiak

kemudian dibagi menjadi jenis akut dan kronik sesuai *onset* dan durasi disfungsi organ yang mendasarinya. Sedangkan CRS tipe 5 mengintegrasikan semua keterlibatan kardiorrenal yang disebabkan oleh penyakit sistemik.⁴

EPIDEMIOLOGI

Data Registri Nasional Gagal Jantung Dekompensasi Akut (ADHERE) mendapatkan data dari lebih dari 100.000 pasien yang dirawat dengan gagal jantung dekompensasi akut (ADHF), hampir sepertiganya memiliki riwayat disfungsi ginjal.⁵ Pada studi lain survei rawat jalan gagal jantung kongestif, 39% merupakan

Tabel 1. Klasifikasi CRS⁴

Tipe	Jenis	Deskripsi	Contoh
1	Kardiorrenal Akut	HF menyebabkan cedera ginjal akut (<i>acute kidney injury</i> - AKI)	Sindrom koroner akut menyebabkan HF akut dan AKI
2	Kardiorrenal Kronik	HF kronik menyebabkan <i>chronic kidney disease</i> (CKD)	HF kronik
3	Renokardiak Akut	AKI menyebabkan HF akut	Kardiopati uremik terkait AKI
4	Renokardiak Kronik	CKD menyebabkan HF	Hipertrofi ventrikel kiri dan HF diastolik karena CKD
5	Sekunder	Penyakit sistemik menyebabkan HF dan CKD	Sepsis, vaskulitis, diabetes melitus

Alamat Korespondensi email: karinapusaseruni@gmail.com



pasien *New York Heart Association* (NYHA) kelas IV; dan 31% pasien kelas III NYHA memiliki gangguan fungsi ginjal parah (*clearance* kreatinin < 30 mL/menit).¹ Demikian pula, gagal ginjal terkait dengan perburukan hasil kardiovaskular; hampir 44% kematian pasien gagal ginjal stadium akhir (ESRF) disebabkan penyakit kardiovaskular.⁶ Sebagai penanda prognosis, fungsi ginjal sama pentingnya dengan fraksi ejeksi dan kelas fungsional NYHA.¹

KLASIFIKASI

CRS Tipe 1

CRS tipe 1 (CRS-1) ditandai dengan memburuknya fungsi jantung akut yang menyebabkan AKI.² CRS-1 biasanya didapatkan pada penyakit jantung akut seperti ADHF, setelah kejadian iskemia (sindrom koroner akut, komplikasi bedah jantung) atau penyakit jantung non-iskemia (penyakit katup, emboli paru).³ CRS-1 terjadi pada sekitar 25% pasien yang dirawat di rumah sakit sebagai ADHF.³ Jantung dan ginjal saling berkaitan dan berfungsi menjaga stabilitas hemodinamika, baik dalam mengatur volume darah maupun ketahanan vaskular.⁴

Mekanisme dasar CRS-1 karena adanya penurunan curah jantung, aktivasi neurohormonal, dan pelepasan zat vasoaktif, yang akan menyebabkan berkurangnya aliran ke ginjal dan menyebabkan iskemia ginjal. Juga, tekanan vena sentral (CVP) yang tinggi akan meningkatkan tekanan intraabdomen yang pada akhirnya menyebabkan kongesti vena, aktivasi saraf simpatik, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan pelepasan zat vasoaktif seperti endothelin, anemia, dan gangguan sistem kekebalan tubuh.⁷

CRS Tipe 2

CRS tipe 2 (CRS-2) ditandai dengan kelainan kronik fungsi jantung yang menyebabkan cedera ginjal.⁴ CKD sangat merugikan pasien HF, mengakibatkan rawat inap berkepanjangan dan hasil klinis lebih buruk.² Dalam situasi ini, sulit untuk menetapkan penyakit utama dan sekunder. Kejadian CKD didapatkan pada 45%-63% pasien HF kronik, namun klasifikasinya masih belum jelas.⁴ Respons ginjal terhadap HF kronik berupa perubahan haemodinamik glomerular. Hal tersebut dapat dilihat dari perfusi plasma ginjal (RPF) yang rendah. RPF merupakan

volume plasma yang dialirkan ke ginjal per satuan waktu.² HF dengan fraksi ejeksi $\geq 50\%$ (HFpEF) ataupun HF dengan fraksi ejeksi <40% (HFrEF), kardiomiopati iskemik, fibrilasi atrium (AF), dan penyakit jantung bawaan merupakan beberapa kondisi yang mendasari CRS-2. Selain itu, aktivasi RAAS berlebihan dan kurangnya penurunan volume sirkulasi dapat memperparah keadaan.²

CRS Tipe 3

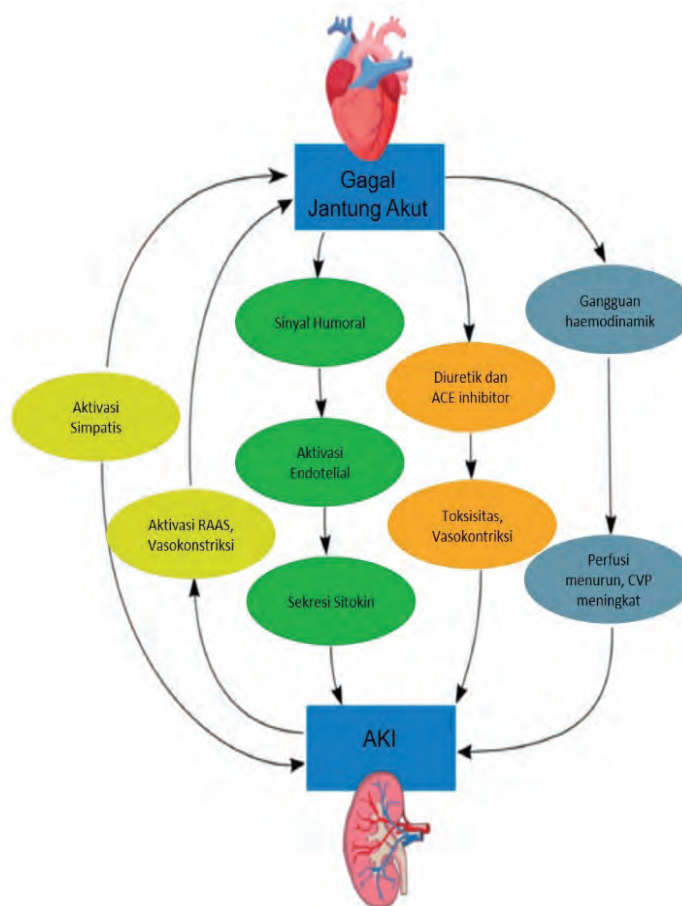
CRS tipe 3 (CRS-3) terjadi jika AKI berkontribusi dan/atau secara langsung ataupun tidak langsung mempercepat perkembangan cedera jantung akut.⁴ Tidak mudah mengidentifikasi tipe ini karena metode yang berbeda; sulit untuk menetapkan penyebab penyakit jantung akibat AKI mengingat beberapa kondisi komorbid dapat mempengaruhi. AKI terkait dengan peningkatan risiko kematian kardiovaskular sebesar 86% dan peningkatan risiko 38% kejadian kardiovaskular mayor.⁸ AKI dapat menyebabkan hiperkalemia, gangguan keseimbangan elektrolit, dan menyebabkan

aritmia yang dapat mengakibatkan serangan jantung.²

CRS Tipe 4

CRS tipe 4 (CRS-4) didefinisikan sebagai penyakit renokardial kronik, ditandai dengan keterlibatan kardiovaskular pada pasien CKD tahap apapun.³ CKD secara tidak langsung akan memperburuk penyakit jantung iskemik dan secara langsung akan memengaruhi tekanan dan kelebihan beban volume yang membuat hipertrofi ventrikel kiri.⁹ Hipertrofi ventrikel kiri lazim dijumpai pada pasien hemodialisis.¹ Jika CKD berkembang, penurunan fungsi jantung terjadi karena hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik yang terkait dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular.²

Hiperkalemia dan hipokalemia umum didapatkan pada pasien CKD yang kemudian menyebabkan gangguan pH ekstraseluler, magnesium, dan kalsium. Hipertensi, dislipidemia, peradangan kronik, neuropati primer, dan diabetes melitus menyebabkan gangguan jantung pada CKD derajat satu dan



Gambar 1. Mekanisme Kerusakan pada CRS-1.²



dua. Pada CKD derajat tiga dan empat, anemia, toksik uremia, ketidakseimbangan elektrolit serta volume berlebihan mengakibatkan terganggunya fungsi jantung. Pada CKD derajat lima akan muncul kalsifikasi jaringan lunak dan resistensi terhadap eritropoietin (EPO).²

Hiperfosfatemia dan hiperparatiroidisme sekunder, yang juga digambarkan sebagai gangguan mineral dan tulang pada CKD, dapat menghasilkan osifikasi pembuluh jantung dan katup karena transformasi 'osteoblastik' sel otot halus vaskular.³

CRS Tipe 5

CRS tipe 5 (CRS-5) ditandai dengan disfungsi jantung dan ginjal yang simultan akibat kondisi sistemik akut atau kronik. Kondisi paling umum yang mengarah ke tipe ini adalah sepsis, kondisi lain seperti amiloid atau vaskulitis tergolong jarang. CRS-5 dapat dibagi menjadi hiperakut (0 - 72 jam setelah diagnosis), akut (3 - 7 hari), atau subakut (7 - 30 hari) dan kronik (lebih 30 hari).⁸ CRS-5 akut biasanya karena penyakit sistemik yang memengaruhi penyakit jantung dan ginjal secara bersamaan. CRS jenis ini dapat kembali seperti keadaan normal apabila penyakit sistemik yang menjadi penyebab dasarnya dapat dikontrol. CRS-5 kronik biasanya muncul berdasarkan perubahan adaptif tubuh untuk melawan dan sebagai kompensasi kondisi sistemik.²

Sepsis mampu memengaruhi sistem saraf otonom (ANS), RAAS, dan aksis hipotalamus-hipofisis-kelenjar adrenal yang dapat memengaruhi fungsi jantung dan/atau ginjal.¹⁰ Disfungsi otonom dapat dinilai dengan mengamati penurunan variabilitas denyut jantung, sering dikaitkan dengan pelepasan biomarker inflamasi seperti IL-6, IL-10, dan CRP.³

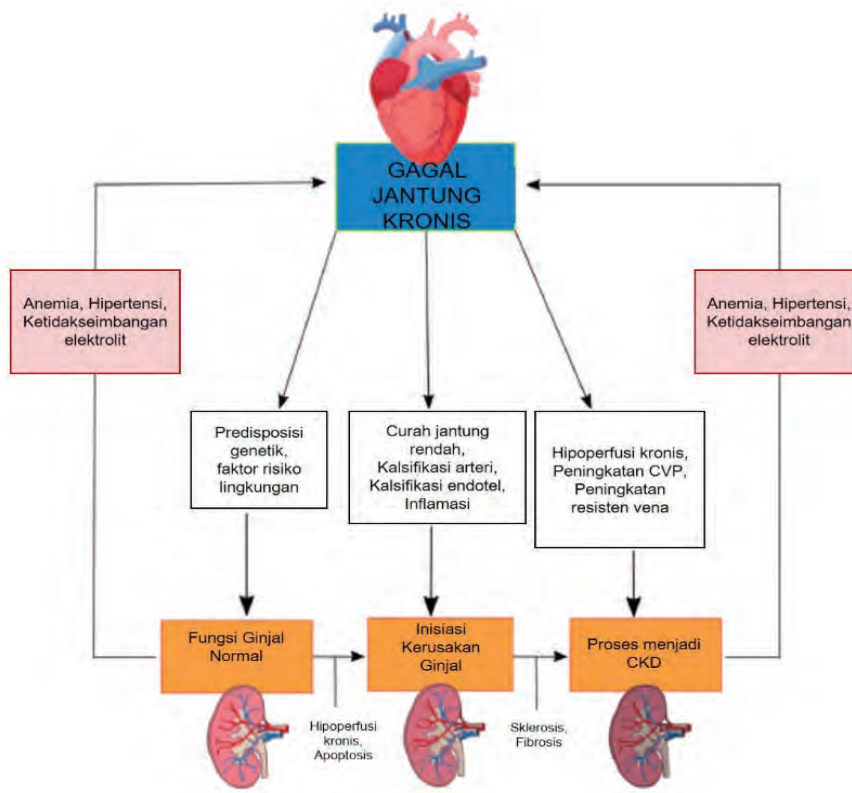
DIAGNOSIS

1. Biomarker

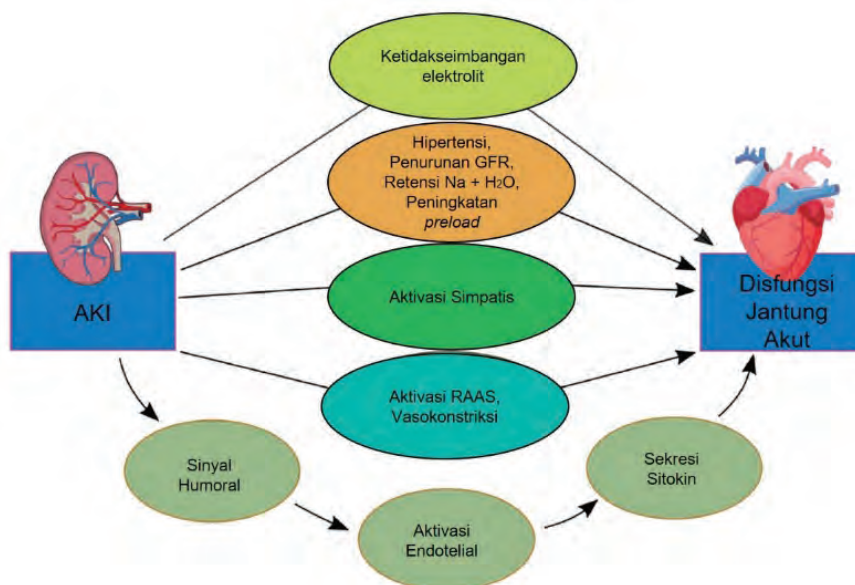
Beberapa *biomarker* ginjal dan jantung dapat menjadi alat bantu diagnostik (Tabel 2).²

2. Pencitraan

Sebanyak 40% pasien HF akut yang dirawat merupakan CRS-1.¹¹ Penurunan tekanan perfusi dari CVP yang meningkat memerankan peranan penting, bersama dengan berkurangnya curah jantung (CO) dalam patogenesis AKI di CRS. Modalitas pencitraan noninvasif berfungsi sebagai penanda kongesti vena dan gangguan aliran pada CRS.¹² Salah satu contoh pencitraan tidak invasif adalah USG jantung (ekokardiografi). Ekokardiografi dapat membantu menegakkan diagnosis dengan melihat beberapa aspek, seperti hipertrofi ventrikel kiri ataupun adanya kalsifikasi katup dan katup yang kaku.² Ekokardiografi juga berguna untuk deteksi disfungsi diastol ventrikel kiri dengan rasio E/E', yaitu rasio antara kecepatan pengisian awal puncak mitral (E) terhadap kecepatan anulus mitral pada gerakan diastolik awal (E').¹¹



Gambar 2. Mekanisme kerusakan pada CRS-2²



Gambar 3. Mekanisme kerusakan pada CRS-3.²



TATALAKSANA

Sampai saat ini belum ada tatalaksana standar, terapi didasarkan pada disfungsi organ dengan pendekatan multidisiplin.

1. Dekongesti

■ Diuretik

Diuretik *loop* (*furosemide*, *bumetanide*, *torseamide*) umumnya diresepkan pada sekitar 90% pasien HF akut karena termasuk yang dianjurkan (kelas I) oleh *American Heart Association (AHA)*.² Dosis dan cara pemberian diuretik *loop*, seperti bolus ataupun infus intravena, masih kontroversial.⁵ Uji coba diuretik pada pasien ADHF (DOSE-ADHF) membandingkan pemberian *furosemide* bolus per 12 jam dan infus intravena, serta dosis rendah (setara dengan dosis harian pasien, yaitu *furosemide* 80 mg sampai 240 mg) dengan dosis tinggi (2,5 kali dosis harian pasien). Didapatkan hasil perbaikan gejala yang tidak berbeda untuk pemberian bolus dibandingkan dengan infus. Dosis tinggi memang memberikan efek diuresis lebih besar, namun terdapat perburukan fungsi ginjal yang lebih parah jika dibandingkan dosis rendah.¹¹

■ Ultrafiltrasi

Ultrafiltrasi yaitu jika darah melalui serat berongga terbuat dari bahan semipermeabel dengan membuat tekanan negatif pada ruang di sekitar serat, menyebabkan cairan isotonik dikeluarkan dari ruang intravaskular. Proses ini akan mengekskresikan natrium jauh lebih rendah dibandingkan oleh diuretik *loop*, lebih sedikit kalium yang diekskresikan, dan lebih sedikit pelepasan renin dan aldosteron.¹¹ Sistem ultrafiltrasi membutuhkan kanula *single-lumen* ukuran 18 G yang dimasukkan ke vena perifer, seperti vena jugularis ataupun vena subklavia. *Syringe pump* mengalirkan darah ke dalam sirkuit yang terdiri dari dua buah katup dan kemudian kembali ke pembuluh darah yang sama.¹³

2. Modulasi Neurohormonal dan Vasodilator serta Terapi Inotropik

Respons maladaptif neurohumoral pada HF akut yang dihasilkan dari CRS-1 melibatkan vasopresin, endotelin, dan adenosin serta respons yang berkurang terhadap peptida natriuretik endogen.¹¹ Arginin vasopresin adalah hormon non-peptida yang dilepaskan hipofisis posterior dalam kondisi osmolaritas serum tinggi, indeks jantung berkurang, atau

hipovolemia.² Tolvaptan, antagonis reseptor V2 selektif, menyebabkan terbuangnya cairan tanpa kehilangan natrium.¹⁴

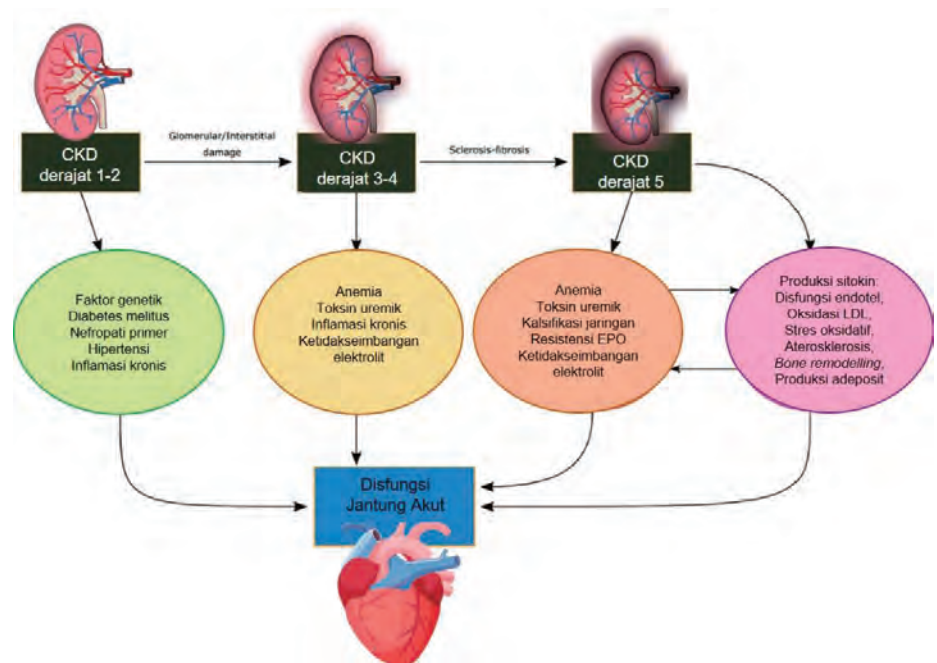
Vasodilator mengurangi kongesti paru dan konsumsi oksigen otot jantung melalui penurunan CVP dan tekanan pengisian ventrikel. Vasodilator yang umum digunakan yaitu nitroglicerina intravena, dapat mengobati ADHF dan mengurangi tekanan perfusi transrenal melalui penurunan CVP.¹¹ Tolvaptan dapat digunakan dalam jangka pendek ataupun jangka panjang karena manfaat sekunder penurunan berat badan, peningkatan *output* urin dan kembalinya fungsi ginjal dan serum elektrolit.²

Pasien CRS sering datang dalam keadaan hipotensi, bisa disertai oliguria; terapi inotropik sering digunakan pada kasus ini dengan tujuan meningkatkan *output* jantung dan dengan demikian pula dengan aliran darah ginjal.¹

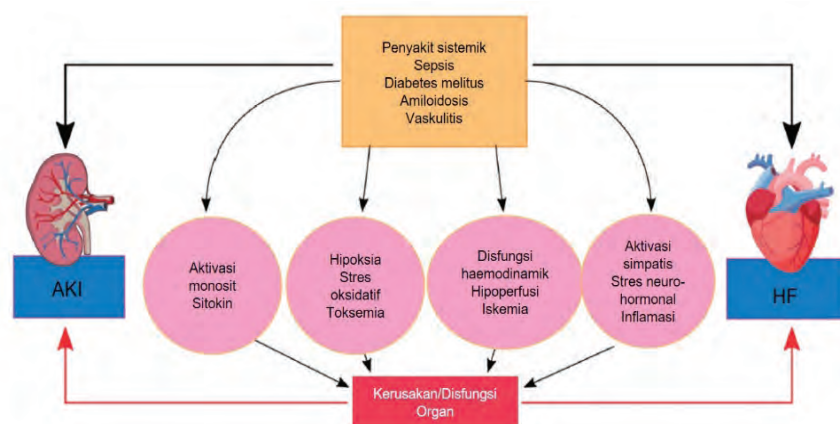
3. RAAS Inhibitor

■ ACE Inhibitor/ARB

Studi penggunaan *RAAS inhibitor* pada pasien CRS telah menunjukkan efek menguntungkan jangka panjang meskipun ada pengurangan fungsi ginjal di awal; selain itu, juga dapat menurunkan angka kematian kasus CRS.¹ *RAAS inhibitor* harus dimulai dari dosis rendah dan fungsi ginjal pasien harus diperhatikan ketat. Penggunaan ACE dan



Gambar 4. Mekanisme kerusakan pada CRS-4²



Gambar 5. Mekanisme kerusakan pada CRS-5²



penyekat reseptor angiotensin II telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pasien HF dan mencegah penurunan disfungsi ginjal.¹¹ Hasil studi HEAAL yang mengevaluasi hasil antagonis angiotensin II losartan pada pasien HF menunjukkan bahwa peningkatan dosis losartan dari 50 mg menjadi 150 mg dapat mempertahankan manfaat klinis dan pengurangan risiko kematian atau rawat inap karena HF, meskipun ada risiko peningkatan serum kreatinin dan penurunan GFR jangka panjang.²

■ *Neprilysin/Renin-Angiotensin Inhibitor*
Metaanalisis terbaru¹⁵ menganalisis data

tiga uji coba pada pasien HFrEF: IMPRESS, OVERTURE, dan PARADIGM-HF yang membandingkan gabungan *neprilysin/RAAS inhibitor* dengan *RAAS inhibitor* saja. Pada tiga penelitian tersebut didapatkan hasil penurunan kematian atau hospitalisasi pasien HF yang mendapat gabungan *neprilysin/RAAS inhibitor*. Dalam analisis subset PARADIGM-HF,¹⁶ *sacubitril/valsartan* menghasilkan penurunan eGFR lebih lambat dibandingkan enalapril, termasuk pada pasien CKD, meskipun didapatkan sedikit peningkatan nilai albumin dalam urin.¹¹

■ *Reseptor Antagonis Mineralkortikoid*
Reseptor Antagonis Mineralkortikoid (MRA), jika dikombinasikan dengan *ACE inhibitor/ARB*, dapat lebih banyak menghambat RAAS dengan manfaat kardiorrenal jangka panjang.¹¹ Penurunan angka kematian dan kejadian kardiovaskular dengan HFrEF didapatkan pada studi RALES¹⁷ yang mengevaluasi penggunaan aldakton dan pada studi EPHESUS¹⁸ yang mengevaluasi manfaat *eplerenone* dan tingkat kelangsungan hidup pada populasi pasien post infark miokard akut (AMI).¹¹ Tingkat kematian turun sebesar 30% pada studi RALES, namun insidens perburukan gagal ginjal lebih tinggi (17% vs. 7%). Studi EPHESUS menunjukkan tingkat kematian berkurang 15% dengan MRA pada disfungsi ventrikel kiri dan AMI. Uji coba EMPHASIS-HF¹¹ yang mengevaluasi *eplerenone* pada pasien rawat inap ringan dan studi kelangsungan hidup pasien HF, dengan 33% pasien memiliki eGFR < 60 mL/menit/1,73 m², menunjukkan bahwa *eplerenone* mengurangi tingkat kematian karena kardiovaskular dibandingkan plasebo (18,3% vs. 25,9) meskipun lebih sering ditemukan hiperkalemia (8,0% vs. 3,7%).²

■ *Penyekat Beta Adrenergik*
Penyekat betaadrenergik merupakan obat yang menurunkan tekanan darah melalui penghambatan epinefrin. Metaanalisis enam RCT dengan penyekat beta pada pasien CKD dan HF menunjukkan bahwa penyekat beta secara signifikan mengurangi risiko semua penyebab dan kematian kardiovaskular.¹¹ Peningkatan risiko bradikardi dan hipotensi harus diwaspadai pada penggunaan penyekat beta.²

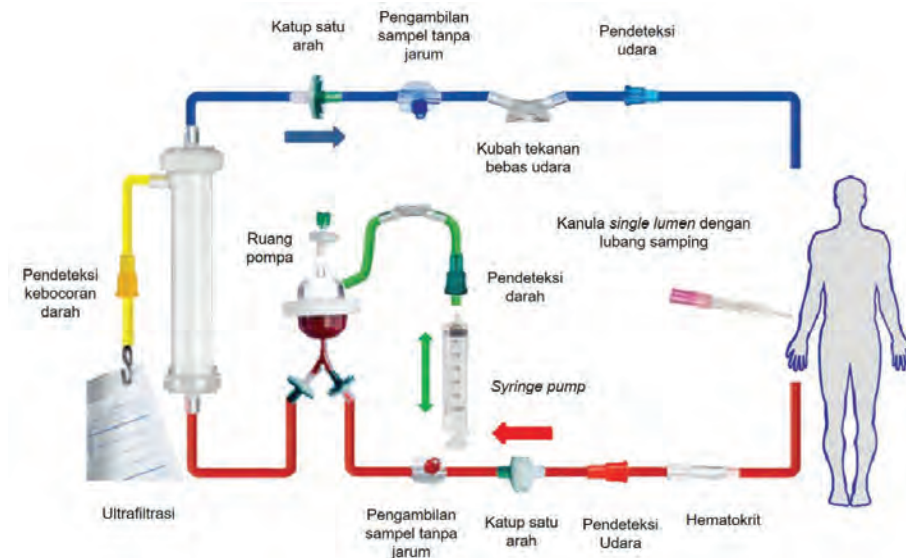
Telah banyak penelitian RCT¹⁹ yang mengevaluasi penghambat betaadrenergik yang terbukti menurunkan kelas NYHA dan eaksi fraksi ventrikel kiri (LVEF), sehingga meringankan gejala, mengurangi beban rawat inap, dan memperpanjang kelangsungan hidup. Penyekat beta yang telah terbukti mengurangi kematian di HF ialah metoprolol dan bisoprolol (penyekat reseptor β -1), dan *carvedilol* (penyekat reseptor α -1, β -1, dan β -2).¹¹

4. Terapi Resinkronikasi Jantung

Terapi resinkronikasi jantung (CRT) adalah terapi menggunakan alat pacu jantung biventrikular yang secara elektrik mengaktifkan ventrikel kanan dan kiri secara sinkron untuk meningkatkan kontraksi

Tabel 2. Biomarker kerusakan jantung dan ginjal²

Biomarker	Karakteristik
Biomarker Molekuler Jantung	
Kardiak troponin I (cTnI)	Cedera miokardium
Peptida Natriuretik Tipe B (BNP)	Peregangan miokardium
sST2	Bagian dari reseptor interleukin (IL)-1
Propeptida B-terminal dari kolagen tipe III (PIIINP)	Cedera jaringan ikat
Biomarker Fisiologis Jantung	
Ekokardiogram	Hipertrofi ventrikel kiri, CVP, efusi perikardium, stenosis valvular, cedera miokardium, kalsifikasi valvular
Doppler	Aliran darah intra parenkim yang terkait
Ultrasound	Volume berlebih
Radiografi dada	Kardiomegali, edema interstitial, efusi pleura, garis Kerley, arteri pulmonalis melebar, vena kava superior prominen
Biomarker Ginjal	
Serum kreatinin	Otot rangka
Albuminuria	Penanda dari kerusakan integritas glomerulus/prokalsitonin (PCT)
Molekul cedera ginjal (KIM-1)	Membran sel glikoprotein tipe 1
IL-18	Mediator inflamasi dan AKI
Biomarker Fisiologis Ginjal	
Ultrasound	Pembesaran ginjal, korteks tipis, dan hiperekogenik, kista parapelvis dan subkortikal, dilatasi dari traktus urin
Doppler	Aliran darah intraparenkim



Gambar 6. Sirkuit ultrafiltrasi.¹³



ventrikel dan mengurangi risiko regurgitasi mitral. Meta-analisis 14 RCT dengan pasien yang didiagnosis disfungsi sistolik ventrikel kiri sedang hingga berat dengan QRS lebar menunjukkan bahwa CRT secara signifikan meningkatkan ejeksi ventrikel kiri, kualitas hidup, dan mengurangi kematian sebesar 22%.²

SIMPULAN

CRS menggambarkan pasien disfungsi ginjal hingga gagal jantung kronik; kelompok pasien ini memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. Hemodinamik, neurohormonal serta aktivasi simpatis sistem jantung dan ginjal yang berlebihan menyebabkan mekanisme dua arah yang mengurangi fungsi kedua sistem organ. Pemahaman menyeluruh tentang

patofisiologi, manifestasi, dan hubungan antara sistem ginjal dan kardiovaskular penting untuk diagnosis dini. Ketepatan terapi akan menjadikan masa perawatan lebih efektif dan lama rawat inap lebih singkat. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan ahli jantung dan ahli ginjal sangat penting. Prognosis kelima subtype tidak seragam, sangat tergantung pada proses penyakit yang mendasarinya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shah B, Greaves K. The cardiorenal syndrome: A review. *Internat J Nephrol*. 2010;2011:1-11.
2. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome. *Cardiology Res*. 2020;11(2):76.
3. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome in Western countries: Epidemiology, diagnosis and management approaches. *Kidney Dis*. 2016;2(4):151-63.
4. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: An overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):382-90.
5. Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: Potential therapeutic targets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(4):715-21.
6. Annual data report: Morbidity and mortality in patients with CKD [Internet]. 2018. Available from: <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/3-morbidity-and-mortality-in-patients-with-ckd>.
7. Rampengan SH. Cardiorenal syndrome type 1: A literature review. *Bali Med J*. 2019;8:1549.
8. Uduman J. Epidemiology of cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):391-9.
9. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):259-72.
10. Di Lullo L, Bellasi A, Cozzolino M. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes types 1–5: Updates from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Cardio-Nephrology*: Springer; 2017. p. 131-43.
11. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JE, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):840-78.
12. Beigel R, Cercek B, Siegel RJ, Hamilton MA. Echo-Doppler hemodynamics: An important management tool for today's heart failure care. *Circulation*. 2015;131(11):1031-4.
13. Costanzo MR. Ultrafiltration in acute heart failure. *Cardiac Failure Review*. 2019;5(1):9.
14. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal syndrome: Role of arginine vasopressin and vaptans in heart failure. *Cardiol Res*. 2017;8(3):87.
15. Solomon SD, Claggett B, McMurray JJ, Hernandez AF, Fonarow GC. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: A meta analysis. *Eur J Heart Failure*. 2016;18(10):1238-43.
16. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(6):489-98.
17. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: Insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2082-9.
18. Ferreira JP, Rossello X, Pitt B, Rossignol P, Zannad F. Eplerenone in patients with myocardial infarction and "mid-range" ejection fraction: An analysis from the EPHEBUS trial. *Clin Cardiol*. 2019;42(11):1106-12.
19. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.