



Síndrome Cardio-Renal

Revisión Mecanística

Cardio-Renal Syndrome: Mechanistic Review

Francis Dumler MD FACP FASN¹

Resumen

El síndrome Cardio-Renal (SCR) es un proceso caracterizado por disfunción cardíaca, renal, y vascular magnificada por la "charla cruzada" anormal entre sistemas necesarios para el equilibrio y funcionamiento óptimo del organismo. Existen cinco fenotipos: tipo 1 (Cardio-Renal Agudo); tipo-2 (Cardio-Renal Crónico); tipo-3 (Reno-Cardíaco Agudo); tipo 4 (Reno-Cardíaco Crónico); tipo-5 (Cardio-Renal Secundario). El tipo 1 es el más común (50%). La insuficiencia cardíaca aguda disminuye el gasto cardíaco y reduce la perfusión/filtración glomerular, y la tasa de filtración glomerular. El tipo 2 es el segundo más común (20%). La insuficiencia cardíaca crónica causa hipoperfusión crónica que origina / agrava la enfermedad renal crónica. En el tipo 3, la lesión renal aguda causa sobrecarga de volumen que precipita insuficiencia cardíaca aguda. En el tipo 4, la enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de desarrollar / empeorar la enfermedad cardíaca crónica e insuficiencia cardíaca. En el tipo 5, procesos sistémicos de una enfermedad aguda o crónica, causan disfunción cardíaca y renal simultánea mediadas por factores circulantes inflamatorios y pro-apoptóticos. La sepsis grave y los trastornos autoinmunes son ejemplos de este tipo. El tratamiento del SCR es complicado por mecanismos patofisiológicos múltiples e interrelacionados, y por el impacto conflictivo de terapias en órganos múltiples. Lo que beneficia a un órgano puede ser perjudicial para su contraparte y viceversa. Los paradigmas para el manejo de la sobrecarga del volumen, el fallo cardíaco descompensado agudo, las terapias farmacológicas y extracorpóreas, así como otros modos de terapia auxiliar son delineadas y discutidas.

Palabras clave: *Síndrome Cardio-Renal, lesión renal aguda, sobrecarga de volumen, insuficiencia cardíaca descompensada aguda.*

Abstract

The Cardio-Renal Syndrome (CRS) is a multi-organ disease process characterized by joint cardiac, renal, and vascular systems dysfunction magnified by abnormal "cross talk" between body systems which are necessary for optimal equilibrium and functioning of the whole organism. There are five phenotypes: type-1 (Acute Cardio-Renal); type-2 (Chronic Cardio-Renal); type-3 (Acute Reno-Cardiac); type 4 (Chronic Cardio-Renal); type-5 (Secondary Cardio-Renal). Type-1 is the most common type (50% of cases). Acute heart failure decreases cardiac output and reduces renal blood flow, effective glomerular perfusion, filtration pressure, and glomerular filtration rate. Type-2 is the second most common (20% of cases). Chronic heart failure results in chronic hypoperfusion which causes/aggravates chronic kidney disease. In Type-3, acute kidney injury causing volume overload which triggers acute heart failure. In Type-4, chronic kidney disease, a serious comorbid factor, significantly increases the risk for developing /worsening chronic heart disease and failure. In Type-5, systemic disease processes, whether acute or chronic, may cause simultaneous cardiac and renal dysfunction. The disease in one may then worsen the other and vice versa. These dysfunctions are mediated by circulating pro-inflammatory and pro-apoptotic mediators, as in severe sepsis and autoimmune disorders. The treatment of CRS is confounded by multiple and interrelated pathophysiologic mechanisms and by the conflicting impact of therapies on multiple organs. What benefits one organ may be detrimental to its counterpart and vice versa. Paradigms for management for volume overload, acute decompensated heart failure, pharmacologic and extracorporeal therapies as well as other modes of support therapy are outlined and discussed.

Keywords: *Cardio-Renal syndrome, acute kidney injury, volume overload, acute decompensated cardiac failure.*

¹Jefe de la División de Nefrología (Jubilado), Hospital William Beaumont, Royal Oak, MI, EE. UU. Profesor, Departamento de Medicina (Jubilado). Facultad de Medicina William Beaumont de la Universidad de Oakland Rochester, MI, EE. UU. Consultor de Nefrología (Activo). Vista, California, Estados Unidos. Médico (MD) Fellow del Colegio Americano de Medicina Interna (FACP) Fellow de la Sociedad Americana de Nefrología (FASN). Número de Orcid: 0000-0001-9600-9496

Mensajes clave:

1. El Síndrome Cardio-Renal es un complejo clínico que está siendo reconocido con mayor frecuencia a medida que la población envejece y la prevalencia de factores comórbidos, como la obesidad, la hipertensión, la diabetes, y las cardiopatías crónicas ha aumentado significativamente.

2. Esta revisión se centra en una discusión mecanística (es decir, pato-fisiológica) de los mecanismos causales operacionales que conducen a un mejor manejo de esta condición.

3. La "prevención siempre es mejor que el tratamiento" es el mensaje para los profesionales de salud y para el público en general.

Introducción

El Síndrome Cardio-Renal (SCR) es un proceso multiorgánico caracterizado por la disfunción asociada de los sistemas cardíaco, renal y vascular. Epidemiológicamente la asociación íntima entre enfermedades cardiovasculares, metabólicas, y de riñón sugiere tanto una base patológica común como una interacción substancial ellos. Para comprender mejor la fisiopatología del SCR es necesario revisar el concepto de "cross-talk" o "charla cruzada". Esta es la compleja comunicación fisiológica entre los diferentes sistemas corporales necesarios para el equilibrio óptimo y la funcionalidad de todo el organismo^(1,2). La charla cruzada entre órganos conecta a los sistemas cardiovascular, metabólico y renal, e incluye la señalización corazón-riñón y adiposo-hígado, entre muchos otros (Figura 1). Además de la conexión órgano-órgano, hay interacciones órgano-sistema y

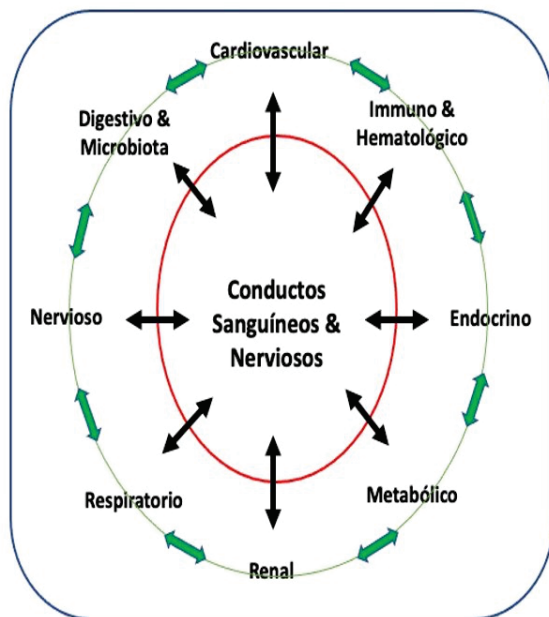


Figura 1. Representación esquemática de la red de "cross talk" o charla cruzada (basada en la referencia #2).

órgano-cuerpo⁽²⁾. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca afecta el riñón, el hígado, los pulmones y el sistema nervioso. Inversamente, la desregulación sistémica del metabolismo, la inmunidad, y del sistema nervioso afecta la función del corazón. Esto es muy importante, porque la prevalencia con dos o más condiciones crónicas coexistentes (multimorbilidad) está aumentando debido al envejecimiento de la sociedad⁽²⁾. Los componentes clave en estas interacciones multiorgánicas son neurohormonales, endocrinas, inmunológicas, inflamatorias, oxidativas, y metabólicas.

Definición y clasificación:

El SRC está caracterizado por la interacción entre corazón y riñón en que la disfunción aguda o crónica en uno altera la función del otro. Es decir, la insuficiencia cardíaca conduce a la insuficiencia renal y viceversa. El SCR se clasifica en cinco tipos basado en el órgano primario que impulsa la conversación cruzada (Cardio-renal o Reno-cardíaca), el inicio de la enfermedad, y la presencia de enfermedad sistémica⁽³⁻⁵⁾. Transiciones entre los diversos tipos pueden ocurrir magnificando la complejidad del síndrome. La incidencia y prevalencia reportada del SRC a menudo muestra grandes variaciones debidas en parte a las diferentes definiciones utilizadas. Por ejemplo, los nefrólogos usan "injurias renal aguda (IRA)", y los cardiólogos "empeoramiento de la función renal".

Patofisiología

Los mecanismos implicados en la progresión del SCR son multifacéticos⁽⁶⁾. Los contribuyentes clave se muestran en la tabla 2.

Tipo 1 - Síndrome Cardio-Renal Agudo: este es el tipo más común (50% de los casos). En la insuficiencia cardíaca aguda, el débito cardíaco bajo reduce el flujo sanguíneo renal arterial, la perfusión glomerular efectiva, la presión de filtración glomerular y la tasa de filtración glomerular (TFG). Además, el aumento de la presión venosa central y renal reduce aún más las tasas efectivas de perfusión y filtración glomerular (Figura 2).

Estas anomalías inician una respuesta compensatoria dirigida a mantener la perfusión arterial eficaz de los órganos vitales. La disminución de la perfusión renal efectiva activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que mejora el perfil hemodinámico glomerular mediante el aumento de la presión arterial (a través de la angiotensina II) y la retención de sodio (a través de la aldosterona). Los barorreceptores aórticos de alta presión estimulan la liberación de arginina vasopresina (AVP) que disminuye la excreción de agua libre y aumenta la vasoconstricción periférica. El centro cardio-regulador en el cerebro activa al sistema nervioso simpático que induce vasoconstricción periférica y la liberación de renina a través de los nervios renales⁽⁷⁾. Esta activación del sistema nervioso simpático, el aumento de

Tabla 1			
Clasificación del Síndrome Cardio-Renal			
Tipo	Nombre	Descripción	Ejemplos
Tipo 1	Cardio-renal agudo	Falla cardíaca aguda → falla renal aguda	Síndrome coronario agudo → falla cardíaca y renal aguda
Tipo 2	Cardio-renal crónico	Falla cardíaca crónica → falla renal crónica	Falla cardíaca crónica → falla renal crónica
Tipo 3	Nefro-cardio agudo	Falla renal aguda → falla cardíaca aguda	Falla renal aguda → falla cardíaca aguda y miocardiopatía por uremia
Tipo 4	Nefro-cardio crónico	Falla renal crónica → falla cardíaca crónica	Falla renal crónica → hipertrofia ventricular izquierda y falla cardíaca diastólica
Tipo 5	Secundario	Enfermedad sistémica → falla cardíaca y renal	Sepsis, vasculitis, cirrosis, Covid-19

angiotensina II, y la liberación de aldosterona están destinados a estabilizar la hemodinámica renal y preservar la función renal. Sin embargo, pueden estar asociados con efectos cardíacos negativos (inflamación coronaria, hipertrofia cardíaca, fibrosis miocárdica, arritmias ventriculares y lesiones isquémicas y necróticas). Es importante señalar a este respecto que los tratamientos actuales para la insuficiencia cardíaca congestiva crónica incluyen el uso de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA), antagonistas de la neprilisina, (sacubitril/valsartán), y aldosterona⁽⁸⁾.

Si el evento cardíaco agudo no mejora o si deteriora, la hipoperfusión renal lleva a alteraciones metabólicas, bioquímicas, e inflamatorias que inducen apoptosis, fibrosis, pérdida adicional de función, e IRA.

Tipo 2 - Síndrome Cardio-Renal Crónico: este es el segundo tipo más común (20% de casos). Más del 75% de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en Estados Unidos son > 65 años. La ICC es la causa más común de hospitalización en adultos mayores. La incidencia y prevalencia de la ICC están aumentando debido al envejecimiento poblacional. Adultos mayores están a riesgo de ICC por los cambios en el sistema cardiovascular debidos a la edad, la alta prevalencia de hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda (IVI), la enfermedad arterial coronaria, y enfermedad valvular cardíaca. Los individuos más propensos a desarrollar ICC con función sistólica del ventrículo izquierdo preservada (insuficiencia cardíaca diastólica), son los > de 65 años que llega hasta el 50% de todos los casos de ICC⁽⁹⁾.

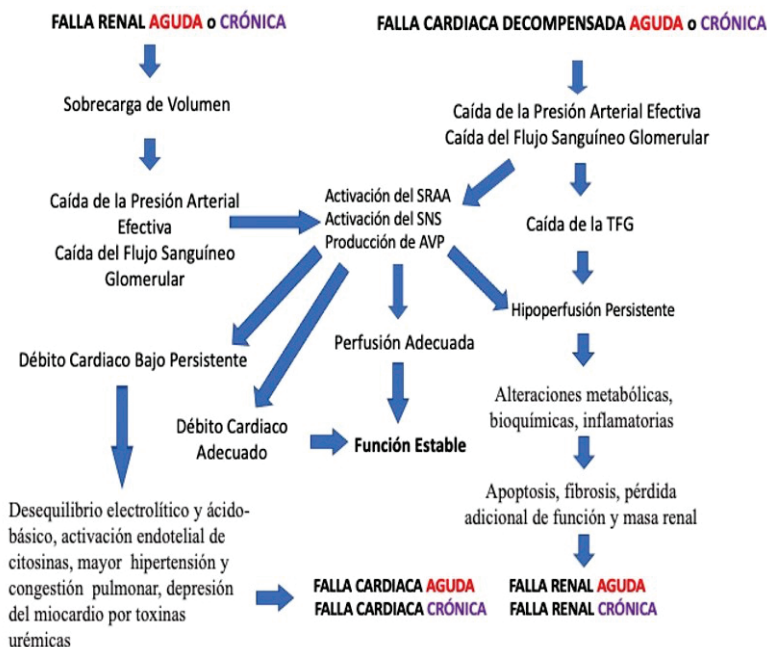


Figura 2. Diagrama mecanístico de la patofisiología del síndrome cardio-renal.

Tabla 2
Componentes del Complejo Fisiopatología Multifacético del Síndrome Cardio-Renal

Componente	Mediadores	Resultado en el órgano final	
		Corazón	Riñón
Hemodinámico	Aumento de la presión venosa central Activación de SRAA /SNS	Insuficiencia cardíaca aguda/crónica Remodelación cardíaca/pulmonar adversa	Congestión venosa renal Reducción de la filtración glomerular
Reducción del gasto cardíaco	Reducción de la presión de perfusión Vasodilatación periférica/reducción de la resistencia vascular	SRAA /SNS perjudicial para el corazón Isquemia cardíaca por disminución de la perfusión	Reducción de la perfusión renal Isquemia renal
Neurohumoral	Activación de SRAA , SNS , AVP	Disfunción miocárdica, Disminución del flujo sanguíneo coronario	Reducción de la perfusión renal Isquemia renal
Inmuno Inflamatorio	FNT-a, TWEEK , IL -1, IL -6, PRC	HVI, aterosclerosis, inflamación, hipertrofia, muerte celular, fibrosis	Inflamación, fibrosis, aterosclerosis, daño glomerular, apoptosis de células mesangiales
Metabólico	Obesidad, adiposidad, diabetes	Aterosclerosis, inflamación	Aterosclerosis, inflamación
Estrés oxidativo	Especies reactivas de O2 aumentadas, actividad aumentada de la oxidasa de NADPH	LVH, aterosclerosis acelerada, disfunción endotelial, inflamación, fibrosis	Disfunción endotelial , aterosclerosis acelerada, inflamación, fibrosis intersticial
Insuficiencia renal	PBUTs, citocinas, tensión oxidativa, FGS - 23, inflamación , alteraciones del Ca/PO4, anemia	Disfunción endotelial, aterosclerosis, HVI, hipertrofia cardíaca	Aterosclerosis, inflamación, fibrosis intersticial, fibrosis perivasculares

SRAA : sistema de renina angiotensina aldosterona
SNS: sistema nervioso simpático
AV P: arginina vasopresina
FNT-a: factor de necrosis tumoral alfa
TWEEK: Inductor débil FNT-relacionado de la apoptosis
IL -1: interleucina-1

IL -6: interleucina - 6
PRC: Proteína reactiva C
NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
PBUTs: toxinas urémicas unidas a proteínas
FGF-23: factor de crecimiento de fibroblasto-23

Existe una estrecha interrelación entre el débito cardíaco efectivo y la TFG. El volumen sistólico aumenta en función de la presión diastólica ventricular final (curva de Frank-Starling). La curva se estabiliza a medida que el sarcómero alcanza una longitud óptima. El volumen sistólico disminuye cuando las fibras de actina pierden función debido al estrechamiento del sarcómero. El flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtración glomerular (TFG) se mantienen constantes dentro de un rango amplio de presión arterial (~ 80 a 200 mm Hg). Este mecanismo de autorregulación está mediado por la renina - angiotensina (vasoconstricción arteriolar eferente) - prostaglandina (vasodilatación arteriolar aferente). Una reducción dramática en la TFG ocurrirá cuando la presión arterial y el FSR caen debajo de la zona de autorregulación.

Un aumento en la presión venosa central y en la aurícula/ventrículo derecho disminuyen aún más el débito cardíaco

y la TFR empeorando la ICC. La hipoperfusión crónica, el aumento de la resistencia vascular renal, la micro-inflamación, la disfunción endotelial, la aterosclerosis acelerada, y el aumento de la presión venosa conducen a lesiones tisulares, apoptosis, fibrosis y enfermedad renal crónica (ERC)⁽¹⁰⁾.

La disminución de la TFG empeora la retención de sodio y agua, la hipertensión, la HVI, la retención de toxinas urémicas cardiodepresores, las anomalías de calcio y fósforo con la consiguiente calcificación de vasos coronarios que empeoran aún más la enfermedad cardíaca crónica existente. La anemia, debida a la producción disminuida de eritropoyetina, y la hipoxia tisular contribuyen al daño cardíaco. Corrección de anemia con eritropoyetina mejora la función cardíaca, reduce el tamaño del ventrículo izquierdo, y baja el nivel del péptido natriurético-B (BNP). La activación del receptor de eritropoyetina en el corazón

puede tener un efecto protector sobre la apoptosis, fibrosis e inflamación⁽¹⁰⁾.

Tipo 3 - Síndrome Reno-Cardiaco Agudo: la prevalencia está bien definida. IRA se identifica en ~ 90% de pacientes hospitalizados y en ~ 35% de pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos⁽¹⁰⁾. Las causas de IRA incluyen la necrosis tubular aguda, glomerulonefritis aguda y/o vasculitis, nefritis intersticial aguda, pielonefritis aguda, y la uropatía obstructiva aguda. La IRA puede manifestarse como insuficiencia cardíaca aguda, un insulto isquémico y/o arritmias.

IRA afecta a la función cardíaca vía varios mecanismos incluyendo el empeoramiento de la hipertensión, la activación nerviosa simpática y del SRAA, desequilibrios electrolíticos y ácido-básicos, y la activación endotelial de citocinas. La disminución de la TFG conduce a la retención de sal y agua, congestión pulmonar y peor hipertensión. La elevación crónica de la angiotensina II estimula la hipertrofia miocárdica y promueve el estrés oxidativo. La aldosterona induce hipertrofia en el corazón y los vasos sanguíneos, y fibrosis⁽⁸⁾. La hiperpotasemia puede llevar a arritmias y muerte. La acidosis metabólica induce vasoconstricción pulmonar con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha y tiene un efecto inotrópico negativo. Las toxinas urémicas afectan la contractilidad miocárdica a través de la acumulación de factores depresores miocárdicos y la inflamación que conduce a la pericarditis.

Tipo 4 - Síndrome Reno-Cardiaco Crónico: los pacientes con ERC tienen un riesgo cardiovascular muy alto⁽¹⁴⁾. Los pacientes con función renal < 15% tienen un riesgo de muerte cardíaca de 10-20 veces en comparación con aquellos sin ERC. Más del 50% de muertes en pacientes con < 15% de función renal se deben a enfermedades cardiovasculares⁽⁵⁾. Factores predisponentes al desarrollo de la ERC y la enfermedad cardíaca incluyen obesidad, diabetes, hipertensión, inflamación crónica, dislipidemias y tabaquismo. La obesidad con sus comorbilidades relacionadas, la diabetes mellitus y la hipertensión, son los factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca y enfermedad renal de más rápido crecimiento en el mundo. La adiposidad visceral se asocia a un riesgo mayor que la grasa subcutánea.

Los mecanismos por los cuales el tejido adiposo se asocia con el SCR incluyen cambios hemodinámicos y mecánicos, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, biodisponibilidad disminuida del óxido nítrico, estrés oxidativo elevado, activación del SRAA y el sistema nervioso simpático, producción elevada de adipocinas, y un alto estado inflamatorio. La adiposidad induce remodelado cardíaco adverso, la fibrosis intersticial, y anomalías funcionales y estructurales relacionadas a la obesidad. La obesidad deteriora la función renal a través de la hiperfiltración, el aumento de la tensión de la pared capilar glomerular, y la disfunción de podocitos. La fibrosis tubulointersticial y a la pérdida de

nefronas llevan a la ERC. El término síndrome metabólico Cardio-renal se ha utilizado para describir esta asociación entre obesidad y enfermedad cardíaca y renal crónica⁽¹²⁻¹⁴⁾.

A medida que la ERC empeora, la anemia, la retención de toxinas urémicas, las anomalías de calcio y fósforo, la sobrecarga de líquidos y la inflamación crónica resultan en remodelación cardíaca, HVI, disfunción diastólica izquierda, disminución de la perfusión coronaria, aumento del riesgo isquémico y calcificación coronaria y tisular. El factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23) ha llamado la atención especialmente por sus efectos cardíacos que incluyen HVI, fibrosis cardíaca, disfunción mecánica y arritmias⁽¹⁵⁾.

Tipo 5 - Síndrome Cardio-Renal Secundario:

Algunos procesos sistémicos, si agudos o crónicos, pueden causar disfunción cardíaca y renal simultánea. La enfermedad en uno empeora al otro y viceversa. La septicemia grave es el prototipo de este tipo. Otras enfermedades incluyen trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica), amiloidosis y sarcoidosis. La sepsis severa es la condición más común que afecta a ambos órganos. Puede inducir IRA y depresión profunda del miocardio. Los mecanismos responsables son mal entendidos, pero implican al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otras citocinas en ambos órganos. La depresión funcional miocárdica y el débito cardíaco inadecuado disminuyen aún más la función renal (como en el tipo 1), y el desarrollo de IRA puede afectar la función cardíaca (como en el tipo 2). La isquemia renal puede inducir lesiones miocárdicas adicionales en un círculo vicioso perjudicial a ambos órganos.

Datos recientes sugieren que la disfunción del corazón y del riñón está asociada a la actividad perjudicial de mediadores apoptóticos e inflamatorios que inducen autofagia, detención del ciclo celular, activación del miRNA, y muerte celular. En la sepsis a gram-negativos, la endotoxina bacteriana conduce a una inflamación generalizada grave con disfunción de múltiples órganos, incluyendo depresión miocárdica e insuficiencia renal. La activación de los receptores tipo toll (TLR), la inducción de apoptosis, y la liberación de citocinas están bien documentadas en la sepsis gram-negativa⁽¹⁶⁾.

La actual pandemia de COVID-19 es el ejemplo más reciente de enfermedad sistémica que afecta al corazón y riñón. El SARS-CoV-2 ingresa en el cuerpo usando la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en los neumocitos. La ECA2 se expresa en el corazón y el riñón, proporcionando una entrada al sistema cardiovascular y renal⁽¹⁷⁾. Las complicaciones cardíacas incluyen miocarditis, infarto agudo de miocardio y exacerbación de la insuficiencia cardíaca. Proteinuria, hematuria, y la reducción de la densidad renal en tomografías computarizadas sugieren inflamación y edema. Estas son características comunes en pacientes hospitalizados por COVID-19. La prevalencia general reportada de

IRA en COVID-19 varía entre 8 - 81% dependiendo de los criterios utilizados para definir la IRA, y si los pacientes estaban en cuidados intensivos o en ventiladores⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Biomarcadores de daño cardíaco y renal

Los biomarcadores son esenciales para diagnosticar, pronosticar, y supervisar la respuesta a la terapia. Los marcadores cardíacos y renales tradicionales incluyen troponina, péptido natriurético beta (PNB), proteína reactiva de la alta sensibilidad C (PRC), mieloperoxidasa (MPO), nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, y la TFG estimada. Ventajas incluyen familiaridad clínica y disponibilidad, pero carecen exactitud con respecto a localización y/o al tipo de lesión. Los nuevos biomarcadores son específicos en lugar y tipo (Tabla 3). En general, dada la compleja fisiopatología del SCR, es probable que se necesite un enfoque con marcadores múltiples para obtener un mejor perfil diagnóstico y pronóstico^(3,21,22).

Biomarcadores cardíacos	Biomarcadores renales
Troponina T	Creatinina sérica
Troponina I	Microalbuminuria
BNP	NGAL
CRP	Cistatina C
VEGF	KIM - I
Copeptina	L-FAB
sST2	IL -8
Proadrenomedullina regional media	Calprotectina
Procalcitonina	IGFBP7 y TI MP-2

BNP: péptido natriurético beta; NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilo, CRP: proteína reactiva C; VEGF: factor vascular de crecimiento endotelial; KIM-1: molécula de daño renal-1; L-FAB: proteína de unión a ácidos grasos de tipo hígado; sST2: supresor soluble de tumorigenicidad 2; IGFBP7: proteína de unión del factor de crecimiento tipo insulina 7; TIMP-2: inhibidor tisular de la metaloproteína 2

Manejo clínico

El tratamiento del SCR es complejo debido a sus múltiples mecanismos patofisiológicos interrelacionados y el impacto conflictivo de terapias en órganos múltiples. Lo que beneficia a un órgano puede ser perjudicial para su contraparte y viceversa. Los componentes de manejo incluyen: a) sobrecarga de volumen; b) insuficiencia cardíaca descompensada aguda; y c) otras terapias médicas.

Sobrecarga de volumen: esta es una muy importante fuente de morbilidad en el SCR. Independiente de qué órgano tenga la disfunción primaria, ambos se verán afectados. Los diuréticos son la línea primaria de la terapia, particularmente en CRS del origen cardíaco (tipos 1 y 2). Los diuréticos de asa son los más utilizados usualmente a dosis más alto de lo habitual debido a la resistencia diurética. Se puede agregar metolazona para potenciar

su efecto. En casos refractarios graves y/o cuando la hipopotasemia es severa, la adición de amilorida (diurético independiente del receptor de aldosterona) mejora la excreción de sodio y agua. El modo de administración de diuréticos de asa ha sido ampliamente discutido en la literatura⁽²³⁾. No existen paradigmas de dosificación específicos por tanto los clínicos deben seguir su propia experiencia y/o protocolos institucionales⁽²⁴⁾. Cabe destacar que un estudio importante en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada no encontró diferencias significativas en la evaluación de síntomas o en cambios en la función renal entre la administración por bolo en comparación con la infusión continua, o entre dosis altas y bajas⁽²⁵⁾. Asimismo, la diuresis puede causar insuficiencia renal transitoria que mejora a medida que se recupera la función cardíaca.

Cuando la diuresis es insuficiente, o en la presencia de oliguria, la sobrecarga de volumen requerirá terapia extracorporea. La congestión vascular empeora la disfunción endotelial e induce un estado pro-oxidante y pro-inflamatorio⁽²⁶⁾. La ultrafiltración del exceso de volumen se puede lograr con diálisis peritoneal (DP) o ultrafiltración veno-venosa (UFVV). Existen dos modalidades de DP disponibles, la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA) y la diálisis peritoneal automatizada (DPA). La DP se puede utilizar en cualquier entorno hospitalario o ambulatorio, incluso en el hogar. UFVV tiene la ventaja de una corrección de volumen inmediata y efectiva. En el ámbito de la UCI hospitalaria se emplea como ultrafiltración veno-venosa continua (UFVVC) o como terapia renal de remplazo continua (TRRC) cuando es necesario un control urémico adicional. Estas técnicas usan equipos especializados diferentes a los de hemodiálisis. En pacientes más estables, fuera de la UCI, la ultrafiltración aislada con o sin hemodiálisis (UF±HD) puede realizarse usando máquinas estándar de hemodiálisis.

CVVUF, CRRT, y HD±UF son métodos establecidos para el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda en la presencia de disfunción renal significativa y/o oliguria. El uso de la ultrafiltración versus el tratamiento diurético agresivo en la insuficiencia cardíaca descompensada no está bien definido. En el estudio UNLOAD, la ultrafiltración produjo mayor pérdida de peso y líquido que los diuréticos de asa intravenosos. También disminuyó las re-hospitalizaciones y las visitas médicas no programadas⁽²⁷⁾. En otro estudio, la terapia diurética escalonada fue superior a la ultrafiltración en la preservación de función renal a las 96 horas, con una cantidad similar de pérdida de peso en ambos grupos. La ultrafiltración tuvo una tasa mayor de eventos adversos⁽²⁸⁾. Un estudio reciente mostró que la ultrafiltración disminuye la tasa de re-hospitalización cardiovascular a los 30, pero no a los 90, días en comparación con el grupo diurético. Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron mayores con la ultrafiltración que con los diuréticos⁽²⁹⁾.

La ultrafiltración tiene la ventaja de una descongestión más rápida y efectiva que puede estar asociado con mejores resultados secundarios a corto plazo (semanas a meses). Sin embargo, los efectos a largo plazo y su impacto en la mortalidad son en gran medida desconocidos. Además, hay una señal de daño en relación con eventos adversos con la ultrafiltración. Se necesitan estudios a gran escala para abordar las brechas actuales en la literatura y determinar que grupo de pacientes que se beneficiarían más⁽³⁰⁾.

Insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ICDA)

ADHF es una entidad con patofisiología no bien entendida y con opciones terapéuticas limitadas, particularmente en el contexto del SCR. Los mecanismos invocados son multifactoriales, incluyendo el grado de disfunción cardíaca sistólica y diastólica, el compromiso de los ventrículos derecho e izquierdo, el tono vascular arterial y venoso, la activación neurohormonal e inflamatoria, y las influencias comórbidas contribuyentes. Hay tres componentes principales a considerar: a) corrección de la sobrecarga de volumen; b) mejoría de la función cardíaca; y c) otras terapias médicas.

a): Ver la sección anterior (sobrecarga de volumen)

b): Mejoría de la función cardíaca

Las terapias farmacológicas principales para ICDA incluyen los diuréticos (véase sobrecarga de volumen), los vasodilatadores, y los calcitrópicos. Ensayos iniciales con vasodilatadores sugirieron mejorías sintomáticas en comparación con diuréticos, sin embargo, estudios recientes no han demostrado ningún efecto positivo en la mortalidad o la rehospitalización. Igualmente, el uso de calcitrópicos, (dobutamina, dopamina, milrinona y epinefrina), no han producido mejoría significativa en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Finalmente, la dopamina en dosis bajas tampoco ha mejorado la función renal en múltiples estudios⁽³¹⁾.

Nuevas terapias están diseñadas con un enfoque específico en ciertos componentes han patofisiológicos. El mercabil de omecantiv, un miótropro cardíaco, aumenta el número de cabezas de miosina que interactúan con los filamentos de actina durante la sístole mejorando la contractilidad sin aumentar el tránsito de calcio o la demanda de oxígeno del miocardio⁽³¹⁾. Pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida que recibieron mercabil de omecantiv tuvieron una menor incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares que los que recibieron placebo⁽³²⁾. El levomisadan, es un compuesto inotrópico positivo con propiedades vasodilatadoras que no aumenta el consumo de oxígeno. La evidencia de su utilidad es alentadora, pero limitada por la falta de estudios grandes y controlados⁽³³⁾.

Los inhibidores del cotransportador de glucosa sódica 2 (SGLT2) inactivan el receptor SGLT2 del túbulo contorneado proximal. El bloqueo de la reabsorción de la glucosa produce glucosuria y una natriuresis concomitante que disminuye la presión arterial, otorga protección renal, y mejora la energía del miocardio. Estos agentes son en efecto mitotrópicos, y sus beneficios clínicos son independientes de la presencia de diabetes y sin proporción al efecto diurético⁽³¹⁾. La mejora en la energía miocárdica ocurre potencialmente a través de una mayor utilización del sustrato corporal de cetonas⁽³⁴⁾. En un estudio piloto aleatorizado de pacientes con ICDA, la empagliflozina no mejoró la disnea ni la duración de la hospitalización. Sin embargo, disminuyó el empeoramiento de la falla cardíaca, la rehospitalización por recidiva, y la muerte a los 60 días⁽³⁵⁾. En un ensayo reciente de pacientes con diabetes tipo 2 hospitalizados por ICDA, el inicio de sotagliflozina antes o poco después del alta disminuyó las rehospitalizaciones, y las visitas urgentes por falla cardíaca⁽³⁶⁾.

La inhibición farmacológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona es uno de los avances más importantes en el tratamiento y prevención de la insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección y en la enfermedad arterial coronaria. La terapia básica de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida incluye el uso de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II, antagonistas de los receptores mineralocorticoides y bloqueadores beta⁽³⁷⁾. La combinación de inhibidores de la neprilisina con el bloqueo de receptores de angiotensina es mucho más efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina sola⁽⁸⁾. Hasta la fecha, no hay estudios documentados el beneficio del tratamiento farmacológico en la mortalidad de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Los objetivos en estos pacientes con insuficiencia diastólica son el manejo adecuado de la presión arterial con inhibidores del sistema renina-angiotensina, el tratamiento adecuado de la isquemia miocárdica y el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular⁽³⁷⁾.

c): Otras terapias médicas

La anemia es un predictor independiente de muerte en pacientes con ICDA. En pacientes hospitalizados con una fracción de eyección $\leq 50\%$ y deficiencia de hierro, la administración de carboximaltasa férrica disminuyó el riesgo de rehospitalizaciones hasta 52 semanas⁽³⁸⁾.

La ventilación no invasiva (VNI) tiene múltiples indicaciones en ICDA. En pacientes con edema pulmonar cardiogénico agudo, la ventilación no invasiva induce una mejoría más rápida en la dificultad respiratoria y la alteración metabólica que la oxigenoterapia estándar, sin ningún efecto sobre la

mortalidad a corto plazo. Fisiológicamente, la VNI puede disminuir la pre- y post-carga por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción ventricular derecha aislada.

Varios estudios han investigado la utilidad de la terapia de suplementación con oxígeno independiente de la presencia de hipoxia⁽³¹⁾. La terapia de oxígeno suplementaria en pacientes

normoxémicos aumenta el oxígeno reactivo y la tensión oxidativa produciendo vasoconstricción coronaria⁽³⁹⁾. La suplementación con oxígeno en normoxemia se asoció en un estudio con deterioro de la función diastólica, aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, aumento de la resistencia vascular sistémica y disminución del gasto cardíaco⁽⁴⁰⁾.

Referencias bibliográficas

- Clementi A, Virzi GM, Battaglia GG, et al.** Neurohormonal, endocrine, and immune dysregulation and inflammation in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* 2019;9:265-273.
- Oishi Y, Manabe I.** Organ system crosstalk in cardiometabolic disease in the age of multimorbidity. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:Article 64.
- Savira F, Magaye R, Liew D, et al.** Cardiorenal syndrome: multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol* 2020;177:2906-2922.
- Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al.** Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1406-1416.
- Ronco C, Di Lullo L.** Cardiorenal syndrome in western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches. *Kidney Dis* 2016;2:151-163.
- Kumar U, Garimella PS, Wettersten N.** Cardiorenal syndrome-pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019;37:251-265.
- Schrier RW, Abraham WT.** Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-585.
- Leong DP, McMurray JJV, Joseph PG, et al.** From ACE inhibitors/ARBs to ARNIs in coronary artery disease and heart failure (Part 2.5). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:683-698.
- Rich MW.** Congestive heart failure in older adults: epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:968-974.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al.** Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al.** Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-495.
- Pazos F.** Range of adiposity and cardiorenal syndrome. *World J Diabetes* 2020;11:322-350.
- Cabandugaman PK, Gardner MJ, Sowers JR.** The renin-angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome (CrS). *Med Clin North Am* 2017;101:129-137.
- Garcia-Carrasco A, Izquierdo-Lahuerta, Medina-Gomez G.** The kidney-heart connection in obesity. *Nephron* 2021; [doi: 10.1159/000515419].
- Lekawanvijit S.** Cardiotoxicity of uremic toxins: a driver of cardiorenal syndrome. *Toxins* 2018;10:352-381.
- Virzi GM, Clementi A, Brocca A, et al.** Endotoxin effects on cardiac and renal functions and cardiorenal syndromes. *Blood Purif* 2017;44:314-326.
- Apetrii M, Enache S, Siritopol D, et al.** A Brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. *Clinical Kidney Journal* 2020;13:291-296.
- Diao B, Wang C, Wang R, et al.** Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nature Communications* 2021; [https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1].
- Teoh JY-C, Yip TC-F, Lui GC-Y, et al.** Risk of AKI and major adverse clinical outcomes in patients with severe acute respiratory syndrome or coronavirus disease 2019. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:961-971.
- Joseph A, Zafrani L, Mabrouki A, et al.** Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intensive Care* 2020;10:117-125.
- Fu S, Zhao S, Ye P, et al.** Biomarkers in cardiorenal syndrome. *Biomed Research International* 2018; [https://doi.org/10.1155/2018/9617363].
- Schrezenmeier EV, Barasch J, Westhoff T, et al.** Biomarkers in acute kidney injury-pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219:554-572.
- Hardin EA, Grodin JL.** Diuretic strategies in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:127-133.
- Thind GS, Loerkhe M, Wilt JL.** Acute cardiorenal syndrome: mechanisms and clinical implications. *Clev Clin J Med* 2018;85:231-239.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.** Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
- Kazory A, Koratala A, Ronco C.** Customization of peritoneal dialysis in cardiorenal syndrome by optimization of sodium extraction. *Cardiorenal Med* 2019;9:117-124.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al.** Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
- Bart BA, Glodsmith SR, Lee KL, et al.** Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304.
- Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, et al.** Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:95-105.

- 30. Koratala A, Kazory A.** Extracorporeal ultrafiltration for acute Heart Failure: lost battle or lasting opportunity? *Blood Purif* 2017;43:1-10.
- 31. Njoroge JN, Teerlink JR.** Pathophysiology and therapeutic approaches to acute decompensated heart failure. *Circulation Research* 2021;128:1468-1486.
- 32. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.** Cardiac myosin activation with omecantiv mercabil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:105-116.
- 33. Herpain A, Bouchez S, Girardis M, et al.** Use of levosimendan in intensive care unit settings: an opinion paper. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019;73:3-14.
- 34. Yrista, SR, Chong C-R, Badimon JJ, et al.** Therapeutic potential of ketone bodies for patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1660-1669.
- 35. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;22:713-722.
- 36. Berliner D, Bauersachs J.** Current drug therapy in chronic heart failure-the new guidelines of the European Society of Cardiology (ESC). *Korean Circ J* 2017;47:543-554.
- 37. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.** Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *New Engl J Med* 2021;384:117-128.
- 38. Ponikowski P, Kirwan B_A, Anker SD, et al.** Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895-1904.
- 39. Sepelrind N, Ezwkowitz JA.** Oxygen therapy in patients with acute heart failure. Friend or foe? *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:783-790.
- 40. Park JH, Balmain S, Berry C, et al.** Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533-538.

Contribución de autoría: Francis Dumler ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Dumler, F. Síndrome Cardio.Renal: Revisión Mecanística. *Diagnóstico* (Lima). 2022;61(2):118-126.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v61i2.364>

Correspondencia: Francis Dumler. 1335 Krug Court, Vista California, 92081, EE. UU.

Correo electrónico: francis.dumler@gmail.com

Celular: 1-248-914-1041

Central Telefónica



ALAFARPE

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE



(01) 350-5200