

Síndrome cardiorenal: relación amor/odio

Lilia Luz Lobo Márquez*, Soledad Álvarez** y Fernando De La Serna***

La disfunción cardíaca asociada al empeoramiento hemodinámico ocasiona la activación de mecanismos compensadores en los órganos sistémicos, desempeñando el riñón un papel central ya que regula la homeostasis de electrolitos y volumen. La retención de sodio y agua por el riñón puede deteriorar aun más la función cardíaca por incremento de la precarga y de la postcarga, dando lugar a un círculo vicioso que lleva a que la disfunción renal y cardíaca combinadas amplifiquen la progresión del fallo individual de cada órgano. Esto adquiere relevancia durante el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), circunstancia en la que se debe minimizar o evitar el deterioro de la función renal (FR). Cualquier grado de disfunción renal, aun leve, puede aumentar el riesgo cardiovascular y asociarse a mayor mortalidad en forma independiente de otros factores de riesgo. Podemos definir al síndrome cardiorenal (SCR): como la falla renal que complica a la IC o como la IC que altera la FR. Hay diversos mecanismos involucrados en la fisiopatología del SCR: algunos relacionados a una inadecuada perfusión renal y otros debidos a enfermedad renal intrínseca. La disfunción renal en la IC no se explica exclusivamente por alteraciones hemodinámicas. En la fisiopatología de este proceso, intervienen en forma compleja el sistema renina angiotensina (SRA) el balance óxido nítrico/especies reactivas de oxígeno (ROS), la inflamación y el sistema nervioso simpático. Todas estas variables estarían interrelacionadas y serían responsables de la aterosclerosis acelerada, la remodelación, la hipertrofia ventricular izquierda y la progresión de la enfermedad renal. Directivas futuras se orientan al desarrollo de nuevos fármacos que posee una variedad de efectos en la hemodinamia renal y función tubular. Se aguardan medidas agresivas que mejoren el pronóstico de esta población, uso precoz de diálisis, ultrafiltrado y últimamente dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Proteger la función del riñón es un objetivo terapéutico en pacientes con IC.

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca - Cardiorenal - Hemodinamia - Neurohormonas - Inflamación.

(*Rev Insuf Cardíaca* 2007; vol. 2; 2:62-65)

Introducción

La modulación neurohormonal, así como la implementación de nuevos dispositivos, ha logrado mejorar el pronóstico en insuficiencia cardíaca (IC). Sobreviven pacientes más graves, añosos y que padecen frecuentemente enfermedades concomitantes. No es sorprendente que en un mismo paciente coexista falla cardíaca y renal ya que comparten factores de riesgo comunes para ambas patologías. La disfun-

ción cardíaca asociada al empeoramiento hemodinámico ocasiona activación de mecanismos compensadores en órganos sistémicos desempeñando el riñón un papel central ya que regula la homeostasis de electrolitos y volumen. La retención de sodio y agua por el riñón puede deteriorar aun más la función cardíaca por incremento de la precarga y de la postcarga, dando lugar a un círculo vicioso¹ que lleva a que la disfunción renal y cardíaca combinadas amplifiquen la progresión del fallo de cada órgano individual². Esto toma importancia durante el tratamiento de la IC, circunstancia en la que se debe minimizar o evitar el deterioro de la función renal (FR).

Cualquier grado de disfunción renal, aún leve, puede aumentar el riesgo cardiovascular y asociarse a mayor mortalidad en forma independiente a otros factores de riesgo^{3,4}. El registro ADHERE (Registro Americano de Insuficiencia Cardíaca Descompensada) muestra que el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados puede ser estimado por tres variables: urea plasmática, creatinina sérica y presión arterial sistólica. Es de notar que dos de los tres más importantes premonitores de sobrevida intrahospitalaria se relacionan a FR⁵. En un seguimiento del registro HOSPICAL (Registro de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Descompensada en Argentina), donde fue evaluada la importancia de hallazgos clínicos simples para predecir eventos luego

* Jefe Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Médico de Planta Unidad Coronaria. Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. Rep. Argentina. Miembro del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la Federación Argentina de Cardiología.
** Jefe de Residentes. Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. Rep. Argentina.
*** Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dra. Lilia Luz Lobo Márquez
Avenida Mitre 760
San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.
Tel.: 54 0381 323007 / 4330389
Fax: 54 0381 4230368
Cel.: 155339802
E-mail: cucu@tucbbs.com.ar

Trabajo recibido: 11/04/2007
Trabajo aprobado: 21/05/2007

de una internación por insuficiencia cardíaca descompensada, una determinación de urea mayor de 57 mg/dl se relacionó con la aparición de eventos en 7 +/- 4 meses de seguimiento, luego del alta⁶. Un hallazgo similar, señalando que la urea elevada es premonitora de mayor mortalidad, se reportó en un seguimiento de pacientes ambulatorios de una clínica de IC⁷. El riesgo de muerte⁴ comienza a ser más evidente con niveles de creatinina sérica mayor de 1,3 mg/dl y un *clearance* de creatinina estimado, menor o igual a 60 ml/min/m².

En los pacientes hospitalizados por IC, el empeoramiento de la FR basal es el principal marcador pronóstico. El incremento de la creatinemia por arriba de los valores señalados se relaciona con peor tasa de sobrevida, hospitalización más prolongada y readmisión más frecuente^{8,9}. Más aún, el aumento sobre cifras basales de creatinina plasmática igual o mayor de 0,3 mg/dl es premonitor de una mayor mortalidad hospitalaria, con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81%, como ha sido señalado en varios estudios¹⁰. Hay reportes de aumento de mortalidad hasta un 67% dentro de los 6 meses del alta, cuando se registra ese ascenso intrahospitalario⁹.

Podemos definir al síndrome cardiorrenal (SCR) como la falla renal que complica a la IC o como la IC que altera la FR.

Se está en presencia de un SCR cuando hay un incremento de creatinina de al menos 0,3 g/dl o una tasa de filtrado glomerular (FG) menor de 59 ml/min/m², esta situación puede ser crónica o haber llegado a ella luego del tratamiento de IC. También, consideramos que la intolerancia a la administración de inhibidores de enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA) debido a otras razones que no sean tos o angioedema podrían ser incluidos en este síndrome¹¹.

Hay diversos mecanismos involucrados en la fisiopatología del SCR: algunos relacionados a una inadecuada perfusión renal y otros debidos a enfermedad renal intrínseca.

Perfusión renal inadecuada

En este caso, el volumen minuto (VM) reducido es el causante de una inadecuada perfusión renal. Esta situación hemodinámica de bajo gasto cardíaco (GC) puede ser consecuencia de: 1) una inadecuada precarga (hipovolemia), 2) un incremento de la postcarga (bajo GC con activación neurohormonal y vasoconstricción), o bien, 3) un descenso de la contractilidad por daño miocárdico severo (shock cardiogénico)^{12,13}. Otro mecanismo que podría jugar un papel en la hipoperfusión renal es el incremento de la presión venosa central que se transmite en forma retrógrada al riñón, vía vena renal, con aumento de la presión intersticial renal y subsiguiente disminución en la excreción de sodio y agua¹⁴⁻¹⁶. Como compensación, se libera mayor angiotensina II (Ang II), que va a producir vasoconstricción de la arteriola eferente a fin de preservar la tasa de FG; pero también, tiene efectos colaterales al actuar sobre el túbulo proximal provocando aumento de la reabsorción de sodio, incremento de la presión arterial sistémica, aumento de postcarga, re-

ducción del VM y como consecuencia reducción de la perfusión renal. Este mecanismo ha sido comprobado en animales de experimentación, faltando aun su validación en humanos¹⁷. La intervención neurohormonal detallada anteriormente, demuestra que la disfunción renal en la IC no se explica exclusivamente por alteraciones hemodinámicas, o sea por bajo VM. De hecho, existe un 37% a un 55% de pacientes con IC que tienen fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > a 45% y presentan falla renal¹⁸. En la fisiopatología de este proceso, intervienen en forma compleja el sistema renina angiotensina (SRA), el balance oxido nítrico/especies reactivas de oxígeno (ROS), la inflamación y el sistema nervioso simpático. Todas estas variables estarían interrelacionadas y serían responsables de la aterosclerosis acelerada, la remodelación, la hipertrofia ventricular izquierda y la progresión de la enfermedad renal (Teoría de la conexión cardiorrenal)².

Etiologías no cardíacas pueden también provocar hipoperfusión renal o contribuir significativamente a la disminución del FG, como la enfermedad vascular renal, las drogas que inducen vasoconstricción de arteriola aferente (drogas antiinflamatorias no esteroideas-AINE, ciclosporina) o aquellas drogas que inducen vasodilatación de la arteriola eferente (IECA, ARA)¹¹.

Enfermedad renal intrínseca

La segunda causa del SCR, es enfermedad renal intrínseca, relacionada a la pérdida de nefrones resultado generalmente de una historia previa de hipertensión, diabetes o ambas. La hipoperfusión renal y el daño renal intrínseco pueden presentarse como entidades separadas o coexistir en un mismo paciente¹¹.

Los pacientes con IC pueden tener, independientemente de su estado evolutivo, IR establecida (permanente). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con IC aguda y anormalidades renales presenta una nefropatía vasomotora (parcial o totalmente reversible) que se relaciona con las variaciones hemodinámicas y/o neurohormonales. Estos pacientes se caracterizan por un aumento marcado de la urea plasmática y una modesta elevación de la creatinina en un contexto clínico de congestión circulatoria. Estos pacientes son los que generan el mayor desafío terapéutico¹⁹.

Es fundamental conocer en un paciente con SCR cuál es el estado de la volemia y el valor de la presión venosa central, así como el índice cardíaco y la posibilidad de una enfermedad renal intrínseca o bien una patología vasculo-renal. La mayoría de los pacientes descompensados se presentan con presiones de llenado ventricular elevadas, congestión circulatoria y VM conservado, por lo tanto el tratamiento debe procurar descender las presiones de llenado a valores normales sin comprometer por ello, el GC. Desafortunadamente, en esta búsqueda suele producirse hipovolemia, generando empeoramiento de la FR. Deben extremarse, por lo tanto, los cuidados para no generar una situación de reducción del volumen circulante que termine perjudicando la FR (hipovolemia)^{20,21}. Tales cuidados deben incluir, seguimiento clínico riguroso de signos y síntomas congestivos, monito-

reo frecuente de urea y creatinina, monitoreo hemodinámico no invasivo o incluso invasivo. Cuando se constata hipovolemia, debemos retirar los diuréticos y reponer adecuadamente fluidos.

Con el uso de diuréticos, algunos pacientes con IC descompensada, pueden presentar un empeoramiento de la FR; otros sin embargo, pueden mejorarla. En el primer caso, nos surge la pregunta si debiéramos mantener un estado de sobrecarga de volumen para maximizar el VM (Frank y Starling) y preservar la FR. Si bien, este manejo podría proteger el riñón, la sobrecarga crónica de volumen con aumento de presiones de lleno y dilatación ventricular contribuyen a la falla cardíaca acelerada. Sin dudas, un dilema terapéutico que deberemos afrontar²².

Una opción a la utilización de diuréticos, sería el uso del ultrafiltrado que presenta algunas ventajas, como por ejemplo, una mayor extracción de sodio y una menor alteración del medio interno, aunque su uso excesivo también produciría activación del SRA lo cual resulta deletéreo en pacientes con IC²².

Cuando el estado de volumen circulatorio se normaliza, se debe procurar optimizar la perfusión renal. Deben ser evitadas las hipotensiones arteriales menores de 80 mm Hg. Cuando el VM es bajo, debe recurrirse al uso de inotrópicos, desafortunadamente estos agentes incrementan las arritmias y poseen efectos deletéreos a nivel cardíaco. Tal vez, la mejor elección en este caso sea la utilización de nuevos inotrópicos sensibilizadores del calcio (levosimendan), cuyos resultados en morbimortalidad parecen ser menores. Muchas veces debe evaluarse, necesariamente, la resistencia vascular sistémica (RVS). Cuando se encuentra elevada junto a un VM descendido, indica la conveniencia del uso de vasodilatadores (nitroprusiato, nitroglicerina, nesiritide); claro está que deben administrarse con la precaución de no generar hipotensión arterial y por ende exacerbación de la hipoperfusión renal. Si bien esta intervención terapéutica mejora la hemodinamia, es menos probable que beneficie la FR. Este fundamento es clave en la adecuada utilización de este tipo de drogas con efecto vasodilatador. Muchas veces las recomendaciones de una rápida administración (dosis de carga o bolo) de drogas con efecto vasodilatador pueden determinar un agravamiento de la FR que redundará en un peor pronóstico del paciente.

Otra situación es el descenso de la perfusión renal por vasodilatación excesiva, tales pacientes tienen VM normal o ligeramente descendido, con RVS bajas y marcada hipotensión arterial. Este síndrome de vasodilatación, muy parecido al *shock* séptico, lleva a una severa disfunción renal. En estos casos, se aconseja el uso de vasoconstrictores, pero éstos pueden no ser efectivos y empeorar aun más la FR. El uso de vasopresina es recomendado en algunas de estas situaciones clínicas dada la capacidad de esta droga para aumentar la RVS y la presión arterial (PA)¹¹.

Los IECA se han mostrado como drogas fundamentales en el tratamiento de la IC; pero lamentablemente, en presencia de falla renal asociada, su uso también plantea interrogantes. Debería considerarse su uso con suma precaución, en pacientes con un *clearance* de creatinina menor a 30 ml/

hora; pues en estos pacientes, la Ang II es necesaria para mantener la tasa de FG (vasoconstricción de la arteriola eferente) por lo cual su inhibición puede precipitar una IR aguda y generar importantes alteraciones electrolíticas^{23,24}. Sin embargo, más allá de las consideraciones antes mencionadas, es necesario implementar terapias que han mostrado beneficio en sobrevida con riguroso monitoreo de la FR y de los electrolitos sanguíneos, optimizando la titulación de las drogas y evitando el daño o la progresión del SCR.

El bloqueo tubular, con el uso de diuréticos combinados en altas dosis (tiazidas, espironolactona y furosemida) está indicado en pacientes con resistencia a los diuréticos de asa y suele ser más efectivo cuando se produjo un aumento de la creatinina o una caída del FG. Sin embargo, cuando el FG llega a niveles tan bajos como 15 ml/h, los diuréticos se vuelven poco efectivos y el paciente no responde a esta medida terapéutica. Estos pacientes se vuelven resistentes a los diuréticos, intolerantes a los IECA, con mayor probabilidad de disturbios electrolíticos y mayor riesgo de hipotensión arterial.

En pacientes con IR severa, definida por una creatininemia mayor a 4 mg/dl o un FG < 20 ml/h los IECA o BRA no debieran ser usados. Se debe considerar en esos casos la utilización de hidralazina asociada a nitratos²⁵.

Cuando más severa la IC, mayor probabilidad de desarrollar IR y consecuentemente otras alteraciones; así, la presencia de anemia agrava aún más la situación, se altera la oxigenación de órganos y tejidos (riñón, corazón), llevando a la perpetuación y agravamiento del síndrome^{22,26,27}.

Las directivas futuras se orientan al desarrollo de nuevos fármacos como los bloqueantes selectivos del receptor A1 de la adenosina, fármaco que posee una variedad de efectos en la hemodinamia renal y función tubular; otros son los antagonistas de vasopresina con un efecto acuareético importante.

Se esperan que medidas más agresivas mejoren el pronóstico de esta población, ellas incluyen el uso precoz de diálisis, el ultrafiltrado y últimamente dispositivos de asistencia ventricular izquierda.

En la actualidad, proteger la función del riñón se ha vuelto un objetivo terapéutico en pacientes con IC.

Summary

Heart failure (HF) associated to haemodynamic worsening activates compensatory mechanisms in systemic organs of which the kidney plays a key role by regulating electrolyte and volume homeostasis. Sodium and water retention may worsen cardiac function even further by increasing pre-load and after-load pressures which, in turn, leads renal and cardiac dysfunctions combined to enhance the progression of failure in each individual organ. This should be kept in mind in treating HF symptoms when renal function deterioration should be avoided or minimized. Any degree of renal dysfunction, though mild, may increase cardiovascular risks and become associated to higher mortality rates independently of other risk factors. The cardiorenal Syndrome (CRS) may be defined as either renal failure complicating HF, or

as HF altering renal function. Several mechanisms have been implicated in the pathophysiology of CRS; some of them are related to insufficient renal perfusion and others to intrinsic kidney disease. Renal dysfunction in HF is not exclusively accounted for by hemodynamic alterations. The renin-angiotensin system (RAS), nitric oxide balance/oxygen reactive species (ORS), inflammation, and the sympathetic nervous system, all play a complex role in the pathophysiology of this process. All such variables might be inter-related and be held responsible for accelerated atherosclerosis, remodeling, left atrial hypertrophy, and the progression of renal disease. Future directions are oriented towards the development of new pharmacological agents displaying a variety of effects on renal hemodynamic processes and tubular function. Aggressive measures such as an earlier use of dialysis and ultrafiltration and, ultimately, left ventricular assist devices are expected to improve outcome in this population. The protection of renal function is the therapeutic goal for HF patients.

Key words: *Cardiorenal – Hemodynamics – Neuro-hormones - Inflammation.*

Referencias bibliográficas

- Boerrigter G, Burnett JC. Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications. *Current Heart Failure Reports* 2004; 1:113-120.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Dans PA, Joles JA and Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* (2005) 26, 11-17.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann L, Druml W, Bauer Phiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1597-605.
- Dries D, Exner D, Domanski M, Greemberg B, Stevenson L. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:681-9.
- Fonarow GC, Adams KF Jr., Abraham WT et al. Risk stratification for in hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293;572-580.
- Perna ER, Cimbaro Canella JP, Lobo Marquez LL, Poy CA, Diez F, Colque RM, Coronel ML, Perrone SV por Investigadores del Registro HOSPICAL. Resultados finales del Registro Hospital: Evolución a corto y largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada en Argentina. *Rev Esp Cardiol* 2007. En revisión.
- Heywood JT, Elatre W, Pal RC et al. Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:173-180.
- Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Darford MJ et al. Correlates and impact on outcome of worsening renal function in patients > or = 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85;1110-1113.
- Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Litchman JH, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful changes in creatinina during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9 :13-25.
- Gottlieb SS, Abraham w, Butler J, Massie BM, Stevenson LW. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8:136-141.
- Patel J, Heywood T. Management of the Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Current Cardiology Reports* 2006;8:211-216.
- Landry DW, Olver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-595.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Eng J Med* 1999;341:577-585.
- Blake WD, Wegria R, Ward HP. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol* 1949;157:1-3.
- Burnett JC Jr, Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *Am J Physiol* 1980;238:F279-F282.
- Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999;47:1000-1003.
- Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure a direct cause of renal sodium retention in edema? *Lancet* 1988;1:1033-1035.
- Forman DE, Butler J, Wang Y, Stevenson LW et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-67.
- Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Francis GS. Pathophysiologic Target in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):11G-7G.
- Weinfeld MS, Chetow M, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy or advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:285-290.
- Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Failure Rev* 2004;9:195-201.
- Schrier RW. Role of diminished Renal Function in Cardiovascular Mortality. Marker o pathogenetic Factor? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1-8.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinina. *Arch Intern Med* 2000;160;685-693.
- Suki WN. Renal hemodynamic consequences of angiotensina-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1989;149:669-73.
- Emerging Strategies: Acute Decompensated Heart Failure And the Cardiorenal Syndrome. A clinical discussion with Emil Paganini Hosted by Nancy Albert. Medline: www.nep.cme-today.com
- Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA et al. Renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Brit Heart J* 1993;70:357-362.
- Sultan MG, Osso JN. ¿Síndrome cardiorenal o renocardíaco? Un desafío médico. Parte I. *Rev Insuf Cardíaca* 2006; vol 1; 3:131-135.