

Síndrome cardio-renal tipo 1

Mecanismos fisiopatológicos y papel de los nuevos biomarcadores

Sylvia Dávila Mora¹, Eduardo Zea Dávila¹, Eduardo Nani Silva², Evandro Tinoco Mesquita³, Wolney de Andrade Martins³, Humberto Villacorta Junior³

Resumen

La alteración de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada es frecuente y está asociada con alta morbimortalidad. El síndrome cardio-renal es un disturbio entre el corazón y el riñón, en donde la alteración primaria de un órgano resulta en la disfunción secundaria y perjuicio del otro. La presente revisión tiene como objetivo proveer una visión general del síndrome cardio-renal tipo 1, su fisiopatología y diagnóstico a través de nuevos biomarcadores. El síndrome cardio-renal tipo 1 está presente en aproximadamente el 23-33% de los pacientes internados con insuficiencia cardíaca descompensada. Se caracteriza por el desarrollo de rápida lesión renal en pacientes con disfunción cardíaca aguda. Son múltiples los mecanismos involucrados en su patogénesis. Cambios hemodinámicos llevan a congestión venosa, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema simpático, responsables de mayor sobrecarga de volumen y de la alteración de la función renal. Nuevos biomarcadores como NGAL, KIM-1 están siendo evaluados para la detección precoz de lesión renal en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. El NGAL junto con el BNP, son probablemente los marcadores que presentan mayor evidencia de éxito en el diagnóstico del síndrome cardio-renal tipo 1, BNP aporta precozmente datos de presencia de sobrecarga de volumen y NGAL indica lesión renal precoz. Un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de este síndrome, permitirá encontrar estrategias que ayuden en la prevención de las alteraciones renales en pacientes con insuficiencia cardíaca así como un tratamiento adecuado.

Insuf Card 2016; 11(1): 31-38

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Lesión renal aguda - Síndrome cardio-renal

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome sistémico complejo, considerado un problema de salud pública debido al aumento continuo de su prevalencia. Es una de las principales causas de hospitalización, especialmente, de casos de IC crónica descompensada¹.

Las alteraciones cardíacas pueden causar efectos negativos en la función renal, así como, la insuficiencia renal puede comprometer la función cardíaca, iniciándose una compleja combinación de mecanismos neurohumorales que pueden perjudicar ambos órganos. Estas interacciones entre corazón y riñón son conocidas como síndrome cardio-renal (SCR)^{2,3}. El síndrome cardio-renal es definido como

¹ Médico especialista en Cardiología. Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói, RJ, Brasil.

² Máster en Cardiología. Universidad Federal Fluminense (UFF). Profesor de la Facultad de Medicina. UFF, Niterói, RJ, Brasil.

³ Doctor en Cardiología. Universidad de São Paulo. Profesor de la Facultad de Medicina. Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói, RJ, Brasil.

Institución: Hospital Universitario Antonio Pedro. Universidad Federal Fluminense (UFF). Departamento de Medicina Clínica. Niterói (RJ). Brasil.

Correspondencia: Dra. Sylvia Dávila Mora.

Avenida Marques do Paraná 303, sexto piso, centro, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-215. Teléfono: +552126299207.

E-mail: silvi.davila.m@gmail.com

Recibido: 28/09/2015

Aceptado: 20/12/2015

un disturbio fisiopatológico del corazón y los riñones, en el cual la disfunción aguda o crónica de un órgano puede inducir disfunción aguda o crónica del otro⁴⁻⁶.

Años atrás se creía que la reducción del flujo renal era el único mecanismo que explicaba la fisiopatología de la lesión renal aguda; pero posteriormente, se evidenció que el flujo sanguíneo renal se mantiene preservado⁷ hasta que el índice cardíaco es menor a 1,5 L/m². El estudio ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure And Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) sugiere que la lesión renal asociada a IC no es sólo una consecuencia del hipoflujo renal⁸. Varias investigaciones han demostrado que las interacciones cardio-renales ocurren bidireccionalmente y con variedad de presentaciones⁹. Para tener un mejor entendimiento de su fisiopatología, se lo clasifica en cinco tipos:

- **Tipo 1 o síndrome cardio-renal agudo:** es el tipo más frecuente y se caracteriza por un rápido deterioro de la función cardíaca que lleva a lesión renal aguda.
- **Tipo 2 o síndrome cardio-renal crónico:** la disfunción cardíaca ocasiona enfermedad renal crónica progresiva (ERC). Aproximadamente el 50% de los pacientes con IC crónica tienen ERC, cuya asociación está relacionada con alta mortalidad.
- **Tipo 3 o síndrome renocardíaco agudo:** existe un súbito deterioro de la función renal que ocasiona disfunción cardíaca aguda (arritmias, IC o isquemia).
- **Tipo 4 o síndrome renocardíaco crónico:** ERC que contribuye a disfunción sistólica y diastólica, hipertrofia ventricular e incremento de eventos cardiovasculares adversos.
- **Tipo 5 o síndrome cardio-renal secundario:** enfermedades sistémicas agudas o crónicas (sepsis, diabetes mellitus) causan disfunción cardíaca y renal.

Esta clasificación no es estática, de tal forma que un paciente con IC crónica y enfermedad renal crónica, considerado como SCR tipo 2, puede tener un episodio agudo de descompensación cardíaca con evolución hacia una lesión renal aguda que requiera internación y por lo tanto sea considerado como SCR tipo 1³.

La alteración de la función renal es identificada como el mayor predictor de mortalidad de los pacientes con IC descompensada, siendo incluso mejor que la clase funcional de *New York Heart Association* (NYHA) y la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI). Por este motivo es indispensable que durante el tratamiento de la IC se mantenga una adecuada función renal².

Debido al impacto que el SCR agudo tiene en la morbilidad de los pacientes, es fundamental tener un adecuado conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados, por lo cual la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo principal proporcionar evidencias recientes que ayuden a un mejor entendimiento de esta patología; así como también, dar a conocer los nuevos biomarcadores que pueden ayudar en la detección precoz de lesión renal aguda.

Síndrome cardio-renal tipo 1

Características

El síndrome cardio-renal tipo 1 se caracteriza por el rápido desarrollo de lesión renal debido a una disfunción cardíaca aguda, como por ejemplo insuficiencia cardíaca descompensada, síndromes coronarios agudos, *shock* cardiogénico o pos-operatorio de cirugía cardíaca¹⁰. Se divide en 4 subtipos (Figura 1).

La disfunción renal es un hallazgo frecuente en los pacientes con IC, siendo considerada como un factor independiente de mal pronóstico. En el estudio *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE)¹¹, se encontró que sólo un 9% de los 118465 pacientes internados con IC aguda presentó función renal normal, y se reportó disfunción moderada a grave en el 30-35% dos casos.

La IC descompensada es la causa más común de SCR tipo 1, con una prevalencia de 23-33%¹², la mayor proporción de casos ocurre en los primeros 3-5 días de internación hospitalaria^{13,14}. Además, puede presentarse en pacientes con enfermedad renal preexistente, los cuales tienen un 60% de predisposición para desarrollar un cuadro renal agudo. El incremento de los niveles de creatinina de 0,3 mg/dL^{15,16} o el aumento de 25-50% de los niveles de creatinina basal han sido utilizados para definir al SCR tipo 1¹⁶. Diferencias en las definiciones usadas en los estudios pueden alterar la estimativa epidemiológica de este síndrome⁴. Niveles de urea nitrogenada en sangre mayores a 50 mg/dL fueron encontrados en el 20% de los pacientes con SCR agudo¹⁵ y en el estudio ADHERE¹¹ fueron considerados como fuerte predictor de mortalidad intrahospitalaria.

Factores de riesgo

Los pacientes con SCR tipo 1, generalmente, son ancianos y tienen una historia de internaciones previas por IC o por infarto agudo de miocardio (IAM)⁴. Varios son los factores asociados con disfunción cardíaca y renal¹⁷ (Tabla 1).

El aumento de la adiposidad está relacionado con incremento de la secreción de citocinas como interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que pueden estar asociados con lesión cardíaca y renal. Estas alteraciones están asociadas a 3-7 veces de mayor riesgo de desarrollar SCR³.

La albuminuria está relacionada con el desarrollo de IC en aproximadamente un 30% de los pacientes y también predispone a lesión renal aguda. En el estudio ADHERE¹¹, se tiene reportado, que el 20% de los pacientes con SCR presentó elevación de los niveles de urea, y este aumento está asociado con hipoperfusión renal secundaria a hipovolemia o bajo débito cardíaco a pesar de la hipervolemia¹⁴. La anemia es común en la IC y está asociada con deterioro de la función renal y mayor morbilidad. Varios son los mecanismos relacionados, como por ejemplo, la hemodilución que bloquea el transporte normal de hierro,

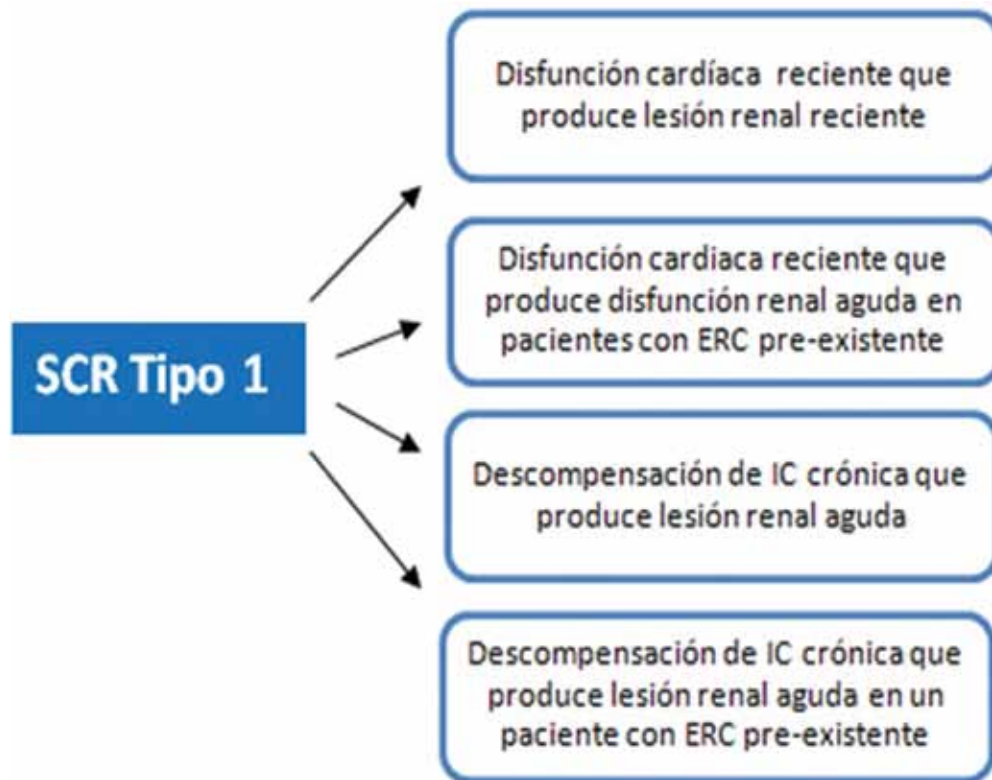


Figura 1. Subtipos de síndrome cardio-renal (SCR) tipo 1. IC: insuficiencia cardíaca. ERC: enfermedad renal crónica.

la inflamación que induce la deficiencia de eritropoyetina y la caquexia⁵. La inflamación y aumento de citocinas que ocurre en la IC puede causar supresión de la formación de eritrocitos en la médula ósea. En un estudio en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (VI), se evidenció que por cada 1% de caída del hematocrito, la tasa de mortalidad aumentó un 2,7%¹⁷.

Fisiopatología

Varios mecanismos pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la lesión renal en el SCR agudo, como por ejemplo, la congestión venosa, la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), la ruptura del eje hipotálamo hipófisis, así como la alteración de la señalización celular inmunológica¹⁸ (Figura 2). En la IC, existe un desequilibrio de la relación entre neuro-hormonas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, con predominio de

las primeras, las cuales estimulan la retención de sodio, llevando al empeoramiento de la función renal.

Por años se mantuvo la hipótesis de que la única causa del SCR agudo era la hipoperfusión renal secundaria a hipotensión o hipovolemia. En contraste, existe el hecho de que la mayoría de los pacientes internados con SCR tipo 1 presentan síntomas y señales de volumen intravascular aumentado, así como presiones de llenado biventricular elevadas (clasificación de IC “caliente y húmedo”)¹⁵.

Apenas el 2,9% de los pacientes con SCR agudo se presentan con hipotensión¹⁹, tornando al hipoflujo como una causa poco probable de deterioro de la función renal. En este escenario, el mecanismo autorregulador del riñón tiene una notable capacidad para mantener su tasa de filtración glomerular (TFG) basal adecuado, a pesar del bajo índice cardíaco. La función renal permanece bastante estable en la mayoría de los pacientes hipotensos con presión arterial menor a 90 mm Hg. Por otro lado, la hipertensión es considerada como un predictor de deterioro de la función renal^{7,20}.

En el estudio ADHERE¹¹, el 50% de los pacientes que fueron internados presentaron presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mm Hg. El aumento de la presión arterial es un indicador de la retención de sodio en el organismo y de la actividad simpática. Ventriculos con disfunción son más sensibles a variaciones de la poscarga, así incrementos en la presión arterial pueden empeorar súbitamente las presiones de llenado ventricular, llevando a congestión pulmonar independiente del volumen intravascular total^{10,21}.

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollar síndrome cardio-renal tipo 1

Obesidad
Aterosclerosis
Hipertensión arterial sistémica
Diabetes mellitus
Apnea obstructiva del sueño
Hiperuricemia
Anemia
Proteinuria
Desnutrición

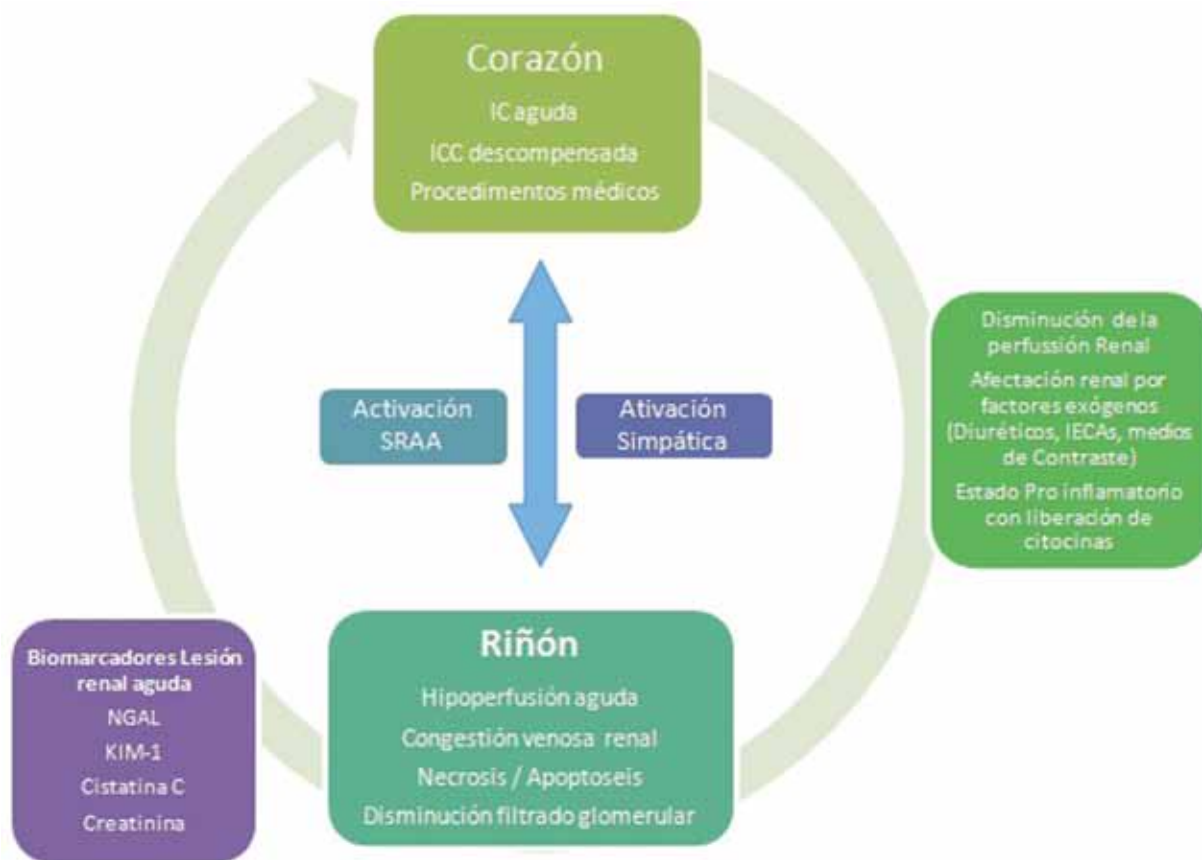


Figura 2. Fisiopatología del síndrome cardio-renal (SCR) tipo 1: relación entre insuficiencia cardíaca (IC) aguda y lesión renal. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Congestión venosa

La congestión venosa renal es una de las determinantes hemodinámicas más importantes del SCR tipo 1. El aumento de la presión venosa central (PVC) puede causar elevación de la presión renal intersticial, debido a la transmisión retrógrada de la presión auricular derecha hacia las venas renales, que lleva a un estado de hipoxia en el parénquima renal, teniendo como consecuencia reducción de la excreción de sodio, que contribuye al deterioro de la función renal en los pacientes con IC descompensada^{8,9}. Además, el incremento de la PVC está asociado con atenuación de los reflejos vasculares que causa alteración de la capacidad de respuesta vascular, perjudicando el flujo sanguíneo renal efectivo¹². Investigadores como Mullens y col.²² incluyeron en su estudio a pacientes con IC descompensada, de los cuales un 40% presentó aumento de la concentración de creatinina superior o igual a 0,3 mg/dL. Se observó que aquellos pacientes con alteración renal tuvieron una PVC elevada antes y después de recibir tratamiento y que el desarrollo de disfunción renal fue infrecuente en pacientes con PVC menor a 8 mm Hg, concluyendo que la relación entre PVC e disfunción renal es independiente de factores como presión arterial o índice cardíaco.

Activación neurohormonal

El sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene un

importante papel en la génesis y progresión de la IC, su activación puede llevar a lesión renal. En la insuficiencia cardíaca biventricular ocurre incremento precoz de la secreción de renina, la cual estimula la liberación de angiotensina II, aumentando la resistencia sistémica y el tono venoso. En la IC, hay una reducción de las catecolaminas cardíacas y aumento de las plasmáticas, esta hiperactivación del sistema simpático está relacionada con alteraciones de la función renal. La estimulación de los receptores alfa en el túbulo proximal del nefrón aumenta la reabsorción de sodio; mientras que los β -receptores en el aparato juxtaglomerular, estimulan al SRAA. En la IC, existe disminución de la presión pos-glomerular e incremento de la presión oncótica, aumentando aún más la reabsorción tubular proximal¹⁰.

La angiotensina II tiene efecto trófico directo sobre los cardiomiocitos y células tubulares renales, promoviendo la hipertrofia celular, apoptosis y fibrosis, además es responsable del 50% de la liberación de aldosterona a partir de la glándula suprarrenal, lo cual aumenta la reabsorción renal de sodio y agua⁵. En individuos sanos, existe el fenómeno de escape del efecto de la aldosterona, por el cual la retención de sodio ocurre generalmente tres días después, evitando la formación de edema; pero en la IC, este fenómeno está ausente, de tal manera que la retención de sodio es un factor que contribuye al edema y a la congestión pulmonar⁶.

Sistema hipotálamo-pituitario

La arginina vasopresina es una hormona secretada en la hipófisis posterior, su liberación es secundaria al aumento de osmolaridad y depleción de volumen, en la IC tiene una liberación no osmótica (citocinas). Esta hormona es de difícil detección en sangre, ya que tiene un padrón de secreción pulsátil e inestable; pero deriva de un precursor peptídico a través de la copeptina, la cual es más estable en la circulación y sus niveles en sangre son espejo de la producción de arginina-vasopresina, por lo cual se la considera marcador pronóstico de enfermedad aguda¹².

Estimula los receptores V1a de la vasculatura y aumenta la resistencia vascular sistémica, mientras que la estimulación de los receptores V2 en las células del túbulo colector causa incremento de la reabsorción de agua. También, colabora en el transporte de urea en los túbulos colectores, lo que lleva a un aumento de los niveles de urea nitrogenada (BUN) en sangre¹⁷. La activación del sistema neurohormonal causa retención de agua y sodio, congestión pulmonar e hiponatremia. El bajo llenado arterial ocurre secundario a la disminución del débito cardíaco en la IC de bajo débito o vasodilatación en la IC de alto débito, teniendo como resultado que el efecto inhibitorio de los barorreceptores en el sistema simpático y SRAA esté atenuado, lo cual contribuye a un círculo vicioso donde empeora la IC y la formación de edema²³.

En la IC, los péptidos natriuréticos tienen un papel importante en la compensación de las alteraciones cardíacas en las etapas precoces de la enfermedad; sin embargo, con la progresión de la IC, la capacidad de los dos sistemas implicados en la retención de sodio y agua no es suficiente².

Inflamación e sistema de señalización celular

La IC es considerada un estado pro-inflamatorio por la activación de citocinas en el miocardio y en los monocitos periféricos que llevan a una transición de su fenotipo, apoptosis y activación de metaloproteinasas de la matriz. Las citocinas que son liberadas por leucocitos y células tubulares renales son factores fundamentales en la patogénesis de la lesión renal aguda²⁴.

La caspasa es una proteína que tiene un importante papel en el inicio de la cascada de apoptosis; cuando la célula recibe el estímulo de apoptosis provoca la activación de la caspasa-8 en el citoplasma, que desencadena la muerte celular programada²⁵. Grazia y col.¹⁸ evidenciaron en su estudio que la actividad de la caspasa-8 fue significativamente alta en los monocitos incubados con plasma de pacientes con SCR tipo 1; así como también aumentaron los niveles de IL-6 y TFN α en ellos. Estos hallazgos sugieren que defectos en la regulación de la apoptosis de monocitos y mecanismos inmunológicos están relacionados con la patogénesis del SCR tipo 1.

Estrés oxidativo

La angiotensina II contribuye a la activación de la enzima dual oxidasa, que causa formación de superóxido en las células musculares lisas del endotelio vascular, miocitos y células tubulares renales. Este proceso tiene consecuen-

cias desfavorables en los tejidos, causando inflamación y disfunción progresiva de los órganos²⁶. Normalmente en respuesta al estrés oxidativo, el miocardiocito produce grandes cantidades de péptido natriurético, que reduce la tensión en la pared, estimula la vasodilatación y promueve la natriuresis; mientras que en el glomérulo y túbulos renales se produce activación del adenosin monofosfato cíclico (AMPC), disminuyendo la retención de sodio. En el SCR agudo, el mecanismo compensatorio está alterado, así el paciente empeora y desarrolla oliguria a pesar de tener niveles elevados de péptidos natriuréticos⁵.

Papel del intestino y la endotoxemia

La congestión venosa lleva a traslocación intestinal de endotoxinas Gram-negativas que producen inflamación. La liberación de citocinas en el intersticio renal causa lesión tubular y fibrosis²³. La baja perfusión intestinal y la liberación de endotoxinas ha sido propuesto como un mecanismo de progresión de la IC y del SCR tipo 1, principalmente, en los pacientes con caquexia⁵.

En la IC, el flujo sanguíneo es desviado de la circulación esplénica, lo que produce isquemia en las puntas de las vellosidades. Cuando existe hipoperfusión intestinal, la permeabilidad de la pared intestinal es incrementada por hipoxia con producción local de lipopolisacáridos y endotoxinas sistémicas. La afectación de la función intestinal, la traslocación de bacterias Gram-negativas, lipopolisacáridos y citocinas pueden exacerbar la disfunción del miocito. La alteración del calcio intracelular del miocardio reduce la actividad mitocondrial y provoca desequilibrio del sistema nervioso autónomo, causando alteración cardíaca y de otros órganos, incluyendo a los riñones^{5,23}.

Iatrogénicas

El uso de medios de contraste para cateterismos cardíacos, la terapia farmacológica usada para el tratamiento de la IC como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el pos-operatorio de cirugía cardíaca son factores implicados en la aparición del SCR tipo 1 en los días posteriores de la internación¹⁷.

Evolución y pronóstico

Un cuarto de los pacientes hospitalizados para tratamiento de IC descompensada puede experimentar deterioro significativo de la función renal¹⁴. La insuficiencia renal es considerada un factor de riesgo independiente de mortalidad a un año en los pacientes con IC aguda, siendo también un importante marcador de pronóstico de esta enfermedad³. En varios estudios^{20,27}, se demostró, que en los pacientes internados con IC descompensada, la presencia de insuficiencia renal inicial indicaba un mal pronóstico. El desarrollo de SCR es un marcador de progresión para el estadio D de la IC en la clasificación de la *American Heart Association* (AHA)¹⁴.

En una revisión bibliográfica sistematizada²⁷, que incluyó 16 estudios y valoró la asociación entre alteración renal e mortalidad en pacientes internados con IC, se consideró

insuficiencia renal moderada a severa cuando los valores de creatinina fueron mayores o iguales a 1,5 mg/dL o la tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 53 ml/min, como resultado se reportó que el riesgo de mortalidad aumentó un 15% por cada 0,50 mg/dL de incremento de creatinina y un 7% por cada 10 ml/min de disminución de TFG. La TFG se asoció con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares²⁰.

Testani y col.²⁹ evidenciaron que la hemoconcentración está asociada con el deterioro de la función renal; pero también, fue relacionada con una tasa de mortalidad menor, sugiriendo que el descongestionamiento agresivo con diuréticos, a pesar del deterioro de la función renal en etapas precoces puede tener un efecto favorable en la sobrevida de estos pacientes.

Niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN) mayores a 50 mg/dL fueron identificados como un mejor predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC descompensada¹¹. Niveles aumentados de arginina-vasopresina están asociados con activación de SRAA y SNS, considerados importantes predictores de mortalidad. Pacientes con IC que presentan niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) de 480 pg/mL tienen una probabilidad de un 51% de muerte y reinternación hospitalaria¹⁷. También la hiponatremia, que es común en pacientes con IC, está asociada con alta morbilidad en los pacientes con IC crónica.

Papel de los nuevos biomarcadores en el SCR tipo 1

El uso de biomarcadores como péptidos natriuréticos, troponinas y marcadores renales ayudan en la predicción de riesgo y en el pronóstico de la IC^{30,31,40}. El BNP y el NT-proBNP son importantes para informar diagnóstico y pronóstico de pacientes con alteraciones en el corazón y riñón. Varios estudios retrospectivos^{27,32} han reportado una asociación del SCR tipo 1 con internación hospitalaria prolongada y mal pronóstico; así, la identificación precoz de estos pacientes puede representar una oportunidad para implementar estrategias que ayuden a prevenir la alteración de la función renal.

La creatinina sérica no es un método adecuado para identificar modificaciones agudas de la función renal. Por este motivo, el papel de los biomarcadores como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la molécula de injuria renal 1 (KIM-1), la N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG) y la cistatina C, están siendo investigadas para valorar su utilidad en la detección de lesión renal aguda³ (Figura 3).

La cistatina C es un inhibidor de la proteasa de cisteína, la cual es sintetizada por células nucleadas que son filtradas en el glomérulo y reabsorbidas en el túbulo proximal. En pacientes con índices de masa corporal extrema, indica la TFG verdadera, ya que no es afectada por la masa muscular. Sus niveles en sangre son detectados precozmente antes que los niveles de creatinina, por lo cual es considerada un buen marcador de lesión renal precoz³³. Lassus y col.¹⁶ evidenciaron en su estudio que el aumento de los niveles de cistatina C mayor o igual a 0,3 mg/L

fue asociado con alta mortalidad intrahospitalaria, razón por la cual la cistatina C es considerada como un potente marcador de detección de lesión renal aguda precoz y de pronóstico en el SCR agudo. Un inconveniente es su costo. La NGAL es una glicoproteína que pertenece a la superfamilia de las lipocalinas, sintetizada en la médula ósea durante la maduración de los granulocitos y liberado por neutrófilos y células epiteliales que incluyen a las células renales del túbulo proximal³³. Los niveles de NGAL en sangre y orina están significativamente elevados en pacientes con lesión renal aguda, este aumento ocurre 24 a 48 horas antes del incremento de creatinina plasmática³². En un metanálisis²⁵ se reportó que el incremento de NGAL identificó el 40% de los casos de IC asociada a lesión renal. Alvelos y col.³² en su estudio sugieren que NGAL puede ser una fuerte herramienta auxiliar en el reconocimiento precoz de los pacientes con IC aguda que desarrollaran SCR; así, la NGAL es un predictor independiente de desarrollo de SCR tipo 1, por cada 10 mg/L de aumento de los niveles de NGAL hay un 31% de riesgo adicional de disfunción renal. NGAL, también, ha sido valorada como biomarcador de lesión renal en adultos que van a ser sometidos a cirugía cardíaca y en la nefropatía inducida por contraste³⁴. NGAL combinada con el BNP son probablemente los marcadores que han presentado más evidencia de éxito en el diagnóstico del SCR tipo 1. El BNP aporta precozmente datos de presencia de sobrecarga de volumen y la NGAL indica lesión renal precoz⁶.

Niveles plasmáticos de NGAL aumentan con enfermedades inflamatorias, siendo menos específica que los niveles de NGAL urinario. Haase y col.³⁶ en su estudio evidenciaron que la cuantificación de NGAL urinario fue superior como predictor de lesión renal aguda que la NGAL sérica. La molécula de lesión renal 1 (KIM-1) es un tipo de proteína transmembrana detectable 24 horas antes de la elevación de los niveles de creatinina sérica. Su liberación ocurre después de isquemia o nefrotoxicidad de las células del túbulo renal proximal. Junto con la NGAL son marca-

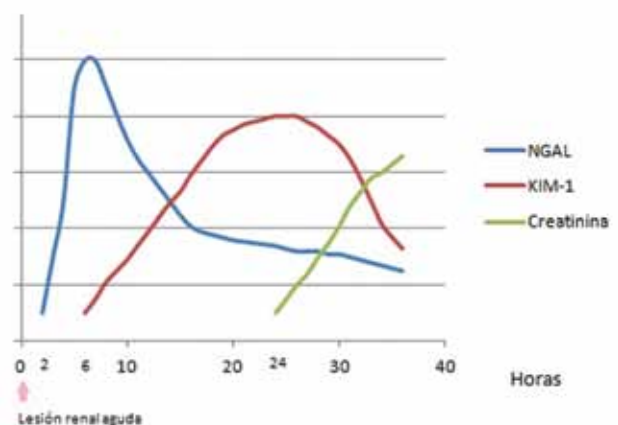


Figura 3. Detección de los niveles de biomarcadores de lesión renal: se observa que los niveles de NGAL y KIM-1 pueden ser detectados en forma precoz aproximadamente 24 a 48 horas antes del aumento de creatinina en sangre. NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos. KIM-1: molécula de injuria renal 1.

dores importantes en la etapa inicial de la lesión renal^{16,34}. La NAG es una enzima lisosomal, liberada por las células tubulares renales cuando existe lesión, por lo cual es considerado un excelente predictor de lesión renal aguda. Niveles elevados de NAG han sido encontrados en los pacientes con IC con TFG levemente reducida³⁴.

Tratamiento

En el tratamiento del SCR tipo 1, las estrategias para mejorar el débito cardíaco y la presión de perfusión renal son importantes, evidencias recientes sobre la patogénesis del síndrome cardio-renal, que incluyen mecanismos como elevada presión venosa, aumento de la presión intraabdominal y congestión renal, indican la utilidad de diuréticos y vasodilatadores en el tratamiento precoz³⁵. Los SCR tipo 1 y 2 tienen componentes reversibles, de tal manera que una mejor función cardíaca puede producir aumento de la TFG.

Diuréticos

Reducen rápidamente la presión de llenado ventricular y la congestión pulmonar¹⁷. Los diuréticos de asa producen diuresis y alivio de los síntomas de congestión; pero también, provocan una acentuada activación del SNS y del SRAA, por lo cual puede ser considerado precipitantes del SCR agudo^{5,15}.

En el SCR, existe una respuesta disminuida a los diuréticos debido al fenómeno de frenado diurético, que consiste en la retención de sodio después de una dosis de diurético⁵. Los mecanismos propuestos para explicar la resistencia a los diuréticos incluyen: disminución de la TFG, activación del SRAA e hipertrofia de las células epiteliales del túbulo distal¹⁷. Para evitar este fenómeno, se puede usar una dosis intravenosa continua o añadir otro diurético que bloquee el efecto en el túbulo distal.

El uso de diuréticos de asa en los pacientes con IC predispone a alteraciones electrolíticas e hipovolemia, que lleva a la activación neuro-hormonal y lesión renal aguda⁴. En la IC, los niveles elevados de adenosina pueden disminuir la TFG por vasodilatación de los capilares pos-glomerulares y vasoconstricción de la arteria eferente; además, la estimulación de los receptores adenosina A1 aumenta la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal y distal. El aumento de la excreción de sodio por la terapia diurética estimula la liberación de adenosina por retroalimentación en la mácula densa y arteriola eferente con reducción de la TFG¹⁴.

Sin embargo, varios estudios evidenciaron^{11,15} que a pesar del deterioro de la función renal, la infusión intravenosa de furosemida resultó eficaz en la mejora hemodinámica y sintomática de la IC; así como, la función renal también se normalizó. Estos resultados apoyan la conclusión de que el síndrome cardio-renal es un estado de hipervolemia con flujo normal.

Los diuréticos son frecuentemente utilizados en dosis sub-terapéutica e interrumpidos prematuramente antes

de alcanzar la mejoría hemodinámica o euvolemia. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con IC descompensada tienen el alta hospitalaria sin conseguir las metas de reducción de peso corporal, lo cual puede llevar a presiones de llenado crónicas elevadas y incremento de las tasas de re-internación.

El análisis de bioimpedancia vectorial (BIVA) es un método no invasivo que estima los niveles de agua corporal total, usando una corriente eléctrica alterna que pasa a través del tejido biológico, valorando la hidratación corporal por resistencia y reactancia. Tanto el uso de BIVA como de biomarcadores como el BNP podrían ayudar para un mejor control de los diuréticos en pacientes en tratamiento de IC descompensada⁶.

Conclusión

El síndrome cardio-renal tipo 1 es un conjunto de procesos fisiopatológicos que contribuyen a la perpetuación de un círculo vicioso de disfunción cardíaca y renal. Es frecuente en pacientes con IC descompensada, está asociado con mal pronóstico y mayores tasas de re-internación hospitalaria, por lo cual, precisa de un abordaje rápido, cuidadoso e multidisciplinar. NGAL y KIM-1 son nuevos biomarcadores descubiertos, detectados precozmente, incluso antes que los niveles de creatinina sérica comiencen a elevarse, identificando pacientes cardíacos que están en riesgo de desarrollar lesión renal aguda.

El manejo del SCR agudo es un desafío, debido a las limitaciones impuestas por la lesión renal aguda en la capacidad de corregir la sobrecarga de volumen, en los últimos años se está dando mayor importancia al estudio de las interacciones existentes entre el corazón y el riñón, con la finalidad de encontrar estrategias que ayuden en la prevención de alteraciones renales en pacientes con IC.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129: e28-e292.
2. Boerrigter G, Burnett J. Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep* 2004;1: 113-120.
3. Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardio-renal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1527-39.

4. Cruz D. Cardiorenal Syndrome in Critical Care: The Acute Cardiorenal and Renocardiac Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20, (1): 56-66.
5. Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1. Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1031-42.
6. Ronco C, Kaushik M, Valle R, Aspromonte N, Peacock IV WF. Diagnosis and Management of Fluid Overload in Heart Failure and Cardio-Renal Syndrome: The "5B" Approach. *Semin Nephrol* 2012; 32: 129-141.
7. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure: Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; 39(Suppl 4): 10-21.
8. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors A. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33(17): 2135-42.
9. Graziani G, Pini D, Oldani S, Cucchiari D, Podesta MA, Badalamenti S. Renal dysfunction in acute congestive heart failure a common problem for cardiologists and nephrologists. *Heart Fail Rev* 2014;19(6): 699-708.
10. Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182: 99-116.
11. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression analysis. *JAMA* 2005; 293: 572-580.
12. Udani S, Koyner JL. The Effects of Heart Failure on Renal Function. *Cardiol Clin* 2010;28(3): 453-65.
13. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8: 136-141.
14. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: S75-S88.
15. Wencker D. Acute Cardio-renal Syndrome: Progression from Congestive Heart Failure to Congestive Kidney Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4(3): 134-8.
16. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirila-Waris K, Sund R, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31(22): 2791-8.
17. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 2013-2026.
18. Grazia M, Torregrossa R, Cruz D, Chionh CY, De Cal M, Soni S, et al. Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis. *Cardiorenal Med* 2012;2: 33-42.
19. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Ver* 2004;9: 195-201.
20. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(13): 1268-74.
21. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 61-7.
22. 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.
23. Cole RT, Masoumi A, Triposkiadis F, Giamouzis G, Georgiopoulou V, Kalogeropoulos A, et al. Renal Dysfunction in Heart Failure. *Med Clin North Am* 2012;96(5): 955-74.
24. Lee DW, Faubel S, Edelstein CL. Cytokines in acute kidney injury (AKI). *Clin Nephrol* 2011; 76: 165-173.
25. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagner G. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752-61.
26. Casado J, Perez JJ. Daño orgánico y síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin Barc* 2014;142 Suppl 1: 26-31.
27. Virzi MG, Clemente A, De Gal M, Brocca A, Day S, Pastori S, Bolin Chiara, Vescovo G, Ronco C. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2015; pag: 1-9.
28. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-1996.
29. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel S, Shannon R. Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival. *Circulation* 2010;122: 265-272.
30. Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol* 2012;32: 79-92.
31. Kshatriya S, Kozman H, Siddiqui D, Bhatta L, Liu K, Salah A, et al. El síndrome cardio-renal en insuficiencia cardíaca: Un paradigma en evolución. *Rev Chil Cardiol* 2011; 31: 160-167.
32. Avelos M, Pimentel R, Pinho E, Gomes A, Lourenço P, Teles MJ, Almeida P, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis of Type 1 Cardio-Renal Syndrome in the General Ward. *Clin J Am Soc Nephro* 2011; 6: 476-481.
33. Tan K, Sethi S. Biomarkers in cardiorenal syndromes. *Transl Res* 2014;164(2): 122-34.
34. Taub P, Borden K, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10(5): 657-667.
35. House AA, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *Am J Kidney Dis* 2010;56(4): 759-73.
36. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54: 1012-24.