

Capítulo 3

SÍNDROME CARDIORENAL

INTRODUCCIÓN

Una alta proporción de los pacientes ingresados en el hospital tienen diversos grados de insuficiencia cardíaca (IC) e insuficiencia renal (IR). La disfunción de uno de esos órganos, frecuentemente conduce a la disfunción del otro, en una compleja interacción que clínicamente se ha denominado síndrome cardiorenal (SCR). En nuestra práctica clínica, esta asociación de daño cardíaco y renal es cada vez más frecuente probablemente porque los pacientes, son más añosos, presentan factores de riesgo comunes para ambas patologías y porque la mejoría de la supervivencia, gracias a los avances médicos, tanto de pacientes con patología cardíaca como de aquellos con enfermedad renal hace que veamos más frecuentemente los efectos que una patología tiene sobre la otra con el paso del tiempo. La importancia del SCR radica en que confiere un alto riesgo de morbimortalidad al paciente que lo presenta, notablemente mayor que cuando solo padece una de las dos patologías. Su manejo no consiste simplemente en aplicar lo que ya sabemos para el tratamiento de la IC y la IR porque el tratamiento de uno puede empeorar el otro y viceversa. No existe además suficiente evidencia científica para el tratamiento, ya que habitualmente, en los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca, se excluyen aquellos que asocian una insuficiencia renal. Otro problema hasta ahora para su mayor conocimiento, ha sido la ausencia de una definición clara de SCR con una visión inicial, más simplista, que lo consideraba como la disfunción de un riñón previamente sano de forma secundaria a la enfermedad cardíaca y que hoy se considera solo parte del problema.

El SCR precisa una visión global e integradora del paciente, en la que el clínico sea conocedor no solo de ambas patologías sino de otras que a menudo coexisten en estos pacientes que suelen ser ancianos, diabéticos, hipertensos, o asociar patologías pulmonar o reumática. Por eso el internista tiene un papel esencial en el manejo de estos pacientes.

¿A que llamamos síndrome cardiorenal?:

Aunque generalmente se ha definido como el inicio y/o progresión de una insuficiencia renal secundaria a insuficiencia cardíaca, actualmente el término se utiliza hoy en día también para describir los efectos negativos que tiene la insuficiencia renal sobre el corazón y la circulación; es decir, se tiene en cuenta la relación bidireccional entre riñón y corazón. La definición de SCR incluye por tanto, en su sentido más amplio, cualquier trastorno en el que la disfunción aguda o crónica de un órgano (riñón y corazón) induce la disfunción aguda o crónica del otro¹.

Podríamos decir que estamos ante un SCR cuando se produce un incremento de creatinina de al menos 0.3 g/dl respecto a la creatininemia basal o bien cuando la tasa de filtrado glomerular (FG) es menor de 59/ml/min/m², situación que como ha quedado reflejado mas arriba puede ser aguda, crónica o se puede haber llegado a ella al tratar la IC. Es para esos valores de la función renal para los que el riesgo de muerte de los pacientes con IC comienza a ser mas evidente².

Tipos de síndrome cardiorenal:

Recientemente se ha propuesto la subdivisión del SCR en 5 subtipos, cada uno de los cuales, tiene sus propias peculiaridades fisiopatológicas (Tabla I)³.

Tabla 1. Tipos de SCR. Modificado de Roco y col³

Tipos	Etiología
<ul style="list-style-type: none"> • SCR tipo 1 (Sd cardiorenal agudo): Empeoramiento rápido de la función cardíaca que conlleva un daño renal agudo 	<p>Insuf. cardíaca aguda y shock cardíaco</p>
<ul style="list-style-type: none"> • SCR tipo 2 (Sd cardiorenal crónico): Insuficiencia cardíaca crónica que conduce a una progresiva enfermedad renal crónica 	<p>Insuf. cardíaca crónica</p>
<ul style="list-style-type: none"> • SCR tipo 3 (Sd renocardiaco agudo): Deterioro primario y brusco de la función renal que implica una disfunción cardíaca aguda (insuficiencia, isquemia o arritmia) 	<p>Isquemia renal aguda, glomerulonefritis</p>
<ul style="list-style-type: none"> • SCR tipo 4 (Sd renocardiaco crónico): Enfermedad renal crónica que induce disfunción cardíaca, hipertrofia ventricular y un riesgo cardiovascular aumentado 	<p>Enf glomerular o intersticial crónicas</p>
<ul style="list-style-type: none"> • SCR tipo 5 (SCR secundario): Disfunción cardíaca y renal secundarios a diversas condiciones sistémicas agudas o crónicas 	<p>Diabetes, vasculitis Amiloidosis, sepsis</p>

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos del SCR no son todavía bien conocidos:

Guyton, describió de manera excelente la interacción entre corazón y riñón respecto la homeostasis del volumen extracelular, la presión arterial y el gasto cardíaco⁴. Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida determinaría una hipoperfusión renal, lo cual, activaría el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina- angiotensina- aldosterona (SRAA). La

activación de ambos ejes inicialmente ayudarían a mantener la presión sistémica y la perfusión de órganos vitales pero tendría también efectos colaterales: por un lado, el aumento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal y por otro lado, el aumento de la postcarga. Estos efectos “no deseables” incrementarían el trabajo cardíaco con la consiguiente aceleración de la disfunción celular miocárdica, la reducción de la fracción de eyección y de nuevo la menor perfusión renal, cerrándose así el círculo patogénico. Por tanto, a largo plazo la sobreestimulación de estos mecanismos anula una propiedad fundamental del organismo: la flexibilidad en el manejo de líquidos y electrolitos, que conduce a la retención crítica de sodio y agua por parte del riñón haciendo inevitable la aparición de edemas. Dicho de otra manera, estos pacientes viven gracias a un estado homeostático de escaso margen, tendiendo a preservar la función general del organismo aun en anasarca.

Sin embargo, se ha constatado en varios estudios que aproximadamente el 50% de los pacientes con SCR tienen una FEVI > 45% (normal)⁵, sugiriendo que la disfunción renal es mucho más que la simple consecuencia de un bajo gasto cardíaco. En este sentido se ha demostrado que una presión venosa elevada, puede contribuir de forma independiente a la reducción de la perfusión renal y a la retención de sodio y agua, tal y como hemos descrito en líneas anteriores.

En este complejo sistema de interacción corazón-riñón intervienen además de los factores hemodinámicos y neurohormonales, factores vasculares e inflamatorios. Los factores vasculares (desequilibrio óxido nítrico - radicales de oxígeno libres -ON-ROS-, prostaglandinas, péptidos natriuréticos y endotelina) podrían tener un papel en la hipoperfusión renal independientemente de la hemodinámica cardíaca. Los mediadores inflamatorios (citokinas) se cree que jugarían un rol crucial en la fisiopatología de la aterosclerosis y consecuentemente en la progresión del daño renal y miocárdico de estos pacientes⁶.

En definitiva, como se puede observar en la figura 1, el riñón, el corazón, el SNS, el SRAA, el endotelio, el sistema inmune y los marcadores inflamatorios interactúan en un intrincado *feedback* y cualquier alteración en este sistema complejo podría causar el deterioro tanto de la función cardíaca como renal⁷.

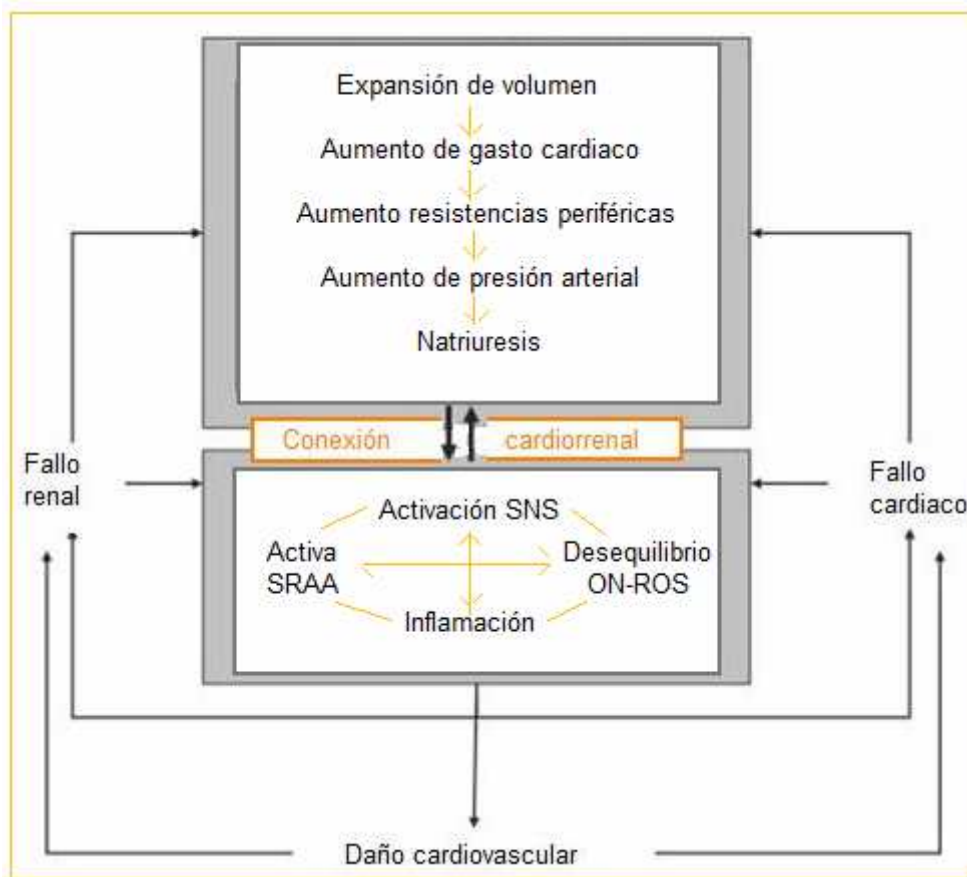


Figura 1 Base fisiopatológica del síndrome cardiorrenal. Modelo que integra elementos hemodinámicos, mediadores inflamatorios y de regulación humoral. Modificado de Bongartz et al.

Problemas frecuentes en la práctica clínica habitual

En la práctica clínica habitual encontramos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca con compromiso concomitante de la función renal, hecho que dificulta notablemente su manejo, pero ¿Cuántos són estos pacientes?. Hasta que punto las variables analíticas que utilizamos són útiles y sensibles para detectar a un paciente con afectación cardíaca y renal. Así desde un punto de vista diagnóstico cabe preguntarse:

- ¿Es frecuente en nuestra práctica clínica encontrar un paciente con SCR?
- ¿Son la creatinina sérica o el aclaramiento de la creatinina los mejores parámetros para medir la función renal?
- ¿Existe una relación pronóstica entre la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca?
- ¿Qué datos clínicos y analíticos de un paciente en insuficiencia cardíaca nos pueden ayudar a predecir un inminente deterioro de su función renal?

La convergencia en un mismo paciente de insuficiencia cardíaca y renal puede afectar a las posibilidades terapéuticas del paciente, sobre todo a las opciones que tenemos para tratar la cardiopatía. Es frecuente plantearse si las directrices de tratamiento que marcan las guías de manejo de insuficiencia la

cardiaca son aplicables en estos enfermos y, por tanto, si son seguros los diferentes grupos farmacológicos de los que disponemos en el arsenal terapéutico. Por tanto cabe preguntarse:

- ¿Podemos utilizar en el tratamiento de estos pacientes los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona?
- ¿Se pueden utilizar los betabloqueantes?
- ¿Cómo utilizamos los diuréticos?
- ¿Qué otras opciones de tratamiento tenemos en los pacientes que no responden a los diuréticos?

¿Es frecuente en nuestra práctica clínica encontrar un paciente con SCR?

Las series que emplean la creatinina sérica (Cr) para estimar la prevalencia de ER en la IC suelen utilizar 1.4 o 1.5 mg/dl como valor de corte para establecer el diagnóstico de IR. Aunque estas series reportan una prevalencia de ER en IC del 20-35%, con este método se infraestiman muchos casos de ER ligera⁸.

Se estima que aproximadamente entre un tercio y la mitad de los pacientes con IC desarrollan una enfermedad renal (ER)⁹, definida por la *National Kidney Foundation*, por una tasa de FG < de 60ml/ minuto/ 1,73 m²¹⁰.

¿Son la creatinina sérica o el aclaramiento de la creatinina los mejores parámetros para medir la función renal?

Uno de los aspectos en los que se ha avanzado en los últimos años ha sido en el conocimiento de nuevas formas de medir de una forma más “real” la función renal de los pacientes.

El filtrado glomerular (FG) se considera el mejor indicador de la función renal porque equivale a la suma de la tasa de filtración de todas las nefronas funcionantes. El FG normal varía en función de la edad, sexo y tamaño corporal. Así en adultos jóvenes oscila entre 120-130 ml/min/1.73 m² y a partir de los 20-30 años va deteriorándose aproximadamente 1 ml/min/1.73 m²/año. El método de referencia para medir el FG es el aclaramiento de inulina, sustancia que se elimina únicamente por filtrado glomerular y no se reabsorbe ni secreta a nivel tubular. Este método no se realiza en la práctica habitual.

En la práctica clínica, los parámetros más difundidos y utilizados para medir el FG, han sido la creatinina sérica, por su facilidad para medirse y el aclaramiento de creatinina en orina de 24 h. Pero no son los más precisos: la creatinina deriva del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético y de la ingesta de carne en la dieta, su concentración en sangre se ve afectada por la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta, y por todo ello no refleja igual la función renal en todos los pacientes. Otro inconveniente importante es que el FG debe reducirse al menos en un 50% para que la creatinina empiece a elevarse por encima de lo normal por lo que es un marcador poco sensible de disfunción renal precoz.

Sabemos que las mediciones del FG más fieles a la realidad se obtienen con la cistatina C (proteína producida por las células nucleadas), sin embargo, su determinación es más cara que la de creatinina y aún no se puede recomendar su utilización generalizada en nuestra actividad asistencial.

Para conseguir fácilmente en la práctica, una mejor estimación de la función renal, se han desarrollado diferentes fórmulas a partir de la creatinina sérica (tabla 2):

- La fórmula de Cockcroft -Gault que permite calcular el índice de FG con una simple creatinemia corregida por sexo, peso y edad. Dada la inclusión del peso en el numerador, esta fórmula sobrestima el FG en pacientes edematosos y obesos¹¹.
- Las ecuaciones del *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD), cuya forma abreviada solo necesita además de la creatinina, la edad y la raza por lo que actualmente se calcula de forma rutinaria en algunos informes de laboratorio¹².

También estas fórmulas tienen sus limitaciones, ya que valores de FG inferiores a 15 ml/min/1.73 m² sobrestiman el FG. No son útiles en pacientes con insuficiencia renal aguda o cambios rápidos de función renal, ni en situaciones extremas de edad y peso (<18 o > 75 años, obesidad, IMC bajo, pacientes edematosos), ni en pacientes que siguen una dieta vegetariana o con alteraciones de la masa muscular (paraplejía, amputación de extremidades), con hepatopatía grave o embarazadas. Tampoco son válidas para el ajuste de fármacos de elevada toxicidad y eliminación renal. En todos estos casos se sigue aconsejando medir el aclaramiento de creatinina mediante recogida de orina de 24 horas.

Tabla 2. Fórmulas para estimar el filtrado glomerular.

Ecuaciones para estimar el filtrado glomerular

- **FG: directamente en el informe del laboratorio**
- MDRD abreviada

$$\text{FG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{Crs (mg/dL)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$$

JASN 2000;11:A1.828.

- **FG: cálculo con calculadora**
- Cockcroft y Gault

$$\text{FG (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{\text{Crs (mg/dL)} \times 72} \quad (\times 0,85 \text{ en mujeres})$$

Nephron 1976;16:31.

En definitiva, ¿qué utilidad tienen estas ecuaciones?:

- Con ellas detectamos pacientes portadores de una disfunción renal que hasta ahora no eran identificados. Como veremos más adelante pequeños grados de insuficiencia renal tienen ya un pronóstico más sombrío en morbilidad cardiovascular.
- La definición-clasificación de la enfermedad renal crónica según la National Kidney Foundation se ha realizado en base a estas fórmulas.
- La fórmula del MDRD abreviada es la forma de medición del FG recomendada por la mayoría de las sociedades científicas.

Llegado este momento aprovechamos para introducir la definición de ERC, (criterios de la National Kidney Foundation) como el daño renal o la presencia de un filtrado glomerular disminuido ($< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) durante un periodo superior a 3 meses. Daño renal se puede explicar por alteraciones estructurales o funcionales puestas de manifiesto bien por biopsia renal o bien por presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o en técnicas de imagen. De acuerdo a la definición, la clasificación de ERC¹⁰ (tabla 3):

Tabla 3: Clasificación de Enfermedad Renal Crónica.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA			
Clasificación			
ESTADIO	FG (ml/min/1,73m ²)	DESCRIPCION	ACCION
1	≥90	Daño renal con FG normal	Tratamiento eficaz para enlentecer la progresión de la ERC
2	60-89	Descenso moderado del FG	Estimar la progresión de la ERC. Tratamiento útil, pero menos que en el E-1
3	30-59	Descenso moderado del FG	Evaluar, prevenir y tratar las complicaciones asociadas al ERC
4	15-29	Descenso severo del FG	Preparar para el tratamiento sustitutivo
5	< 15 o diálisis	Prediálisis / diálisis	Iniciar tratamiento sustitutivo

(AJKD 2002; 39: (S1):S17-S31)

¿Qué relación pronóstica existe entre la insuficiencia renal y la insuficiencia cardiaca?

Cualquier grado de disfunción renal, aún leve, puede aumentar el riesgo cardiovascular y asociarse a una mayor mortalidad de forma independiente a otros factores de riesgo¹³:

- En pacientes con IC, en el ámbito ambulatorio, la presencia concomitante de insuficiencia renal ha sido uno de los factores de riesgo de mortalidad asociados más fuertes. Este riesgo llega a ser

evidente incluso con creatininemias de 1.3 mg/dL y valores de aclaramiento de creatinina estimados de 60 a 70 mL/min. La función renal ha demostrado ser un factor pronóstico al menos tan poderoso como la fracción de eyección o las clases funcionales de la New York Heart Association.

- En el ámbito de la hospitalización, el registro ADHERE (Registro Americano de Insuficiencia Cardíaca Descompensada) muestra que el riesgo de mortalidad puede ser estimado por 3 variables: urea plasmática, creatinina sérica y presión arterial sistólica (dos de los tres se relacionan con la función renal)¹⁴. De hecho, en pacientes ingresados por IC el empeoramiento de la función renal del paciente es incluso más importante que la función renal basal para predecir complicaciones y conlleva a una mayor estancia media (2,3 días), mayor mortalidad (67%) y mayor probabilidad de reingreso (33%). En un estudio multicéntrico, una elevación durante el ingreso en la creatinina de tan solo 0.3 mg/dl, tuvo una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81% para predecir mortalidad hospitalaria¹⁵.

La insuficiencia renal constituye, en definitiva, un factor de riesgo independiente de mortalidad para los pacientes con fallo cardíaco, posiblemente no solo porque sea un marcador de la severidad de la cardiopatía sino también por asociarse a una aceleración de la inflamación cardiovascular.

Al revés, la enfermedad cardiovascular es frecuente en la ERC: En los pacientes con ERC en estadios 2-3 hay mayor probabilidad de muerte por enfermedad cardiovascular que por desarrollo de ER terminal y hasta el 44% de todas las muertes ocurridas en fases avanzadas se deben a causas cardíacas¹⁶.

¿Qué datos clínicos y analíticos de un paciente en insuficiencia cardíaca nos pueden ayudar a predecir un inminente deterioro de su función renal?

Según algunos estudios son predictores independientes los antecedentes de ERC, la clase funcional (NYHA) y la FEVI¹⁷.

Los pacientes con IC pueden tener una ER establecida, sin embargo, la mayoría de los pacientes con IC aguda y disfunción renal presenta una nefropatía vasomotora que es parcial o totalmente reversible y que se relaciona con las variaciones hemodinámicas y/o neurohormonales descritas. 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 terapéutico:

Es fundamental conocer cuál es el estado de la volemia y el valor de la presión venosa central; el índice cardíaco y la posibilidad de que el paciente tenga una enfermedad renal intrínseca o bien una patología vasculo-renal.

La mayoría de los pacientes descompensados presentan presiones de llenado ventricular elevadas, congestión circulatoria y VM conservado, por lo tanto con el tratamiento se debe procurar descender las presiones de llenado a valores

Normales, sin comprometer por ello el GC. Desafortunadamente, en esta búsqueda suele producirse hipovolemia, generando un empeoramiento de la función renal. Deben extremarse, por lo tanto, una serie de cuidados como el seguimiento clínico riguroso de signos y síntomas congestivos, la monitorización frecuente de urea-creatinina y la monitorización hemodinámica no invasiva o invasiva¹⁸.

En el siguiente cuadro se resumen los principales parámetros clínicos y analíticos que nos deben poner en alerta sobre el inminente deterioro en la función renal y el desarrollo de un SCR (tabla 5):

Tabla 5.

Datos en los pacientes con insuficiencia cardíaca que indican un mayor riesgo de fracaso renal

1. Eliminaciones bajas de sodio a pesar de dosis altas de diuréticos y sus combinaciones.
2. Aumento de la relación urea/creatinina y del ácido úrico: el fallo prerrenal es un dato de alarma en la IC
3. Presión arterial media < 80 mmHg; este hallazgo, así como el fallo prerrenal aumenta la dependencia del SRAA para el mantenimiento del FG y dificulta el uso de ECA
4. Hiponatremia: indica adectación neurohormonal compensadora máxima. En la práctica, es tal vez el marcador más inmediato y visible de la presencia de riesgo aumentado de fallo renal.
5. En las circunstancias anteriores, el papel de las prostaglandinas en el mantenimiento de la función renal es crucial. Los individuos con aumento de la creatinina y, sobre todo, con hiponatremia son extraordinariamente sensibles a los efectos renales de los AINE cuyo uso en este contexto puede ser perjudicial
6. Otros: contraste angiográfico, ancianos, estados de depleción hidrosalina, cirugía mayor.

IC: Insuficiencia cardíaca; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I; FG: filtrado glomerular.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal

Desafortunadamente no disponemos de ensayos clínicos suficientes en los que basar nuestra terapia para este tipo de pacientes. La mayoría de los estudios sobre IC incluyen pacientes con la función renal relativamente conservada y el tratamiento del SCR es básicamente empírico. Es esperable

que en los próximos años dispongamos de más información con evidencia científica.

En primer lugar, como acabamos de explicar, es fundamental la monitorización del peso corporal y a menudo la monitorización hemodinámica. Se necesitan también controles analíticos frecuentes de la función renal y iones.

Por lo general, se debe restringir el aporte de agua a menos de 1 litro al día. Esto aún tiene más importancia si hay hiponatremia.

¿Podemos utilizar los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona?

Debemos usarlos, pero con precaución.

Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y ARA II** son la piedra angular del manejo de los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y además también previenen el empeoramiento renal progresivo en la nefropatía diabética y en otras formas de insuficiencia renal crónica.

Desafortunadamente, en presencia de enfermedad renal, su utilización puede conllevar elevaciones de la creatinina (hasta en el 30% de pacientes ancianos con IC según se constató en el estudio ELITE¹⁹ o en pacientes con IR moderada-severa) lo cual hace que los clínicos, a menudo, eviten o interrumpan ese tratamiento. Pero, al contrario, el aumento de la creatinina sérica después de iniciado el IECA/ARA II, sirve para identificar un subgrupo de pacientes que alcanzará un mayor beneficio de su uso. En el estudio CHARM se demostró una menor mortalidad en los pacientes en tratamiento con candesartan, teniendo en cuenta que solo se incluían pacientes con insuficiencia renal moderada. En el "Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study" (CONSENSUS)²⁰ los pocos pacientes con IC y una creatinina sérica entre 2 y 3.4 mg/dl mejoraban su pronóstico si se trataban con IECA. La interrupción del tratamiento con IECA por IR según algunos estudios nos indica un grupo de pacientes con un alto riesgo de mortalidad (alrededor del 60% en un seguimiento a 8.5 meses).

En el tratamiento de la IC los IECA son de primera elección y se utilizarán los ARA II en caso de intolerancia a los IECA. Los ARA II con evidencia científica para el tratamiento de la IC son losartan (ELITE, ELITE II), valsartán (ValHeFT en IC, Valiant en IC posIAM), candesartan (CHARM en IC).

En los pacientes que llevan domiciliariamente ya un IECA y que desarrollan una insuficiencia renal durante su hospitalización no se le debería retirar el fármaco. En estos pacientes, en general, el IECA no se asocia a empeoramiento de la función renal. Lo que sí debería vigilarse estrechamente es la depleción de volumen por el tratamiento diurético, en cuyo caso si existe una especial propensión a la insuficiencia renal.

De todas formas, para minimizar los riesgos se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentando hasta alcanzar la dosis máxima tolerada,

controlando la función renal a la semana de su introducción o tras cada aumento de dosis. También se recomienda el uso de IECA de vida media más corta o de aquellos que no requieren metabolización renal (fosinopril). Se aconseja una dieta baja en potasio y evitar el uso de AINE. Se debe monitorizar la función renal, especialmente el tratamiento si la TAS < 120 mmHg, el paciente presenta una IRC estadio 3, si se produce una caída del FG > 15% tras su introducción o si el potasio sérico es mayor de 4.5 meq/l²¹.

La disminución del FG suele producirse en la primera semana de tratamiento y luego tiende a estabilizarse. Se debe mantener el tratamiento de no ser que se produzca una caída del FG > 30% en 4 meses o se eleve el potasio sérico por encima de 5.5; en estos casos es aconsejable además valorar una estenosis de arterias renales. En el caso de que el paciente esté usando concomitantemente diuréticos, se debe disminuir primero la dosis de diurético.

Se deben evitar en pacientes con una ER severa (FG <15 ml/h o creatininemia > 4 mg/dl).

La utilización de **inhibidores de la reabsorción de aldosterona** como la espironolactona es complicada en el síndrome cardiorrenal. En el estudio RHALES se demostró que la utilización de espironolactona a dosis bajas en una población con una severa alteración de la función cardiaca (FE promedio 25%) sin ERC avanzada reducía la mortalidad. Pero su uso en estos pacientes en la práctica diaria, en los que el seguimiento es menos estrecho que en los ensayos clínicos, constató un notable aumento de los casos de fracaso renal agudo e hipercalemia. El 15% de los pacientes en tratamiento presentan hiperkalemia, siendo el 6% hiperpotasemias severas pero mientras el porcentaje es del 9% para pacientes con creatinina inferior a 1.5 mg/dl, para aquellos con una creatininemia superior a 1.5 mg/dl es del 35%, y si es superior a 2.5 mg/dl la hiperpotasemia se produce en más del 60%. El 9% desarrollan insuficiencia renal. La utilización concomitante de IECA aumenta el riesgo y parece que también la asociación con beta-bloqueantes porque disminuyen la secreción de renina. En otros trabajos, la edad y una baja FE parecen ser factores predisponentes a estos efectos adversos. La selección adecuada de los pacientes a tratar, excluyendo los pacientes con una ERC moderada (aclaramiento calculado inferior a 30 ml/min/1.73 m², normalmente creatinina > 2.5 mg/dl) o un potasio sérico superior a 5 mmol/l, minimiza los riesgos.

¿Se pueden utilizar betabloqueantes?

Con los betabloqueantes se han observado también resultados parecidos a los obtenidos con los fármacos inhibidores del eje R-A-A: en un subanálisis del estudio CIBIS II se observó que la eficacia del tratamiento con bisoprolol era mayor en el grupo de pacientes con reducción de la tasa de filtrado glomerular. Además no se encontraron diferencias en su tolerancia entre pacientes con una TFG normal y reducida, lo que sugiere que el estado de la función renal no debería ser un problema para este tipo de tratamiento.

Si debe tenerse en cuenta que deben utilizarse cuando el paciente se encuentra estabilizado hemodinámicamente: en algunos pacientes la taquicardia puede compensar el gasto cardiaco y su bloqueo podría precipitar

el shock cardiogénico. Esto es especialmente importante para aquellos betabloqueantes, como atenolol o sotalol, que se eliminan por vía renal.

¿Cómo utilizamos los diuréticos?

En cuanto al papel de los diuréticos en el manejo del SCR, no hay duda de que los diuréticos del asa son imprescindibles en el tratamiento sintomático. Pero hay que recordar que los diuréticos del asa, si bien, ayudan a mejorar los síntomas al reducir la sobrecarga de volumen, no mejoran el pronóstico, al contrario, pueden incrementar el riesgo de muerte por arritmias. Numerosos estudios han demostrado que una diuresis agresiva puede asociarse con un empeoramiento de la función renal y un aumento de la mortalidad, lo cual ha sido interpretado por algunos clínicos como una relación causal diurético-mortalidad²².

Una lectura más probable de este hecho es que en presencia de insuficiencia renal y de resistencia al diurético, se necesitan dosis más elevadas de diurético y esto se traduce en una enfermedad más grave, con mayor riesgo de mortalidad. Como se conoce hace tiempo, el tratamiento diurético estimula el eje RAA y el sistema nervioso simpático, lo cual en un tratamiento crónico acaba llevando a un progresivo empeoramiento de las funciones renal y cardíaca²³.

Cuando se constata hipovolemia, debemos retirar los diuréticos y reponer adecuadamente fluidos para evitar un mayor deterioro de la función renal.

Se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones para su uso:

- Los diuréticos tienen un umbral de acción que se debe encontrar para cada paciente y por tanto, si el paciente no responde a una dosis inicial es mejor doblarla para ver si se obtiene esa respuesta diurética que dejar una pauta fija con la dosis inicial 2 veces al día.
- En el SCR existe una respuesta renal al diurético disminuida lo cual exige la administración de dosis elevadas del fármaco. En grados IV y V de ERC se pueden utilizar hasta 250 mg de furosemida iv al día.
- El “braking phenomenon” o “tolerancia rápida” ocurre cuando la respuesta al diurético se reduce después de administrar la primera dosis del fármaco.

¿ Qué opciones de tratamiento tenemos en pacientes que no responden al tratamiento con diuréticos?

Los diuréticos no siempre son efectivos en reducir la sobrecarga de volumen. Datos del ADHERE mostraron que el 21% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca fueron dados de alta sin haber perdido o incluso habiendo ganado peso (figura 3). Cuando esto ocurre los pacientes tienen un peor pronóstico.

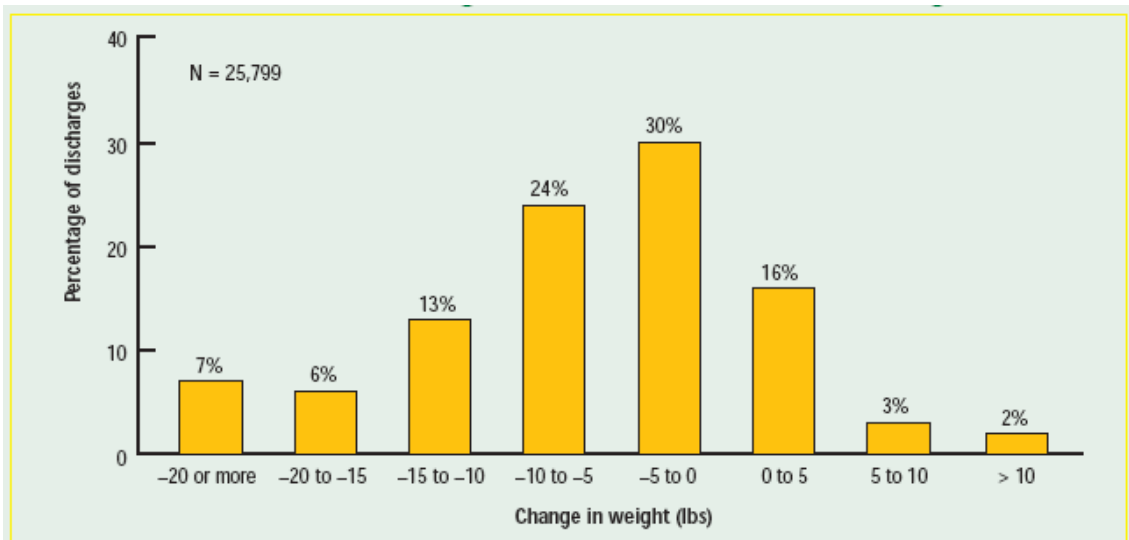


Figura 2. Pérdida de peso al alta hospitalaria, de pacientes con IC en tratamiento diurético. Registro ADHERE.

En pacientes en los que se asocia una sobrecarga de volumen, un empeoramiento de la función renal y la refractariedad al tratamiento con diuréticos, el manejo del SCR es especialmente difícil:

- Primero deberíamos descartar el incumplimiento de la dieta hiposódica o la toma de AINE concomitante.
- Se debe utilizar preferentemente la vía de administración intravenosa porque en casos de insuficiencia cardíaca severa puede existir una peor perfusión intestinal, edema de la mucosa y todo ello disminuye la absorción de la furosemida y la cantidad de droga que llega a la nefrona²⁴.

Una vez compensado el paciente, podemos utilizar de nuevo la vía oral y debemos plantearnos entonces aumentar la dosis previa de furosemida oral o utilizar torasemida, la cual tiene una mayor biodisponibilidad (en estados edematosos se absorbe menos del 50% de furosemida y cerca del 100% de torasemida).

- El bloqueo tubular mediante asociación de diuréticos combinados en altas dosis (tiazidas, espironolactona y furosemida) está indicado en los casos de resistencia a diuréticos del asa. Un valor de CCr < 30-40 ml/min, desaconseja el uso de tiazidas o diuréticos distales aunque se pueden utilizar cuidadosamente si se asocian con diuréticos del asa. Con un FG < 15 ml/h, se debe evitar.
- El anteriormente comentado, “braking phenomenon”, se maneja mediante perfusión continua de furosemida (en vez de bolos iv) comenzando entre 5 y 10 mg/h, asociando, en aquellos lugares en los que se dispone, de clorotiazida iv a dosis de 250-500 mg.

- Cuando debemos usar dosis altas de furosemida por vía intravenosa parece mejor su infusión continua o al menos en un tiempo no inferior a 30-60 minutos. En una revisión Cochrane de ocho ensayos clínicos que comparaban la perfusión continua de un diurético del asa con bolos iv, la diuresis sólo fue ligeramente mayor (271 ml/día) con el diurético en perfusión continua, aunque mejoraron la estancia media y la mortalidad cardiaca significativamente desde el punto de vista estadístico y por otro lado la ototoxicidad (tinnitus y pérdida de audición) fue menor que con la administración intermitente²⁵.
- En pacientes con IR severa (FG < 15 ml/h) en los que los IECA/ARA II, tiazidas y espironolactona no deberían ser usados, o en otras situaciones en las que los pacientes son extremadamente dependientes de la angiotensina (intolerancia IECAS), para mantener la función renal, se debe considerar la **combinación hidralazina-nitratos**.
- Algunos pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden ser resistentes a la terapia con diuréticos. Hay datos que sugieren que esos pacientes podrían responder a la furosemida si se asocia en la infusión **con albúmina**, probablemente porque el complejo resultante hace llegar mayor cantidad de diurético al riñón²⁶. Sin embargo, en un estudio, realizado en pacientes con Sd. nefrótico, la coadministración consiguió solo un modesto aumento en la excreción de sodio respecto a la furosemida solo²⁷.
- Una opción, pero solo en situaciones de bajo gasto cardiaco, pueden ser los agentes inotropos como la **dobutamina** y siempre durante un corto espacio de tiempo y con el paciente monitorizado por el alto riesgo de arritmias. Una posibilidad es el **levosimendan**, que produce menos arritmias.
- Aunque la dopamina se usa también a dosis de 1 a 3 ug/Kg/min por su presumible efecto sobre la circulación renal, más que mejorar la función renal, ha demostrado perjudicarla debiéndose abandonar su uso rutinario en estos pacientes^{28,29}.
- Los vasodilatadores endovenosos como la **nitroglicerina** pueden utilizarse en casos de resistencia vascular sistémica elevada y FE descendida. Estos fármacos mejoran la hemodinámica en la IC pero no la función renal, al contrario se debe tener cuidado de no provocar una excesiva vasodilatación, con hipotensión secundaria y empeoramiento de la función renal.
- Se han observado buenos resultados en pacientes con signos congestivos e hiponatremia, mediante la asociación de diuréticos a dosis altas (500 a 1000 mg) y la **infusión intravenosa de soluciones salinas hipertónicas** (150 ml de 1.4 1 4.6% de ClNa). Buenos resultados en términos de mejoría clínica y de protección de la función renal, reingreso y mortalidad³⁰.

- 1- Recientemente se ha prestado mucha atención a las posibilidades del tratamiento con **péptidos natriuréticos** ya que por su mecanismo de acción parecían tener un papel muy beneficioso para las funciones cardíaca y renal en la insuficiencia cardíaca crónica. El péptido natriurético B (BNP) se sintetiza en el miocardio ventricular en respuesta a la sobrecarga de volumen e induce una vasodilatación con reducción de la presión arterial, reducción de la presión de llenado cardíaco y por tanto un aumento del gasto cardíaco y por otro lado favorece una importante natriuresis y diuresis. Neseretide es un BNP sintético que se ha utilizado con el objetivo de aprovechar todos estos efectos aunque los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados discordantes en la mejoría de la función renal y la evolución de estos pacientes. Se necesitan más estudios que aclaren su posible papel en estos pacientes^{31,32}.
- Otro grupo de fármacos en estudio son los **antagonistas del receptor de la vasopresina (tolvaptán y conivaptán)**, receptores que se localizan en los túbulos distal y colector. La vasopresina reduce la eliminación de agua libre y su secreción está aumentada en la insuficiencia cardíaca como respuesta a la regulación del volumen intravascular y la hipotensión. Estos fármacos tienen un efecto diurético similar a furosemida pero sin afectar los niveles de sodio y potasio y sin afectar la FG por lo que su mayor indicación estaría en 2 situaciones clínicas: en condiciones de hiponatremia, que puede mejorar drásticamente, y en la resistencia a diuréticos del asa y en especial en presencia del braking phenomenon. Los resultados del EVEREST (Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) mostraron que en pacientes hospitalizados con IC, tolvaptan en una dosis diaria oral asociado al tratamiento convencional mejoraba a corto plazo los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca descompensada (ADHF), con un perfil favorable de seguridad/tolerabilidad. Tolvaptan ni mejoró ni empeoró los resultados a largo plazo de la mortalidad u hospitalización para la insuficiencia cardíaca respecto al placebo³³.
- También en investigación están los **antagonistas del receptor de la adenosina A₁**. Se han observado niveles elevados de adenosina en pacientes con IC, que pueden contribuir a la disfunción renal. Los antagonistas han mostrado inducir diuresis y natriuresis con una mínima afectación de la excreción de potasio o el filtrado glomerular. Rolofylline ha mostrado facilitar la diuresis y preservar la función renal en pacientes con IC e IR, mejorando los síntomas y el pronóstico a corto plazo³⁴.
- Hoy por hoy y a la espera de resultados más concluyentes con los nuevos fármacos, una opción en el tratamiento de la IC refractaria al tratamiento convencional, fundamentalmente en pacientes muy edematosos son **la hemodiálisis y la hemofiltración continua**. Es una opción que permite aliviar la sobrecarga de líquidos y los síntomas aunque obviamente solo de forma temporal. La diálisis se utiliza con

cierta frecuencia en pacientes con IC refractaria y ERC grado 3-4, para mantener un equilibrio hídrico adecuado y prevenir reingresos. En la ultrafiltración el volumen de agua extraído por sesión es de 3000 a 4000 ml y se producen mínimos cambios en la hemodinámica del paciente. Se ha observado además que la pérdida de peso que se produce es mantenida, a diferencia de lo que ocurre con el tratamiento diurético. La ultrafiltración convencional exige un acceso venoso central pero actualmente está disponible un nuevo método de ultrafiltración, de sangre venosa periférica igualmente eficaz: en comparación con el tratamiento diurético estándar no solo ha demostrado una mayor pérdida de líquido en 48 h sino que además el porcentaje de reingresos a los 90 días fue significativamente menor³⁵. La ultrafiltración es, por tanto, una alternativa en estos pacientes para prevenir reingresos y se utilizan ya en unidades de insuficiencia cardiaca. La diálisis peritoneal continua ambulatoria mediante sus ultrafiltraciones suaves, permite mantener el equilibrio hemodinámico en estos pacientes.

Finalmente, algunos estudios han encontrado que el tratamiento de la IC con **calcio antagonistas** se asocia a un mayor riesgo de ER³⁶.

ANEMIA Y SÍNDROME CARDIORENAL

Introducción

Es conocido que en la ERC se producen una reducción de la producción de eritropoyetina (EPO) y un estado inflamatorio crónico que condicionan la aparición de una anemia. En los últimos años existe además un interés creciente por la relación entre anemia e insuficiencia cardiaca. La reciente revisión de diferentes estudios realizados en pacientes con IC ha mostrado una elevada prevalencia de anemia y su importante papel pronóstico en la evolución de estos pacientes, de hecho, mientras la anemia no se mencionaba en las guías clínicas de IC de Estados Unidos del 2001, en las del 2005 se reconoce su frecuente asociación y su importancia en términos de morbimortalidad en estos pacientes³⁷.

El concepto de “anemia cardiorenal” describiría la relación patogénica circular entre IC, IR y anemia en la que cada condición causa o empeora las otras, interrelación ya descrita por Anand y col en 1993 (figura 3)³⁸.

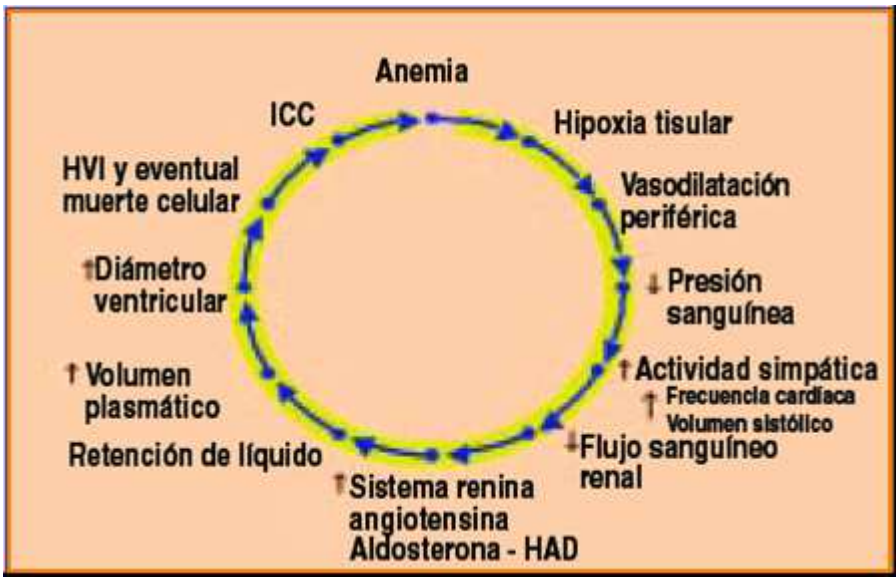


Figura 3. Interrelación Anemia- Insuficiencia cardíaca- Insuficiencia renal Tomado de Anand y col³⁸

El reconocimiento del papel de la anemia en la patogenia de la IC ha creado una gran expectativa respecto al posible efecto beneficioso del tratamiento de dicha anemia en la historia natural de la IC, aunque en la actualidad todavía es un tema en el que la opinión predomina sobre la evidencia científica³⁹.

Silverberg et al, nos mostraron que a medida que la hemoglobina disminuye, la IC presenta grados más avanzados y un deterioro progresivo de la función renal⁴⁰.

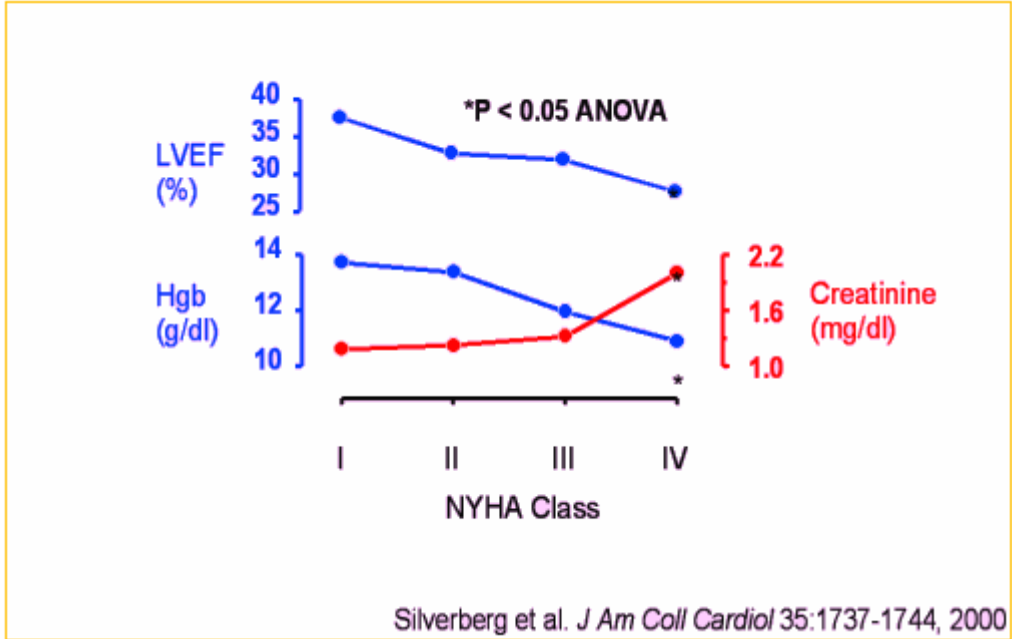


Figura 4. Relación entre severidad de anemia-clase funcional de IC- Insuficiencia renal. Tomada de Silverberg y col.

Es fundamental recordar que la ERC de este tipo de pacientes suele ser clínicamente silente, como lo demuestran los datos que indican que sólo uno de cada 4 sujetos con una tasa de filtración glomerular de 15-59 ml/min sabe que presenta ERC. Además, la ERC puede permanecer oculta por no haberse valorado adecuadamente el filtrado glomerular.

Prevalencia:

El porcentaje de pacientes con IC que asocian anemia varía ampliamente según las series (desde el 10 al 50%). Esto ocurre porque se analizan poblaciones diferentes y porque utilizan puntos de corte diferentes para definir la anemia⁴¹. Lo que es evidente es que al igual que sucede con la ER, la anemia en los pacientes con IC está infravalorada, infradiagnosticada e infratratada.

En pacientes con ERC, en los que existe mucha más experiencia en el manejo de la anemia, la definición de la misma por la National Kidney Foundation (NKF) ha sido variable: la definía en sus guías del 2000 como una Hb < 12 g/dl en varones y mujeres postmenopáusicas, en la versión del 2006 los límites se elevaron a < 13.5 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres, y en una revisión del 2007 se volvía de nuevo a los límites anteriores^{10,42}.

En IC el punto de corte más utilizado en las diferentes series es una Hb < 12 g/dl y para esa definición la prevalencia de anemia en IC estimada por la EuroHeart Failure Survey es de 33%⁴³.

Por otro lado, los pacientes con anemia e IC tienden a ser ancianos, con clase funcional III-IV de la NYHA y con más morbilidad.

Importancia del problema:

Su importancia viene dada por el valor pronóstico que tiene y porque es un factor de riesgo modificable:

- La anemia en pacientes con IC es un factor de riesgo de mortalidad, hospitalización y gravedad y dobla el riesgo de otros factores, como la diabetes mellitus, la edad, el tabaco y la disminución de la fracción de eyección^{44,45}. La mortalidad en la IC está en relación lineal con la hemoglobina/hematocrito⁴⁶. Varios autores otorgan valores de incremento del riesgo de muerte o evento mayor, incluida la hospitalización, por cada reducción del 1% del hematocrito⁴⁷.
- Es un factor de riesgo tratable: algunos autores refieren que un aumento de 1 g/dl de hemoglobina descende el riesgo hospitalización por IC en un 21% y de mortalidad en un 40%⁴⁸.

El reconocimiento del valor de evitar la anemia en el SCR está llevando a una mayor utilización de los agentes estimuladores de eritropoyetina (ESA) y de hierro intravenoso.

Fisiopatología

La forma en que la IC y la IR participan en la anemia y al revés, la forma en que la anemia participa en la progresión de la IC y la IR, cerrando el círculo, se puede ver esquemáticamente en la figura

La anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal es la consecuencia de la combinación de varios factores:

- La ferropenia existente en muchos casos, ya sea por déficit de ingesta, malabsorción por edema de pared intestinal o por pérdidas asociadas al tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes.
- El descenso de eritropoyesis secundario a la reducción de EPO asociado a la ERC y la utilización de IECA. Numerosos estudios apoyan que los IECA son anemizantes y los posibles mecanismos incluyen la disminución de síntesis renal de EPO y la disminución de la respuesta de la médula ósea a EPO. El descenso del hematocrito con el uso de IECA es máximo en los 3 primeros meses del tratamiento y la suspensión del tratamiento lleva a la normalización del hematocrito en 3-4 meses
- El estado inflamatorio propio del Sd. cardiorenal: la producción de diferentes citocinas y las altas concentraciones de hepcidina condicionan la menor absorción de hierro y su atrapamiento por macrófagos, hepatocitos y enterocitos y por tanto, la menor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.
- La hemodilución a la que conduce la retención de agua y sal.

¿Cómo participa la anemia en la progresión de la IC y la ER?:

Hay que reconocer la falta de datos contrastados científicamente en la comprensión de la secuencia anemia-IC-IR, no obstante se piensa que juegan un papel importante los siguientes puntos:

- La anemia puede causar hipoxia tisular, que se acompaña de acidemia láctica, vasodilatación e hiperdinamia circulatoria.
- En condiciones anémicas, el corazón se remodela, y tanto el sistema nervioso simpático como el SRAA contribuyen a este remodelado.

Recientemente se ha descubierto el papel trófico de la EPO en la prevención de la apoptosis de los miocardiocitos así como en la revascularización miocárdica, por lo que un déficit de EPO podría determinar también defectos importantes de remodelado⁴⁹.

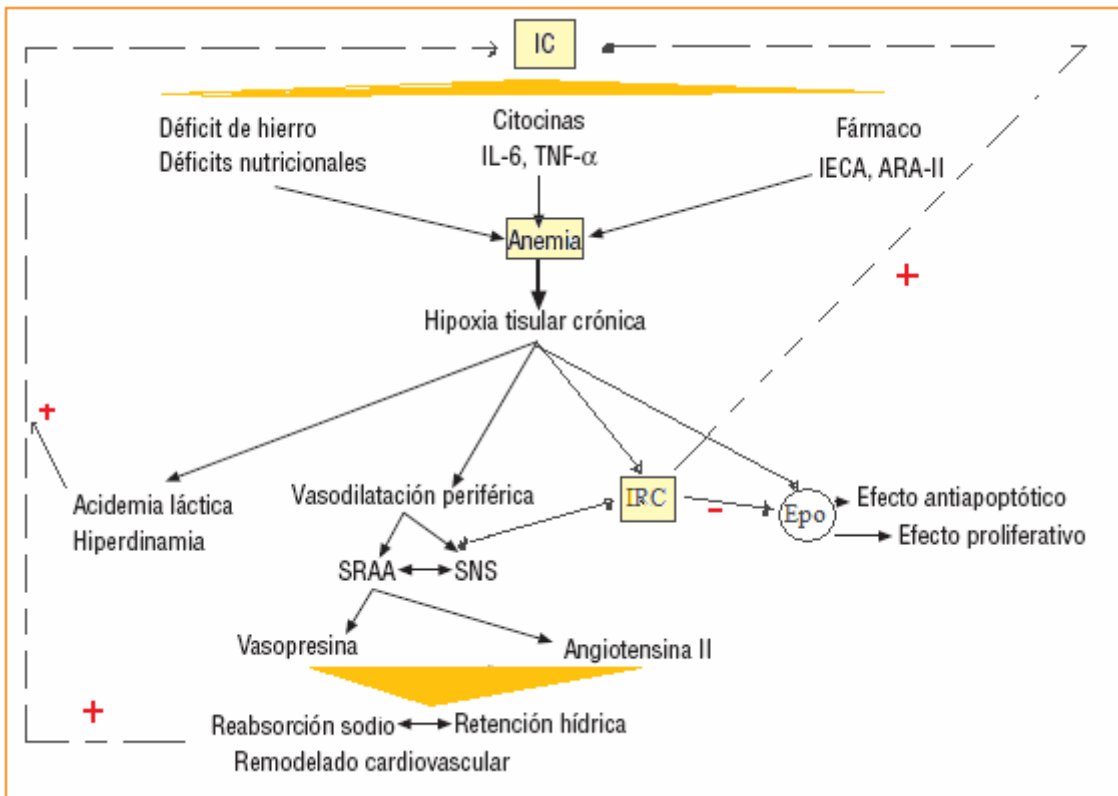


Figura 5: Esquema de mecanismos patogénicos de la anemia y de los efectos de la anemia en la insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Modificado de Caramelo et al⁵⁰.

Preguntas frecuentes en el manejo de la anemia en el SCR

- ¿A la vista de la evidencia actual, debemos tratar la anemia en el sd cardiorenal?, ¿Con que cifras de hemoglobina debemos comenzar el tratamiento?
- ¿Con qué fármacos?
 - Tratamiento con hierro
 - Agentes estimulantes de la eritropoyetina (ESA)

¿A la vista de la evidencia actual, debemos tratar la anemia en el sd cardiorrenal?, ¿Con que cifras de hemoglobina debemos iniciar el tratamiento?

En insuficiencia cardíaca aún no se tiene mucha experiencia con el tratamiento de la anemia y aunque hay varios estudios iniciales donde se ha observado una mejoría de la capacidad funcional, la fracción de eyección y la estancia hospitalaria, hay otros trabajos en los que esos beneficios no se han confirmado.

Actualmente no existe un consenso suficiente sobre los valores óptimos de hemoglobina y hematocrito que se deben alcanzar y mantener en IC pero en presencia de insuficiencia renal se acepta que con una hemoglobina inferior a

11 g/dL se debería indicar el tratamiento con eritropoyetina. Recientemente dos grandes estudios de anemia y ERC han mostrado un mayor número de complicaciones cardiovasculares en pacientes con valores de hemoglobina > 13 g/dl⁵⁰. El estudio CHOIR (Correction of hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) comparó los efectos de lograr niveles altos de Hb (13.5 g/dl) con bajos (11-3 g/dl) respecto a morbilidad cardiovascular en una población con ERC, siendo suspendido prematuramente al constatarse una sorprendente alta tasa de efectos adversos en el primer grupo⁵¹. La última actualización de las recomendaciones de la NKD indica que la Hb debería estar entre 11 y 12 g/dl y en todo caso no debería ser mayor de 13 g/dl. Además la European Best Practice Guidelines no recomienda, en pacientes con enfermedad cardiovascular, unos niveles de Hb superiores a 12 g/dl⁵². En la actualidad se están realizando varios estudios multicéntricos, el mayor de los cuales, RED-HF (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure) dispone de un diseño aleatorizado y controlado con placebo para evaluar los efectos del tratamiento con darbepoetina sobre la morbimortalidad de los 3400 pacientes con IC incluidos, y que podría aclarar importantes aspectos del tratamiento de estos pacientes. Los resultados primarios se conocerán en octubre del 2010.

¿Qué fármacos utilizar?

Tratamiento con hierro

Antes de iniciar el tratamiento con EPO es necesario reponer y luego mantener una provisión de hierro suficiente para el aumento de la hematopoyesis. En la práctica se deberá realizar terapia con hierro con los objetivos de mantener una ferritina sérica > 100 ng/mL y una saturación de transferrina sérica (TSAT) > 20%.

La vía de administración de hierro puede ser la oral (debería aportarse al menos 200 mg de hierro elemental al día) aunque muchos autores prefieren la vía endovenosa justificada por la mala absorción del hierro por la vía intestinal en estos pacientes y sus efectos secundarios. Los preparados actuales de hierro endovenoso: Ferlecit (gluconato ferroso, 62.5 mg de Fe elemento) y Venofer (sacarato ferroso, 100 mg de Fe elemento), a diferencia de las preparaciones más antiguas de hierro dextrano, no presentan riesgo de anafilaxia. Un tratamiento razonable podría ser, por ejemplo, un vial semanal en ciclos de 6 a 9 viales.

Agentes estimulantes de la eritropoyetina (ESA)

La primera generación de ESA fue la de las EPO recombinantes (EPO alfa y EPO beta) y su principal problema era la necesidad de administrarla 2-3 veces por semana. Este problema llevó al desarrollo de darbepoetina (Aranesp, Amgen), un derivado hiperglucosilado con una vida media 3 veces mayor, que permite administrar inyecciones semanales, quincenales o mensuales.

Para una correcta utilización se debe mantener la cadena de frío a 4°C. La vía habitual de administración de eritropoyetina es la inyección subcutánea (aunque puede realizarse vía endovenosa) y se recomienda una dosificación que conlleve un aumento de la hemoglobina de aproximadamente 1-2 g/dl mensual hasta alcanzar el objetivo en 2-4 meses. La dosis de eritropoyetina

debería reducirse un 25% cuando la hemoglobina esté alrededor de 12 g/dl o si aumenta más de 1 g/dl en 2 semanas. . En la ERC, en la que hay mayor experiencia, las dosis habituales de inicio de tratamiento para eritropoyetina alfa es de 50–100 U/kg tres veces a la semana y la de darbepoetina 0.45 µg/kg en una única dosis a la semana o incluso cada 2 semanas.

En poco tiempo se va a incorporar al mercado un derivado pegilado, CERA (continuous erythropoiesis receptor activator) con una vida media aún mayor y está en una fase de desarrollo avanzada Hematide, un péptido agonista del receptor de EPO, que induce una eritropoyesis prolongada (1 mes) y es estable a temperatura ambiente.

Un dato importante, es que los ESA, no solo se deben tener en cuenta por su efecto antianémico sino también por sus propiedades citoprotectoras miocárdicas y renales per se.

Respuesta Inadecuada al tratamiento:

La falta de respuesta al tratamiento con eritropoyetina es frecuente. La causa más común es la deficiencia de hierro; la infección y la inflamación, muy prevalentes en pacientes con ERC pueden causar la refractariedad al tratamiento al inhibirse la proliferación de los precursores eritroides por las citocinas liberadas y reducirse la liberación de hierro de los macrófagos. También el uso de IECA o AINE pueden disminuir la sensibilidad a la EPO.

Efectos secundarios:

Puede iniciarse o empeorar una hipertensión en el 25% de los pacientes, no siendo efectivo disminuir la dosis de EPO. Se ha observado encefalopatía hipertensiva y convulsiones. Una complicación rara es la aplasia pura de glóbulos rojos, que se trata suspendiendo la EPO y usando inmunosupresores.

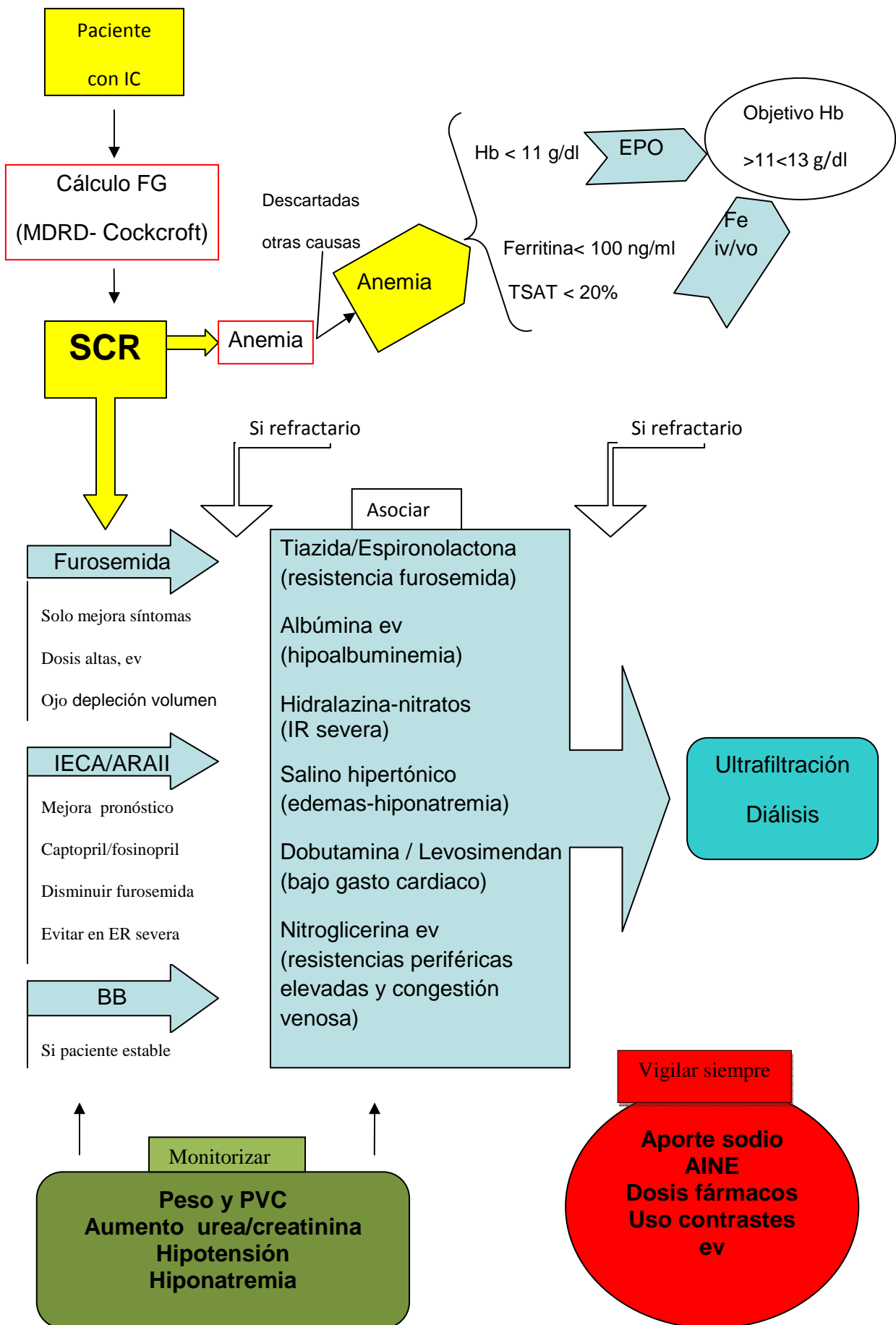


Figura 6 : Algoritmo de manejo del SCR

PUNTOS CLAVE

- La definición de SCR incluye cualquier trastorno en el que la disfunción aguda o crónica de un órgano (riñón y corazón) induce la disfunción aguda o crónica del otro.
- La insuficiencia cardiaca afecta la función del riñón y de forma recíproca la insuficiencia renal afecta la función cardiaca y su coexistencia en un paciente aumenta notablemente su morbimortalidad cardiovascular.
- Es preciso detectar portadores de estadios precoces de lesión renal para lo cual se recomienda el uso generalizado de las fórmulas de Cockcroft –Gault o el MDRD aunque en determinadas situaciones se deba continuar utilizando el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas.
- En un paciente con insuficiencia cardiaca el tratamiento puede precipitar o empeorar una insuficiencia renal y existen unos sencillos datos clínicos o analíticos que podemos utilizar para predecirlo y tratar de evitarlo.
- El tratamiento con fármacos inhibidores del eje R-A-A es una de las piedras angulares de estos pacientes por la reducción de su morbimortalidad y no debe suspenderse de no producirse un deterioro significativo de la función renal o una hiperpotasemia.
- Los diuréticos del asa son esenciales en el tratamiento de los síntomas congestivos de estos pacientes pero se deben utilizar con prudencia monitorizando con frecuencia la función renal y los iones.
- Cuando el paciente con SCR es refractario al tratamiento con diuréticos del asa, su manejo se complica extraordinariamente y a menudo sería preciso la ultrafiltración.
- La anemia tiene una alta prevalencia en el sd cardiorenal, es un factor de mal pronóstico (hospitalización y muerte) y se debe tratar con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis con el objetivo de conseguir una hemoglobina entre 11 y 12 g/dl.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ronco C, House AA, Haapio M: Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 957-62.
2. 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.
3. Ronco C, House AA, Haapio M: Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4: 310-1.
4. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control its infinite gain. *Hypertension* 1990; 16:725-730.
5. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147:331–338. . Gottlieb SS, Abraham WT, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 2002; 8:136–141
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. AHA Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention.. *Hypertension* 2003; 42:1050–1065.
7. Bongartz LG, Cramer MJ, Dans PA, Joles JA and Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* (2005) 26, 11-17.
8. Fernández- Fresnedo G, de Francisco AL, Rodrigo E, Pinera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal "oculta" por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología* 2002; 22: 95-7.

9. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138:917–923. Forman DE, Bulter 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; 43:62–67.
10. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease; evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(suppl):S1–S246.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
12. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck JB, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
17. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonalli T, Bugatti S, Danesi R, Fontanella B, Lombardi C, Milani P, Verzura G, Cotter G, Dittrich H, Massie BM, Dei Cas L.: Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Failure* 2008;10:188-195.
18. Lobo Márquez LL y col. Síndrome cardiorenal: relación amor/odio . *Rev Insuf Cardíaca* 2007; (Vol 2) 2:62-65.
19. Pitt B, Segal RS, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study ELITE). *Lancet* 1997; 319:747–752.

20. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70:479–487.
21. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147:331–338.
22. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation). *Am Heart J* 2002; 144:31–38.
23. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103:1–6).
24. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int* 1984; 26:183–189.
25. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in CHF. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. p. CD003178.
26. Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987; 32:198–203
27. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 55:629–634.
28. Schenarts PJ, Sagraves SG, Bard MR, et al. Low-dose dopamine: A physiologically based review. *Curr Surg*. 2006;63:219–25.
29. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with renal failure. *Kidney Int*. 2006;69:1669–74.
30. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: Long-term effects. *Am Heart J*. 2003;145:459–66.

31. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure. *JAMA*. 2005;293:1000–5.
32. Arora RR, Venkatesh PK, Molnar J. Short and long term mortality with nesiritide. *Am Heart J*. 2006;152:1084–90.
33. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure. Konstam MA, Gheorghiade M, Orlandi C. *JAMA*; 297(12):1319-1331 Mar, 2007. La agencia europea del medicamento, EMEA ha autorizado la comercialización de tolvaptan para el tratamiento de insuficiencia cardiaca y tratamiento de hiponatremia.
34. Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD, Bloomfield DM, O'Connor CM, Metra M, Massie BM. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *J Card Fail*. 2008 Oct;14(8):631-40.
35. Costanza MR. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. Presented at the 55th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; March 13, 2006; Atlanta, GA.
36. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from studies of left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1999; 138:849–855.
37. Hunt SA. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1-82.
38. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson, et al. Renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Brit Heart J* 1993;70:357-362.
39. Crespo Leiro MG, Jiménez-Navarro M, Cabrera F, Sánchez PL. Insuficiencia cardiaca en el año 2006. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60: 58-67.
40. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of anaemia of severe, resistant congestive heart failure improve cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduce hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35;7:1737-44.
41. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004;10:S1-4.

42. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in adults. CPG and CPR 2.1. Hb range. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S16-85.
43. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euro-Heart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24:442-63.
44. *Ezekowitz A, McAlister FA, Armstrong PW.* Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107:223-5.
45. *Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A.* The cardio-renal-anemia syndrome. Correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol.* 2003;60 Suppl 1S:93-102.
46. *Mcmurray JJV.* What Are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Cardiac Failure.* 2004;10 Suppl S:10-12.
47. *Mozaffarian D, Nye R, Levy WC.* Anemia Predicts Mortality in Severe Heart Failure The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1933-9.
48. *Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, et al.* Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the national heart care project. *Arch Intern Med.* 2005;165:2237-44.
49. *Caramelo C, Justo S, Gil PI.* Anemia en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(8):848-60.
50. *Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355:2071-84.
51. *Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-98.
52. *52-Coletta AP, Tin L, Loh PH, Clark AL, Cleland JGF.* Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting: TNT subgroup analysis, darbepoetin alfa, FERRICHF and KW-3902. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:547-9.

