

# Síndrome Cardiorenal

Servicios de Nefrología y Cardiología

# Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome

Kelly V. Liang, MD; Amy W. Williams, MD; Eddie L. Greene, MD; Margaret M. Redfield, MD

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 1 (Suppl.)

S75

Table 1. Features of the cardiorenal syndrome

---

## Cardiorenal failure

Mild: HF + eGFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Moderate: HF + eGFR 15–29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Severe: HF + eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or  
dialysis

## Worsening renal function during treatment of ADHF

Change in creatinine >0.3 mg/dL or >25%  
baseline

## Diuretic resistance

Persistent congestion despite

>80 mg furosemide/day

>240 mg furosemide/day

Continuous furosemide infusion

Combination diuretic therapy (loop  
diuretic + thiazide + aldosterone  
antagonist)

# Falla Cardiorenal

- Falla renal en paciente con IC
  - Frecuente
  - **Factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad**
    - CHARM:
      - Grado de disfunción renal potente predictor independiente de muerte
    - ADHERE:
      - Base de datos 105388 – ICAD
      - 30 % → IRC
        - 20 % → creatinina > 2 mg/dL
        - 9 % → creatinina > 3 mg/dL
        - 5 % → TRR
    - Revisión sistemática – metaanálisis
      - Asociación e/ IR y mortalidad
      - IR: creatinina > 1 mg/dl, IFG < 90 ml/min o cistatina C > 1,03
        - Moderada a severa: creatinina > 1,5 mg/dl, IFG < 53 ml/min o cistatina C > 1,56 mg/dl
      - 80098 IC (internados – ambulatorios)
      - 63 % → algún estadio de IRC; 29 % → IR moderada-severa
      - **Aumento** significativo de **mortalidad** por cualquier causa con cualquier estadio de IRC. Mayor cuanto mas profundo deterioro de la función renal:
        - Incrementa al riesgo 15 % x c/ 0,5 mg/dl de aumento de creatinina; 7 % por c/ 10 ml/min de descenso del IFG

## ● ESCAPE trial

- Rol de disfunción renal sobre la ICC
- Episodios de IC descompensada asociados:
  - Disfunción renal que requiere altas dosis diuréticos
  - Trastorno en vasoconstricción
- Aumento severidad del SCR en hospitalizados por ICC
- IC Sistólica o Diastólica??
  - Igual prevalencia
  - Severidad de la disfunción en ICAD se incrementa con la evolución

# Deterioro de función renal

- > 70 % hospitalizados por IC → incremento de creatinina
  - 20 – 30 % incremento > 0,3 mg/dL
  - Precoz
- Cualquier incremento se asocia:
  - > estadía
  - > costos
  - > mortalidad a corto y largo plazo
- Asociación e/deterioro de función renal y mal pronóstico es **independiente** de grado de disfunción basal
- No claro si deterioro de la función renal *per se*:
  - incrementa mortalidad?
  - marcador de falla cardíaca y/o renal más severa??

# Resistencia a Diuréticos

## ● ICAD + sobrecarga de volumen:



### Resistencia a Diuréticos:

Persistencia de congestión pulmonar con o sin deterioro de la función renal a pesar del uso de diuréticos

Prevalencia depende parcialmente de la dosis utilizada

•RD y deterioro de función renal → más común en pacientes con disfunción renal previa

FCR + RD + DFR + sobrecarga de volumen significativa y persistente  
→ manifestación mas extrema del SCR

# Factores de Riesgo

Factores de riesgo en común explican la alta prevalencia de coexistencia e/ falla renal y cardíaca :

HTA  
DBT

Ateroesclerosis

Pacientes que deterioran función renal:

- ancianos
- mayor prevalencia de IC previa
- disfunción renal
- DBT
- HTA

Score Riesgo — Predecir pacientes con ICAD mayor probabilidad de desarrollar deterioro de función renal.

1 punto: Historia IC – DBT / TAS > 160 mmHg al ingreso

2 puntos: Creatinina 1.5 – 2.4 mg/dL

3 puntos: Creatinina 2.5 mg/dL

35 %  $\geq$  3 con 43 % de probabilidad de desarrollar DFR

# Fisiopatología

## Falla Cardiorenal

IC

FSVI

Disfunción Diastólica

Trastornos Hemodinámicos

1. Caída GC
2. Caída VS
3. Mala perfusión periférica

Descenso Volumen Sanguíneo Arterial Efectivo

Sensado BR arteriales

Liberación cascada de neurohormonas:  
mec compensatorios corregir – restaurar perfusión tisular

SRAA

SNS

endotelinas

Arginina vasopresina

Sistemas VC retenedores de Na

Sist VD, citoquinas, hmns natriuréticas (pept natriuréticos, Pgs, bradiquidinas, NO)



**Hipoxia renal crónica**

**Inflamación**

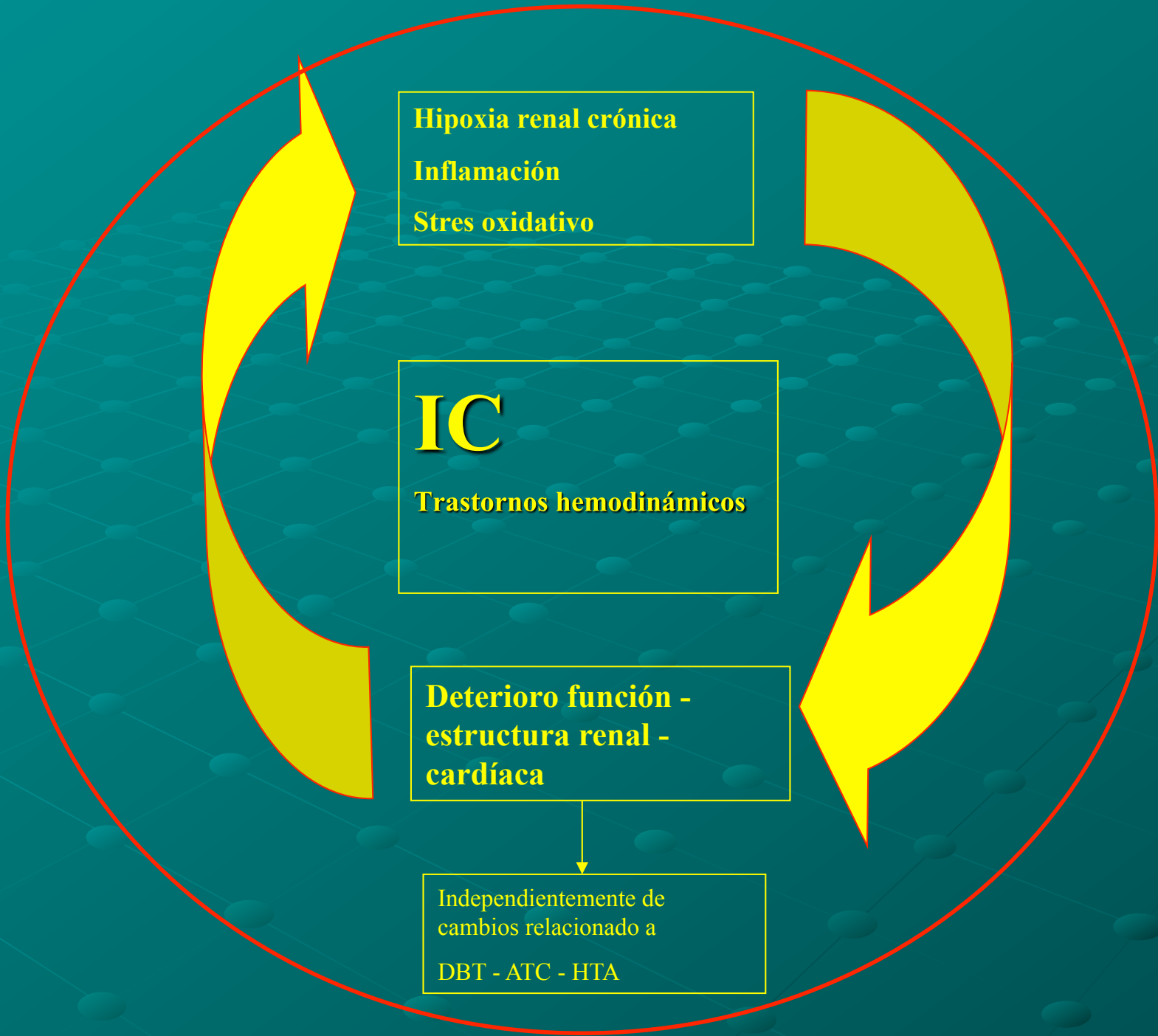
**Stres oxidativo**

**IC**

**Trastornos hemodinámicos**

**Deterioro función -  
estructura renal -  
cardíaca**

Independientemente de  
cambios relacionado a  
DBT - ATC - HTA



## Deterioro de función renal durante tratamiento de ICAD

### ● Estado pre renal:

- Caída del GC ( a pesar de hipervolemia)
  - Depleción de volumen
- } hipoperfusión renal  
aumento urea/creatinina

### ● “Ni el mecanismo ni la solución al problema queda clarificado”

- Pacientes con IC
  - '--> desarrollar DFR
    - '--> con presiones de llenado bajas o normales
    - '--> +++ precoz durante el tratamiento de la descompensación cuando aún presentan sobrecarga de volumen
  - Trastorno cardiorenal leve → tto VD + diuréticos normaliza presiones de llenado sin modificar GC
  - Flujo sanguíneo renal preservado hasta IC 1.5 L/min/m<sup>2</sup>

## ● DFR:

- respuesta a depleción de volumen intravascular
  - único mecanismo - presunción simplista
  - inadecuada, no permite establecer una estrategia óptima y satisfactoria de tratamiento en IC congestiva persistente
- Diferentes factores:
  - vasoconstricción persistente
    - VD pueden mejorar GC y perfusión renal
  - congestión + alta PVC
    - Perfusión renal depende: *Presión Perfusión Transrenal*
      - TAM – PVC
      - Reducción:
        - HTP
        - IT
        - Disfción VD



## ● Adenosina - feedback tubuloglomerular

- U de adenosina receptor A1
  - VC arteriola aferente. Reducción FSR
  - Reabsorción Na TCP/TCD → retención Na y H<sub>2</sub>O
- Feedback tubuloglomerular (FTG)
  - Diureticos → sobrecarga Na al TCD → aumento adenosina

reducción IFG

- Uso de antagonista A1 NO previene desarrollo de DFR en IC mediante remoción mecánica de sobrecarga de volumen *sin* uso diuréticos
  - La sobrecarga de Na al TCD no sería en único mecanismo!!

## ● IECA – ARA

- IC reciente comienzo: < incremento de creatinina. Mantienen IFG
- IC tto larga data → descompensación aguda → > DFR

## ● Ateroesclerosis

- Uni o bliateral
- Contribuir con ICAD

**Severa.  
Estenosis arteria renal**

**Compromiso flujo sguineo renal**

**Predispone embolia renal x colesterol**

**CCG PTCA  
Angiografía. Cx vascular  
CRM. IABP**

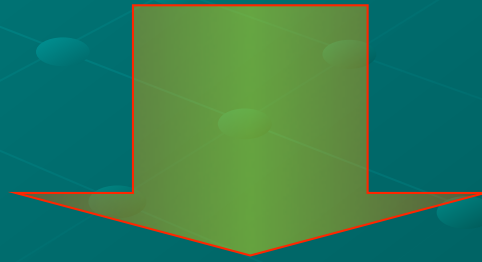
**Cambios isquémicos**

**HTA**

**Progresión de falla renal x injuria glomerular o peritubular**

**Cambios inflamatorios agudos**

- **Drogas que alteran hemodinamia intrarrenal**
  - AINEs
  - Contraste
- **Infecciones**
- **Obstrucción**



**SIEMPRE DESCARTAR en IC con DFR**

# Resistencia a los Diuréticos

## ● Tratamiento de IC + AKI

- Diuréticos de asa +++
- Tiazidas: inefectivas con clearance  $< 25 - 30$  ml/min )

## ● Por que? Implicancias farmacocinéticas – fisiopatológicas

- Furosemida oral vs IV ???
- Unión a proteínas (albúmina):

- Alta afinidad
- Activamente secretada en TCP
- Hipoalbuminemia severa:
  - Aumento volumen distribución
  - Reducción disponibilidad renal
  - Co administración: furosemida + albúmina ?????



- **Activamente secretada en TCP**

↓  
luz tubular →

AH/ Na-K-2Cl

- **IRC:**

- acumulación ácidos → competición directa

- **IC**

- Reducción FSR → < disponibilidad



**Mecanismos responsables de la escasa respuesta a pesar de dosis adecuada**

# Enfoque

Table 2. Approach to the patient with cardiorenal syndrome

---

1. Anticipate
  2. Optimize HF therapy
  3. Evaluate renal structure and function  
(ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices)
  4. Optimize diuretic dosing
  5. Consider renal-specific therapies
    - a. Renal-dose dopamine
    - b. Nesiritide
    - c. Ultrafiltration and/or hemodialysis
  6. Investigational therapies
    - a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics
    - b. Vasopressin antagonists
    - c. Adenosine antagonists
- 

HF, heart failure.

# 1- Reconocer SCR y anticiparse a RD – DFR

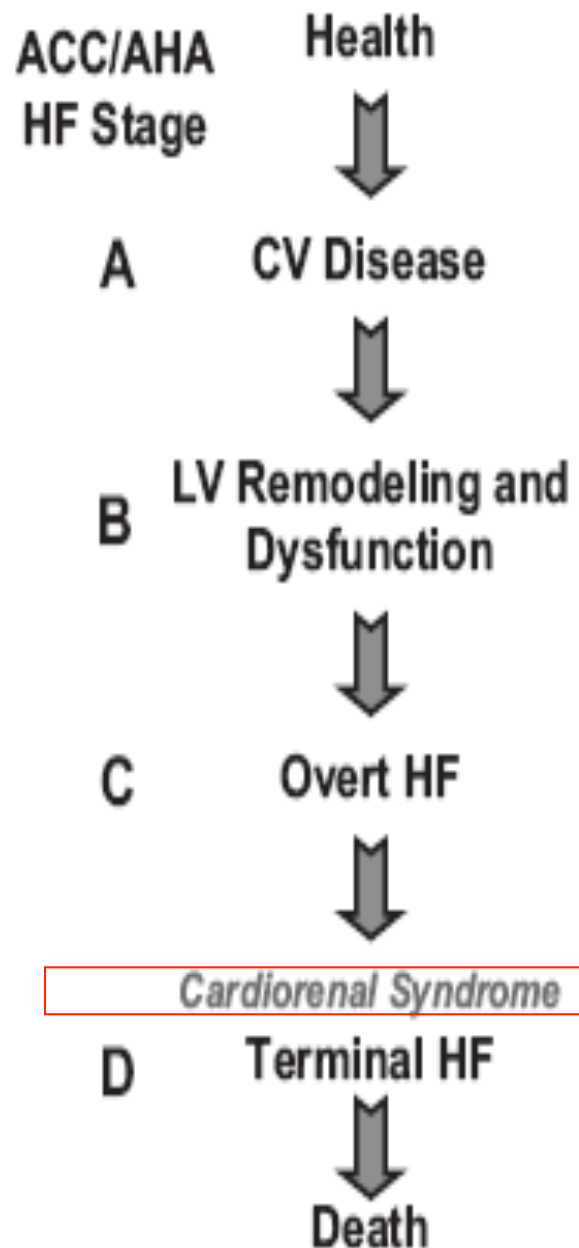
## ■ SCR en el marco de ICAD

- Gralmente en IC crónica + episodio de descompensación a pesar de tto adecuado, altas dosis de diuréticos en forma crónica

## ■ Factores de alto riesgo:

- Disfunción diastólica severa (*indptemente de Fey*)
- HTP secundaria
- Disfunción VD

- IT o IM S
- Hospitalización previa x IC
- Historia de DFR con episodios de ICAD
- Antecedente diálisis transitoria



- Transición a IC estadio terminal  
 - Fundamental su determinación por implicancias pronósticas

-Valorar:  
 -Diálisis  
 -Soporte cardíaco  
 -Asistencia VI  
 -Trasplante

-Gran mayoría ya no son candidatos a asistencia VI ni trasplante x edad y comorbilidades

-Fundamental detección precoz – anticipación  
 -estrategias:  
 -Remoción gradual de volumen ??  
 -Renoprotección

Table 2. Approach to the patient with cardiorenal syndrome

---

1. Anticipate
  2. Optimize HF therapy
  3. Evaluate renal structure and function  
(ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices)
  4. Optimize diuretic dosing
  5. Consider renal-specific therapies
    - a. Renal-dose dopamine
    - b. Nesiritide
    - c. Ultrafiltration and/or hemodialysis
  6. Investigational therapies
    - a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics
    - b. Vasopressin antagonists
    - c. Adenosine antagonists
- 

HF, heart failure.

## ● Antes de iniciar tto remoción de volumen valorar:

### ■ Estrategias de tto asociadas:

- Vasodilatadores
- Control de TA
- Otros: digoxina, nitratos, resincronización cardíaca

### ■ Factores que puedan:

- aliviar síntomas
  - Toracocentesis
  - Pericardiocentesis
- optimizar función cardíaca
  - CRM
  - Corrección enfermedad valvular

### ■ Uso de monitoreo hemodinámico invasivo (S Ganz)

- Estrategia agresiva vs conservadora (ESCAPE)

### ■ Uso de inotrópicos

- No estandarizado
- No mejora pronóstico

## ● Manejo conjunto nefrólogo – cardiólogo:

- Medidas para mejorar función cardíaca
- Medidas para mejorar perfusión renal
- Facilitar la decisiones:
  - Cuándo iniciar TRR
  - Tipo tto IC
  - Ttt paliativo

Table 2. Approach to the patient with cardiorenal syndrome

---

1. Anticipate
  2. Optimize HF therapy
  3. Evaluate renal structure and function  
(ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices)
  4. Optimize diuretic dosing
  5. Consider renal-specific therapies
    - a. Renal-dose dopamine
    - b. Nesiritide
    - c. Ultrafiltration and/or hemodialysis
  6. Investigational therapies
    - a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics
    - b. Vasopressin antagonists
    - c. Adenosine antagonists
- 

HF, heart failure.



- Factores que exacerben disfunción renal relacionada a IC:

- Infección
- Agentes nefrotóxicos
- Factores de riesgo para estenosis arteria renal

- Solicitar:

- Análisis orina completo
  - Eosinófilos: aumentados en NTI y embolia colesterol
- Ecografía con Doppler
  - Tamaño
  - IR
  - Estenosis art renal
  - Obstrucción
- RMI con angiografía renal
  - Alta sospecha de estenosis
- TAC con cte
  - Alto riesgo nefrotoxicidad
- Biopsia
  - Rol no definido. Riesgo beneficio individual
  - Si AKI de causa no aclarada

Valorar Riesgo Beneficio x riesgo de DFR (contraste)

diagnóstico definitivo  
guía tto  
pronóstico

Table 2. Approach to the patient with cardiorenal syndrome

---

1. Anticipate
  2. Optimize HF therapy
  3. Evaluate renal structure and function  
(ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices)
  4. Optimize diuretic dosing
  5. Consider renal-specific therapies
    - a. Renal-dose dopamine
    - b. Nesiritide
    - c. Ultrafiltration and/or hemodialysis
  6. Investigational therapies
    - a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics
    - b. Vasopressin antagonists
    - c. Adenosine antagonists
- 

HF, heart failure.

## ● Furosemida: infusión continua vs bolos

### ■ Metanálisis

- 256 pacientes. ICAD
- Mayor diuresis
- Mejor manejo:
  - Trastornos electrolíticos (hipoK, hipoMg): no diferencias significativas
  - Menos efectos adversos (tinnitus, pérdida audición)
  - Menor tiempo de internación
  - Menor mortalidad de causa cardíaca y global
- No recomendación x evidencia insuficiente.

## ● Tiazidas

- Adición a diuréticos de asa en IC severa refractaria mejorando la respuesta diurética
- NYHA CF III o IV edema y resistencia a diuréticos
  - Furosemida + HCTZ
    - > pérdida de peso
    - > diuresis y natriuresis
    - Efectos adversos potencialmente graves: hipokalemia, alcalosis metabólica, deshidratación

Table 2. Approach to the patient with cardiorenal syndrome

---

1. Anticipate
  2. Optimize HF therapy
  3. Evaluate renal structure and function  
(ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices)
  4. Optimize diuretic dosing
  5. Consider renal-specific therapies
    - a. Renal-dose dopamine
    - b. Nesiritide
    - c. Ultrafiltration and/or hemodialysis
  6. Investigational therapies
    - a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics
    - b. Vasopressin antagonists
    - c. Adenosine antagonists
- 

HF, heart failure.

## ● Dopamina dosis renal

- < 5 mcg/kg/min: propuesta prevención y tto AKI y para aumentar la diuresis en IC refractaria a diuréticos de asa
- Respuesta fisiológica:
  - Aumento FSR y diuresis (DA-1 DA-2, alfa y beta)
    - Receptores dopaminérgicos: aumento FSR x VD
    - Beta: aumenta GC
    - Alfa: mejora presión perfusión
  - aumenta natriuresis
    - Reduce liberación aldosterona
    - Inhibe Na/K ATPasa célula TCP
- Consenso en que no hay evidencia científica suficiente respecto a efecto benéfico
- Efectos adversos potenciales !!
- Metaanálisis Kellum y Decker:
  - *“ el uso de DA en bajas dosis para el tto o prevención de la AKI no esta justificado en base a la evidencia disponible y debe ser eliminado del uso clínico de rutina ”*

## ● Nesiritide (PN humano sintético tipo B)

- Potente VD
- Usado para reducir rápidamente presiones de llenado cardíaco y mejorar disnea en ICAD
- Uso seguro como terapéutica a corto plazo
- Contradicción efectos sobre función renal, natriuresis y diuresis

## ● En contra:

### ■ Wang y col

- Placebo control, doble ciego
- 15 pacientes hospitalizados
- NYHA CF III o IV
- creatinina 1.5 /1.8 mg/dL
- Sobrecarga de volumen
- Nesiritide ( 2 mcg/kg bolo + 0.01 mcg/min x 24 hs) vs placebo
- **No diferencias significativas en: IGF, flujo plasmático renal efectivo, diuresis ni excreción de Na**

### ■ Metaanálisis trials grupos paralelos controlados, doble ciegos, randomizados

- ICAD
- **Impacto adverso sobre la función renal. Riesgo de DFR**

- FDA

- Análisis 1269 pacientes, 5 trials randomizados
- **Dosis  $\leq 0.03$  mcg/kg/min aumentan significativamente el riesgo de DFR**

- **A favor – tratamiento reno protector en IC avanzada usando dosis adecuadas**

- FUSION I

- 138 pacientes ambulatorio
- IC avanzada + IR (Cl Creat  $<60$  ml/min)
- 3 brazos abiertos de tratamiento una vez por semana por 12 semanas:
  - tratamiento estandar
  - **Nesiritide 0.005 + cuidados estandar**
  - **Nesiritide 0.010 + cuidados estandar**
- **Ambas dosis bien toleradas, sin aumentar incidencia de DFR**
- **Menor mortalidad e internaciones a las 12 semanas**
- Podría ser beneficioso



- Riter y col

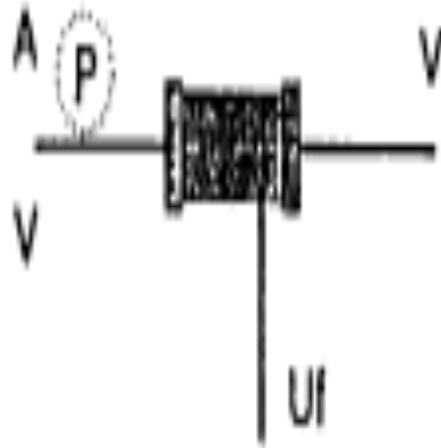
- Retrospectivo, caso control
- Seguridad del nesiritide dosis bajas no hipotensoras (0.005 o 0.0025 mcg/kg/min sin bolo).
  - **Bien tolerada sin descenso significativo de TA**
  - **Mejoría diuresis**
- Opuesto a recomendación de FDA: bolo 2 mcg/kg + infusion 0.01 mcg/kg/min en ICAD

- Owan y col

- Dosis estandar, a pesar de reducir TA, **mejoría índices de función renal a las 24 hs**

- **Rol prometedor como tratamiento renoprotector y promotor de diuresis en ICAD.**

SCUF



## Slow Continuous Ultrafiltration (Art.Ven. or Ven.Ven.)

$Q_b = 50-100 \text{ ml/min}$      $Q_f = 2-5 \text{ ml/min}$

Technique where blood is driven through a highly permeable filter via an extracorporeal circuit in arterio-venous or veno-venous mode. The ultrafiltrate produced during membrane transit is not replaced and it corresponds exactly to the patient weight loss.

Used only for fluid control in overhydration status

- Aliviar sobrecarga de volumen
  - Falla de tratamiento médico
  - Resistencia a diuréticos
    - ACC/AHA: **evidencia C**

## ■ UNLOAD

- Trial randomizado, controlado, gran magnitud

- ICAD

- 24 hs a grupo UF (500 ml/hr) vs diuréticos

- > pérdida de peso a las 48 hs

- Mayor remoción de volumen

- Menor tasa de re internación y tiempo de internación

- No incremento significativamente > de creatinina. No demostró efecto renoprotector y hubo una tendencia a incrementar creatinina (*no correlacionada con el volumen removido*)

- Mayor remoción Na y menor de K. Diferencia crítica que permitiría mayor reducción de volumen y una potencial mejoría del outcome

- No diferencias significativas en disnea score

- Limitación como primera línea de tto: costos, complejidad. Tratamiento de rescate

Table 2. Approach to the patient with cardiorenal syndrome

---

1. Anticipate
  2. Optimize HF therapy
  3. Evaluate renal structure and function  
(ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices)
  4. Optimize diuretic dosing
  5. Consider renal-specific therapies
    - a. Renal-dose dopamine
    - b. Nesiritide
    - c. Ultrafiltration and/or hemodialysis
  6. Investigational therapies
    - a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics
    - b. Vasopressin antagonists
    - c. Adenosine antagonists
- 

HF, heart failure.

## ● Solución salina hipertónica + furosemida

### ■ IC refractaria

#### ● 94 pacientes:

- $F_{ey} < 35 \%$
- $Cr < 2 \text{ mg/dl}$
- $Urea < 60 \text{ mg/dL}$
- $Diuresis < 500 \text{ cc/día}$
- $Na \text{ urinario} < 60 \text{ mEq/día}$

#### ● SSH + Furosemida (500 – 1000 mg) x 2, durante 4 – 6 días

- Aumento significativo diuresis, natriuresis
- Menor tiempo de hospitalización

## ● Antagonistas vasopresina

- Mejorarían acuareisis hiponatremia en IC Crónica

### ■ ADH:

- Hexapeptido ciclico

- Hipotalamo – hipofisis posterior

- Estímulos:

- Hiperosmolaridad

- Depleción de volumen

- Angiotensina II

- Actividad simpática

- Acción: vasoconstricción – retención renal de H<sub>2</sub>O

- Receptores:

- V1a:

- Musculo liso vascular y riñón
    - Vasoconstricción. Producción de Pgs

- V2:

- Túbulo colector (**cels principales**)
    - Reabsorción de agua mediada por la inserción de aquaporina 2 en mb luminal
    - Liberación de factor vW y factor VIII desde endotelio vascular

- V3:

- Hipofisis
    - Responsable secreción ACTH

- IC: aumento de ADH

- Baroreceptores seno carotideo: funcionan como receptores de volumen en rta al descenso del volumen sanguíneo arterial circulante efectivo y del GC
  - Depleción de volumen → Falta de feedback negativo mediado por el descenso de la osmolaridad pl (hiponatremia).

# ● Beneficios del antagonismo V1a y V2

## ■ Antag V1a:

- Aumento GC
- Reducción RVS
- Reducción TAM
- Inhibición de hipertrofia del miocardiocito mediado por ADH

## ■ Antag V2

- Acuresis
- Aumento natremia
- Reducción postcarga



## ● Conivaptan

- Antag V1a/V2
- VO – IV
- Trial doble ciego, randomizado, corto plazo
  - 142 pacientes IC sintomático (CF III- IV)
  - Eficacia aguda IV
  - Rdo:
    - Reducción precarga
    - Aumento diuresis
    - Aumento natremia
- **ADVANCE. Doble ciego, placebo control**
  - Eficacia – seguridad
  - IC crónica sintomática CF II – IV. 345 pacientes
  - VO crónico x 12 semanas en tres dosis vs placebo
  - Capacidad funcional durante ejercicio y síntomas de IC
  - *En USA solo aprobado IV*

# ● Tolvaptan

## ■ Antag V2

- Acuarexis (en modelos humanos y animales)

## ■ VO

## ■ Trial doble ciego randomizado

- 254 pacientes IC CF I – III

- Tolvaptan en dosis variables + furosemida dosis habituales x 25 días

### ● Rdo:

- Descenso significativo del peso
- Aumento diuresis
- Aumento perdida neta de líquido
- Disminución osmolaridad urinaria
- Aumento excreción urinaria Na/ 24 hs
- Mejoría de edemas

- Efecto primariamente durante el primer día de tratamiento

## ■ ACTIVE

- Impacto sobre IC aguda y crónica
- 319 pacientes con ICAD
- Placebo vs tolvaptan (dosis variables + tratamiento rutina)  
Seguimiento a 60 días
- Rdo. Luego de las 24 hs
  - Reducción significativa de peso (no dosis dep)
  - Aumento diuresis
  - Incremento leve de natremia

## ■ EVERST

- Eficacia en el outcome de la IC a largo plazo y seguridad de monodosis diaria
- Ongoing
- Internacional, multicéntrico, doble ciego, randomizado, placebo control
- Impacto sobre SCR???

## ● Antagonistas de la Adenosina

**VIEWPOINT**

[www.nature.com/clinicalpractice/neph](http://www.nature.com/clinicalpractice/neph)

# Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus

Claudio Ronco, Andrew A House and Mikko Haapio\*

310 NATURE CLINICAL PRACTICE NEPHROLOGY

JUNE 2008 VOL 4 NO 6

©2008 Nature Publishing Group