

**Insuficiencia cardíaca**  
**FISIOPATOLOGIA DE**  
**SENDROMES CARDIO**  
**SISTEMICOS**

**Rafael Porcile**

[rafael.porcile@vandeduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vandeduc.edu.ar)

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**  
**CATEDRA DE FISIOLÓGIA**

**Universidad Abierta Interamericana**

# Que es el síndrome cardio renal

**Estado en el cual la terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca esta limitada por la insuficiencia renal**

NHLBI Working Group. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease. National Heart, Lung, and Blood Institute

Accessed October 10, **2009**

# SINDROME CARDIORRENAL DEFINICION



“Se entiende por Síndrome cardiorenal como los trastornos cardíacos o renales por los cuales una disfunción aguda o crónica de un órgano, puede inducir una disfunción aguda o crónica en el otro”



FC aguda  
FC Crónica



IRA/ERC

Relacion interdinamica de  
malfuncionamiento cardiorenal

Mas completamente

**Condition wen initiate and perpetuate disease in the other organ through common hemodynamic, neurohormonal, and immunologic/biochemical feedback pathways**

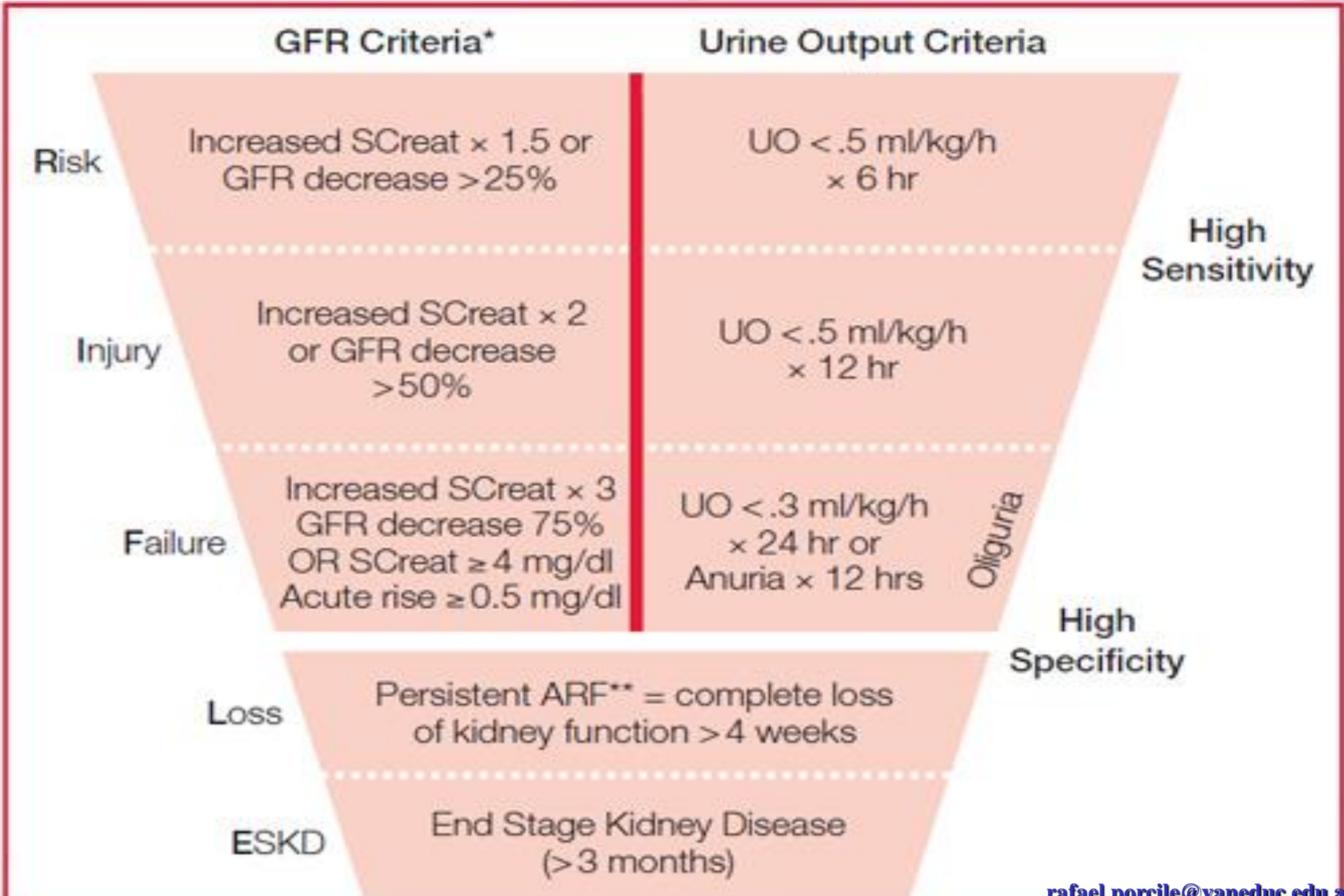
# CUANTIFICACIÓN DEL DAÑO RENAL

Función renal

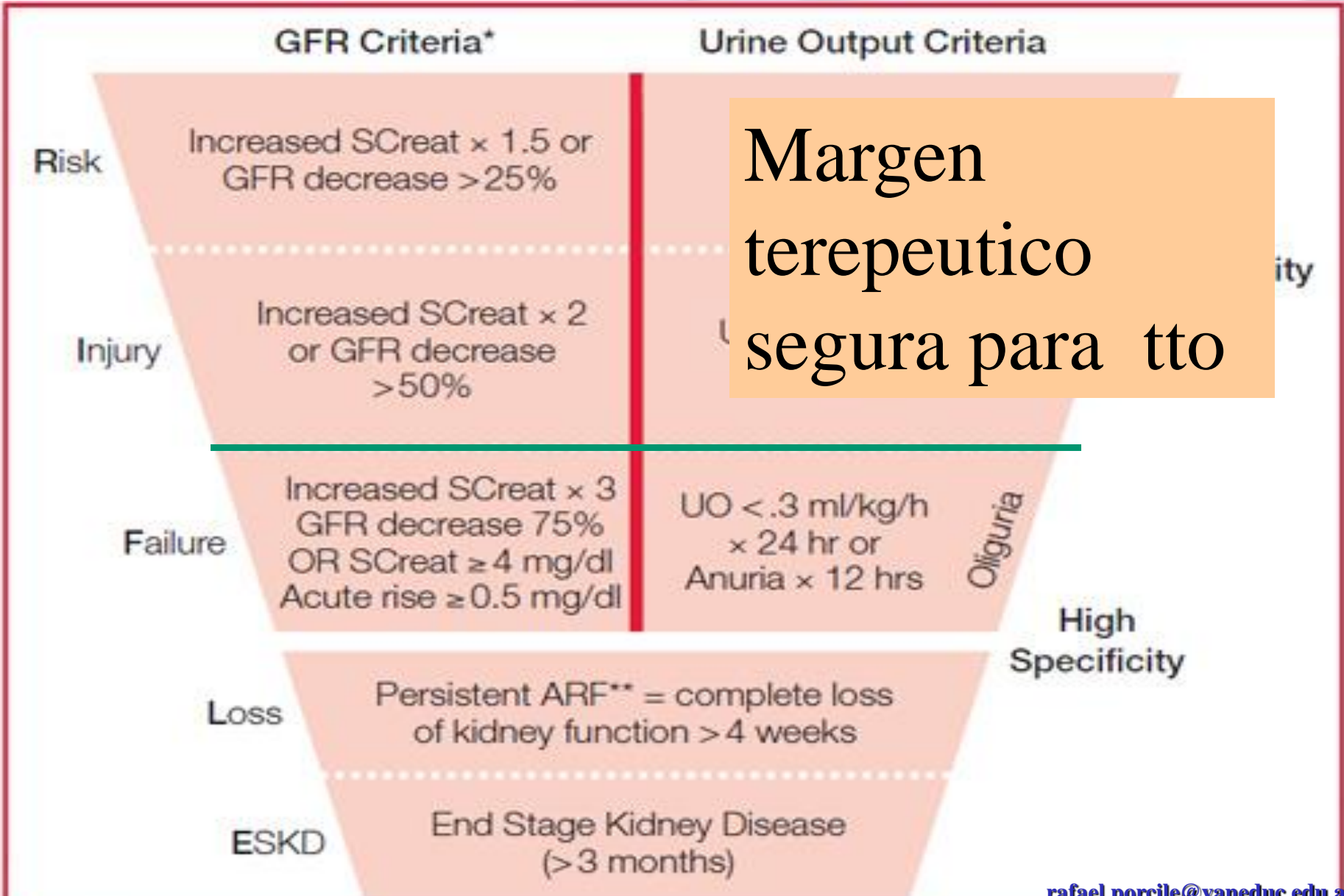
Tratamiento para  
ICC

GIFAK.NET

# RIFLE



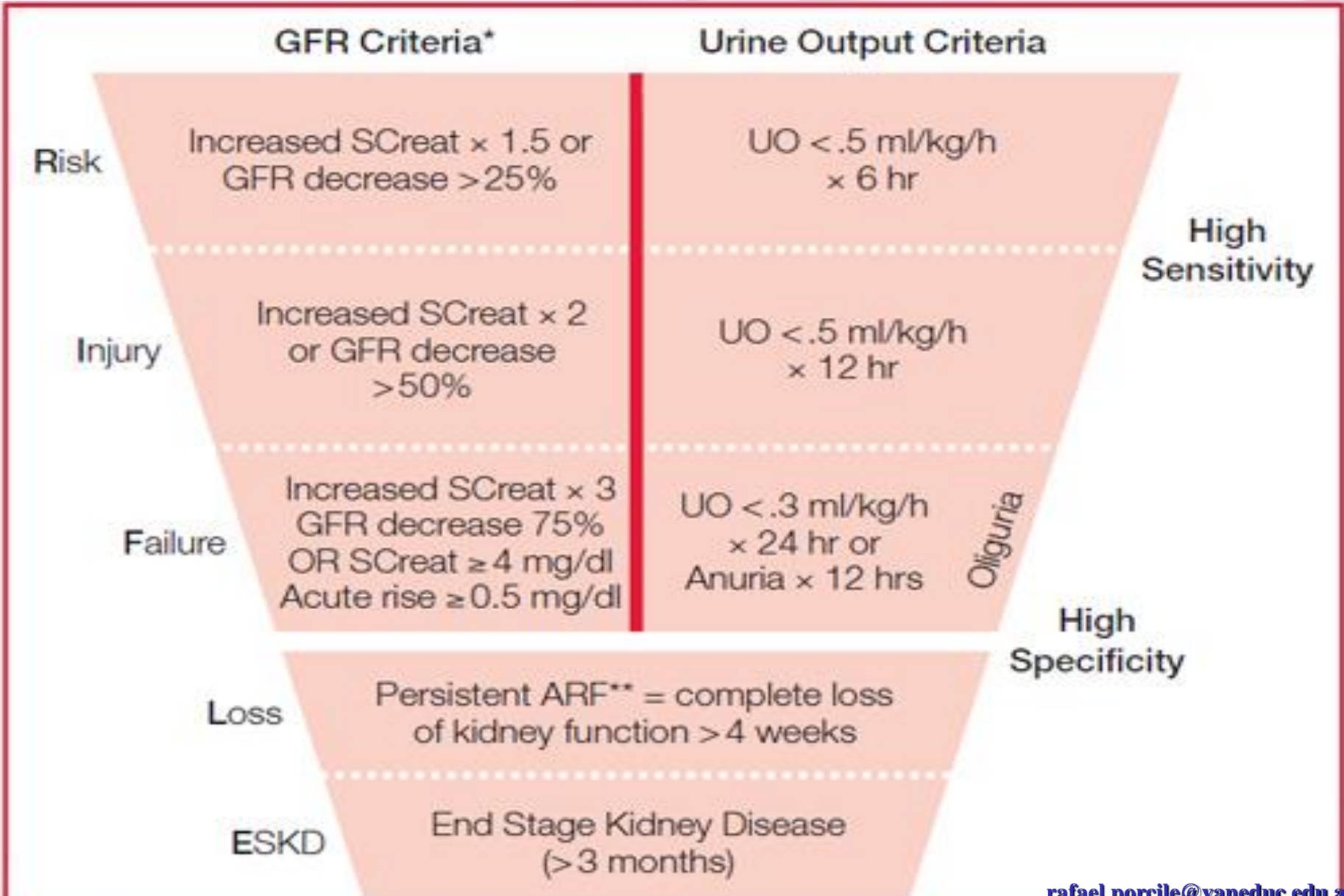
# RIFLE



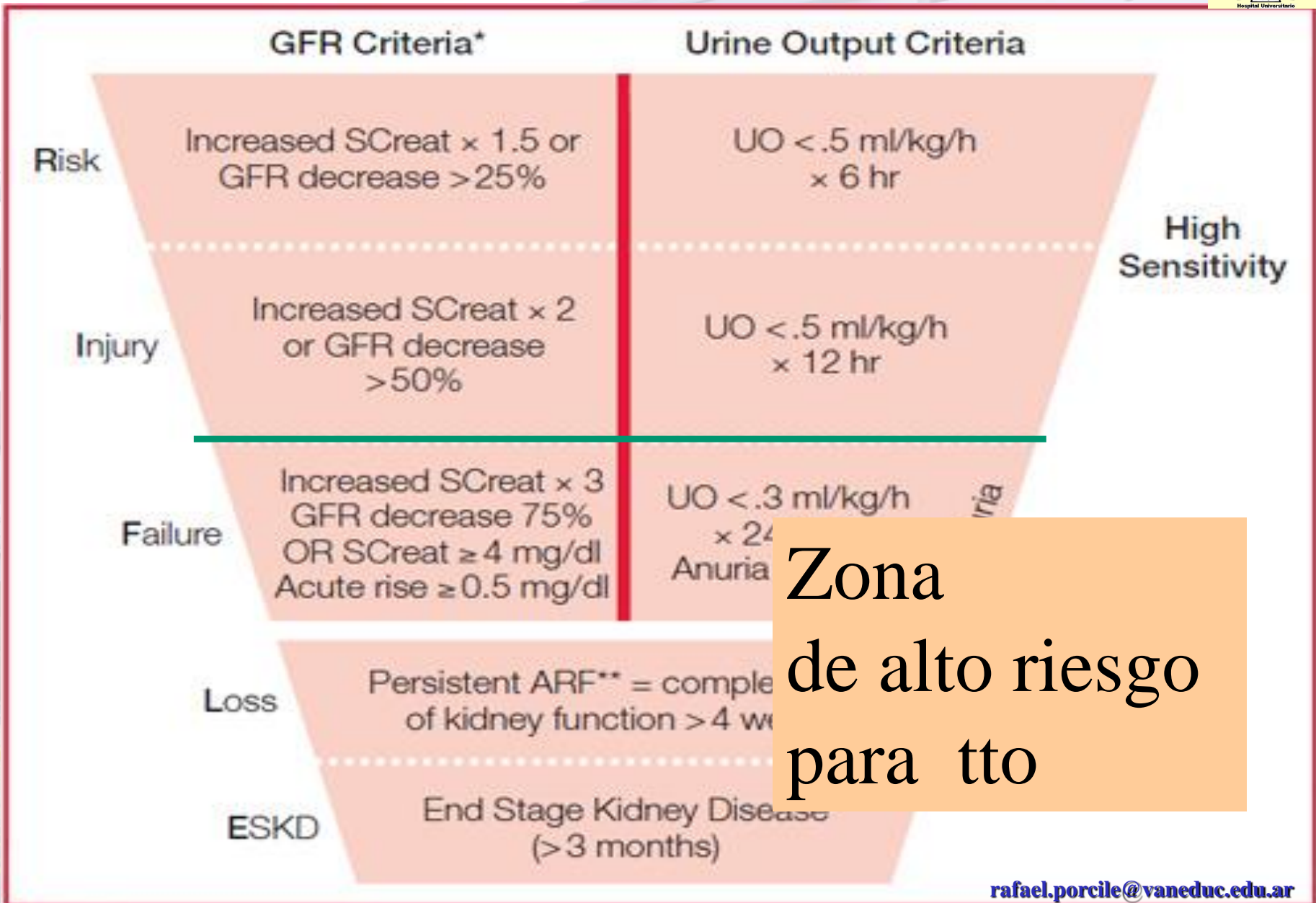
Margem terapeutico segura para tratamento



# RIFLE



# RIFLE



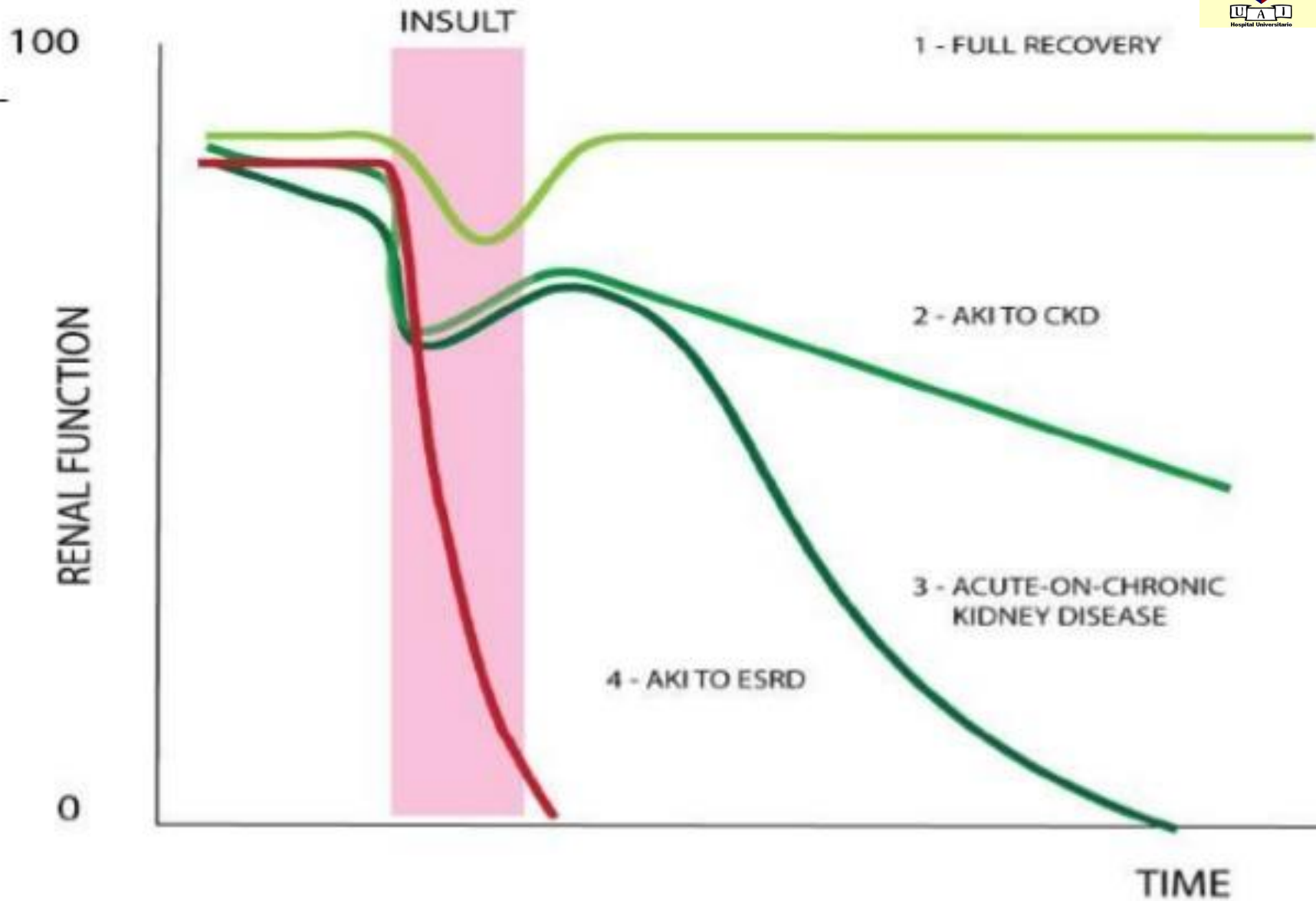
Zona  
de alto riesgo  
para tto

**Tabla 2** Criterios AKIN de definición y de severidad de la disfunción renal aguda

Estadio	Criterio Crs	Criterio de volumen de diuresis
1	Incremento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl (26,4 $\mu\text{mol/L}$ ) o aumento de 1,5 a 2 veces sobre basal	$<0,5$ ml/kg/h en 6 horas
2	Incremento de Crs de 2 a 3 veces sobre basal	$<0,5$ ml/kg/h en 12 horas
3	Incremento de Crs $>3$ veces sobre basal o Crs $\geq 4,0$ mg/dl ( $>354$ $\mu\text{mol/L}$ ) con un aumento de al menos $0,5$ mg/dl (44 $\mu\text{mol/L}$ )	$<0,3$ ml/kg/h en 24 horas o anuria 12 horas

Crs: Creatinina sérica.

# Natural History of AKI



# SINDROMES CARDIORRENALES

## NATURALEZA BIDIRECCIONAL DEL SINDROME CARDIORRENAL

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME CARDIORENAL

**Síndrome Cardiorenal (SCR) Definición:** Desorden fisiopatológico que afecta al Corazón y Riñón, en forma aguda o crónica, en que la disfunción de un órgano induce la disfunción en el otro, ya sea de forma crónica o aguda.

**SCR Tipo I (Síndrome Cardiorenal Agudo)** Rápido compromiso de la función cardíaca (shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca aguda o descompensada) que genera una injuria renal aguda.

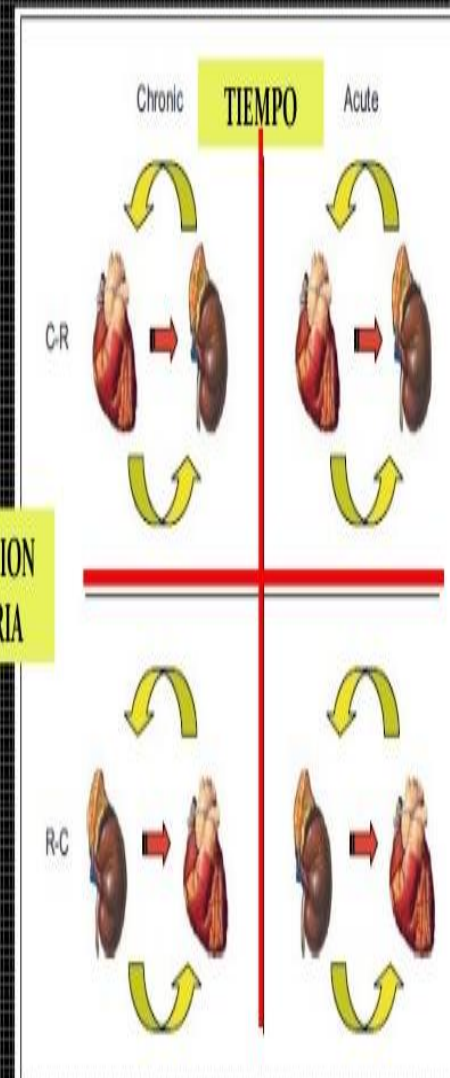
**SCR Tipo II (Síndrome Cardiorenal crónico)** Anormalidad crónica de la función cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva crónica) que causa en forma progresiva y potencialmente permanente enfermedad o insuficiencia renal crónica.

**SCR Tipo III (Síndrome Renocardiaco Agudo)** Rápido compromiso de la función renal (isquemia renal aguda, necrosis tubular o glomerulonefritis aguda) que causa alteración cardíaca (insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia).

**SCR Tipo IV (Síndrome Renocardiaco Crónico)** Enfermedad Renal crónica (enfermedad glomerular o intersticial crónica) que contribuye al deterioro de la función cardíaca, a la hipertrofia ventricular y/o eleva el riesgo de un evento cardiovascular adverso.

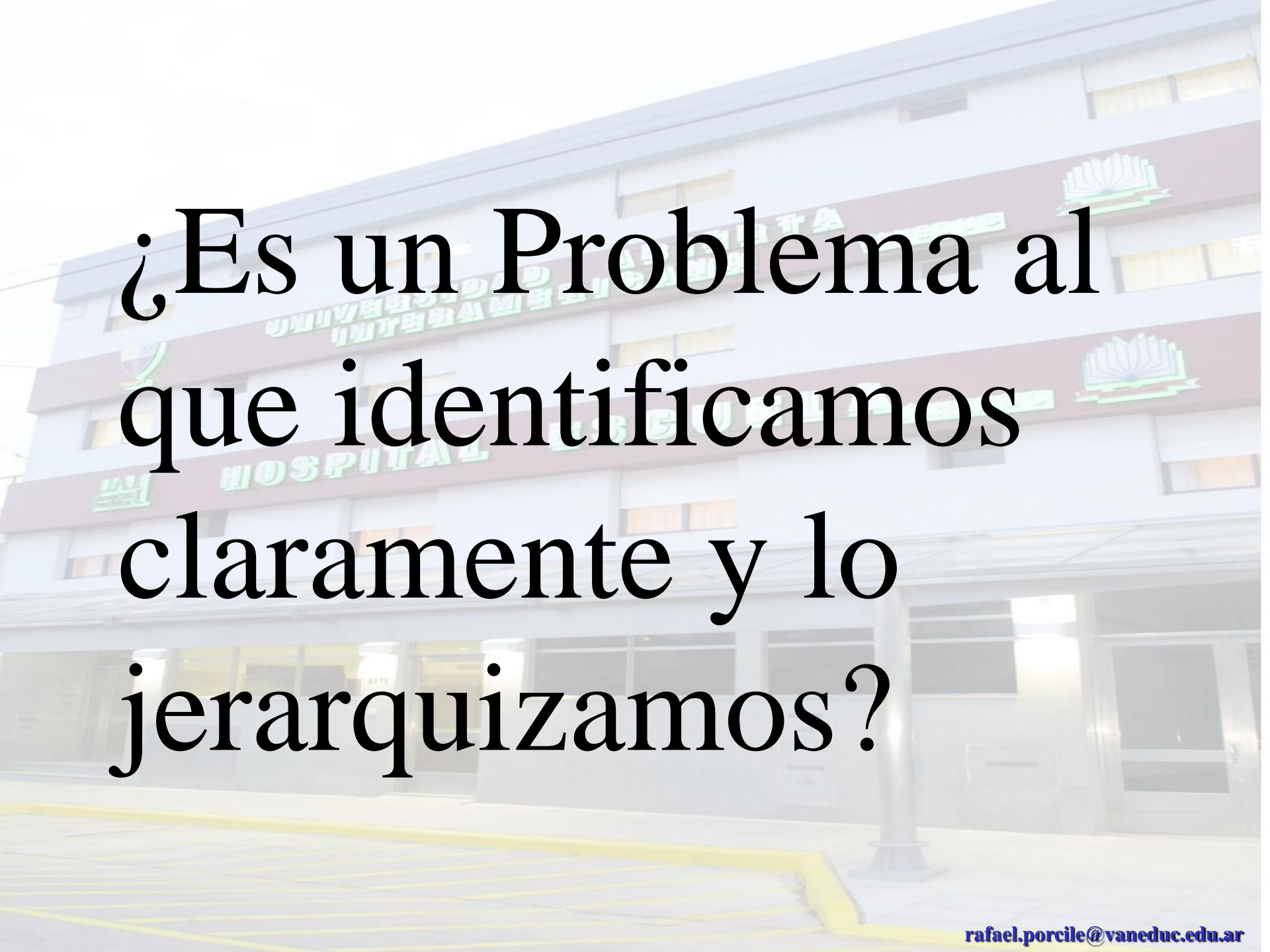
**SCR Tipo V (Síndrome Cardiorenal Secundario)**

Condición Sistémica (diabetes mellitus, sepsis, amiloidosis) que causa disfunción Cardíaca y Renal.



# EPIDEMIOLOGÍA

Acute Decompensated  
Heart Failure National  
Registry ADHERE



¿Es un Problema al  
que identificamos  
claramente y lo  
jerarquizamos?



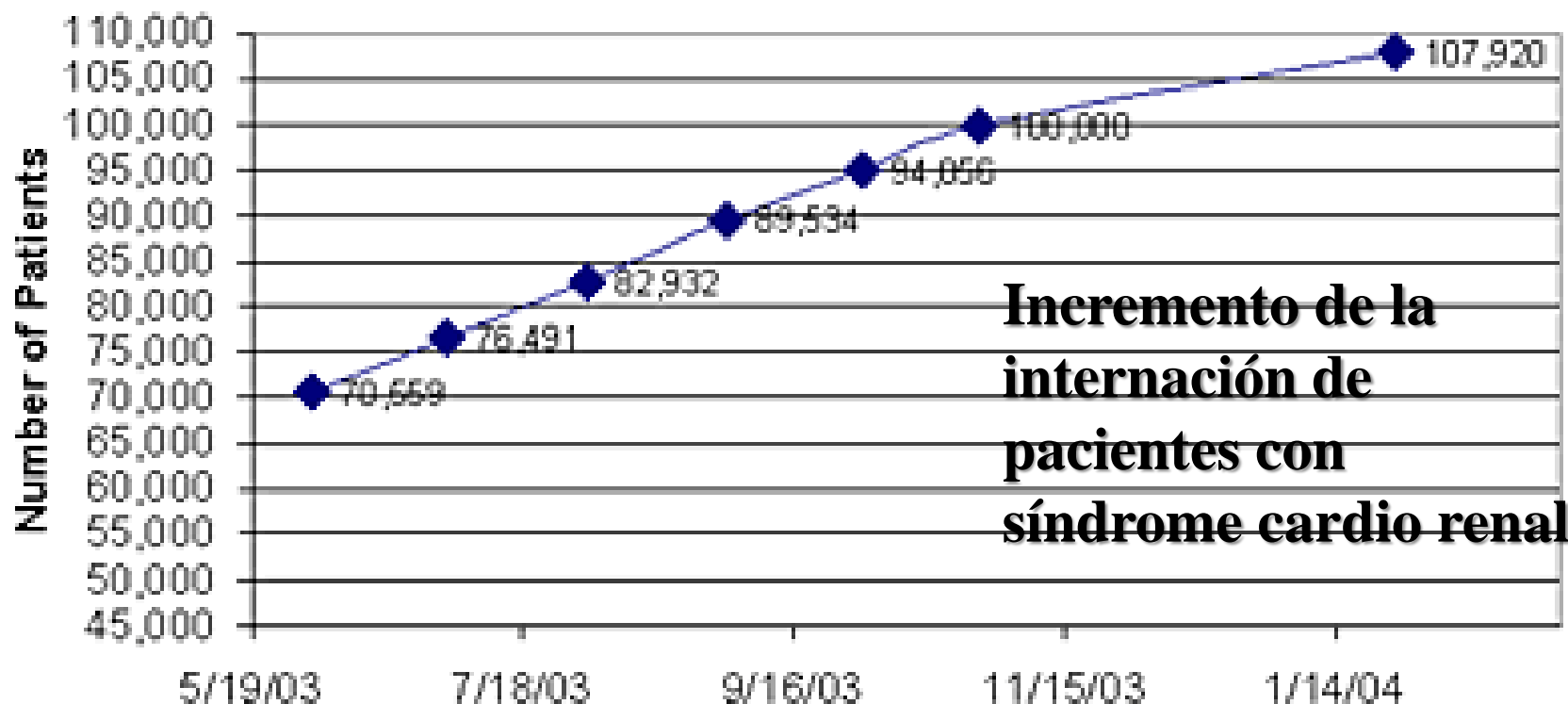


# Acute Decompensated Heart Failure National Registry ADHERE Registro de pacientes admitidos por insuficiencia cardíaca aguda

- **30% historia de disfunción renal**
- **21% con las de 2 mg % de creatinina**
- **17 % de los paciente clearance mayor a 90 ml/mil**
- **9% mas de 3 mg % de creatinina**

# Patient Hospitalization Episodes in ADHERE End 2003 – Now (> 170,000 end 2004)

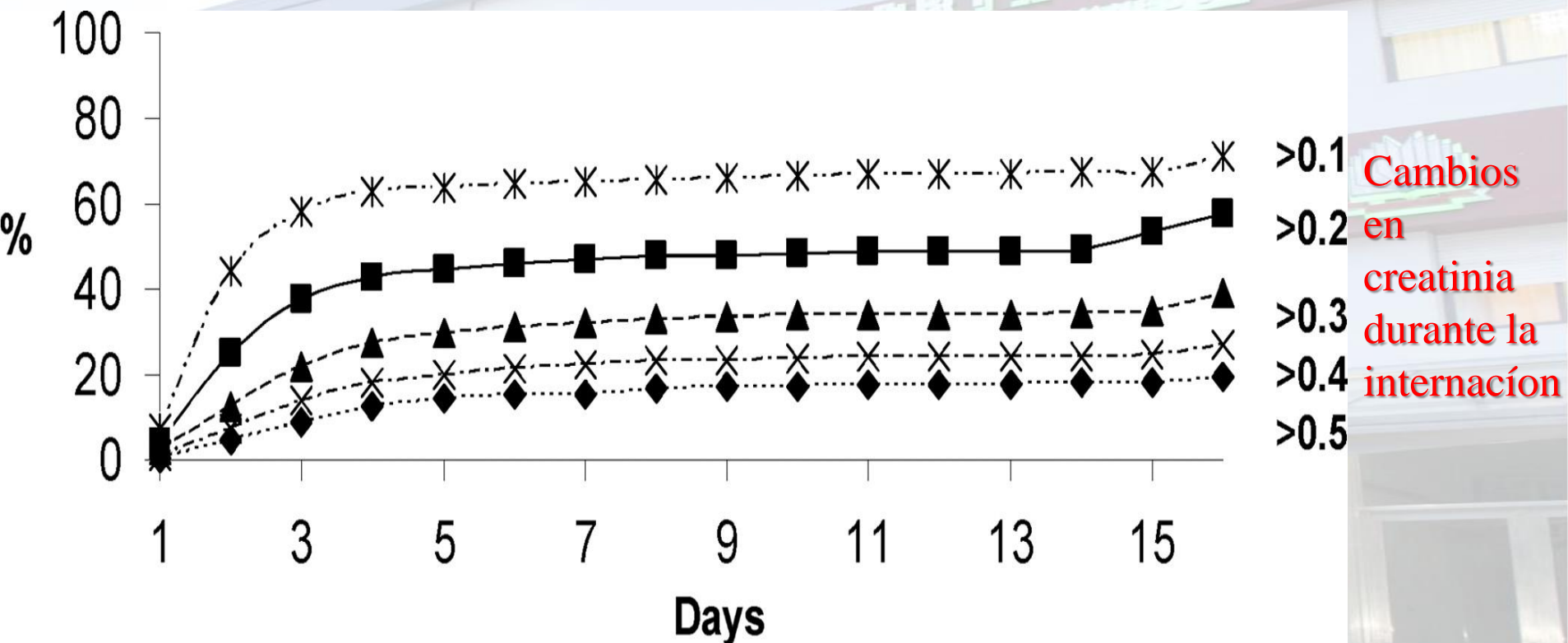
## Cumulative Patient Episodes Enrolled



First enrollment 10-1-01

¿Mejoramos la  
creatinina de nuestros  
pacientes durante la  
internación?

The frequency and time course of developing an increase in creatinine in patients hospitalized with HF. The percent of patients with an increase (by that time in the hospitalization) in creatinine of at least the value indicated is shown.



Jeremy S. Bock, and Stephen S. Gottlieb *Circulation*.  
2010;121:2592-2600

# Factores de riesgo y manifestaciones clínicas



## Acute cardiac dysfunction (types 1, 3)

### Acute heart failure

- Chest discomfort
- S<sub>3</sub> or S<sub>4</sub> heart sounds
- New or changed murmur
- Tachycardia
- Hypertension
- Elevated jugular venous pressure
- Cough
- Fatigue
- Tachypnea
- Rapidly worsening dyspnea
- Pulmonary edema (with crackles)

### Acute MI

- Physical findings vary tremendously depending on the location and severity of the infarct
- Chest discomfort—pressure, dullness, aching, squeezing
- Pain radiating to left arm or neck
- New or changed murmur
- Palpitations
- Diaphoresis
- Dyspnea
- Pallor
- Agitation or restlessness
- Nausea
- Sense of impending doom

### Dysrhythmia

- Irregular heart rate
- Palpitations
- Syncope
- Presyncope
- Dizziness
- Fatigue
- Patient may be asymptomatic

## Chronic cardiac dysfunction (types 2, 4)

### Chronic heart failure

- Shortness of breath—exertional progressing to dyspnea at rest
- Orthopnea
- Paroxysmal nocturnal dyspnea
- Chronic nonproductive cough
- Fatigue
- Fluid retention, edema
- Cardiac enlargement, crackles, gallop rhythm, and pulmonary venous congestion in left ventricular dysfunction
- Elevated venous pressure, hepatomegaly, and dependent edema in right ventricular dysfunction

## AKI (types 1, 3)

### Prerenal AKI

- Tachycardia
- Orthostatic BP changes
- Dry mucous membranes
- Decreased skin turgor
- Thirst
- Orthostatic light-headedness
- Decreasing urine output

### Intrinsic AKI

- Maculopapular rash
- Costovertebral angle tenderness
- Hematuria
- Hypertension
- Edema
- Flank pain
- Darkening of urine
- Edema
- Fever
- Malaise

## Postrenal AKI

- Bladder distension
- Prostatic hypertrophy
- Costovertebral angle tenderness
- Hematuria
- Anuria or alternating oliguria and polyuria
- Flank or suprapubic pain

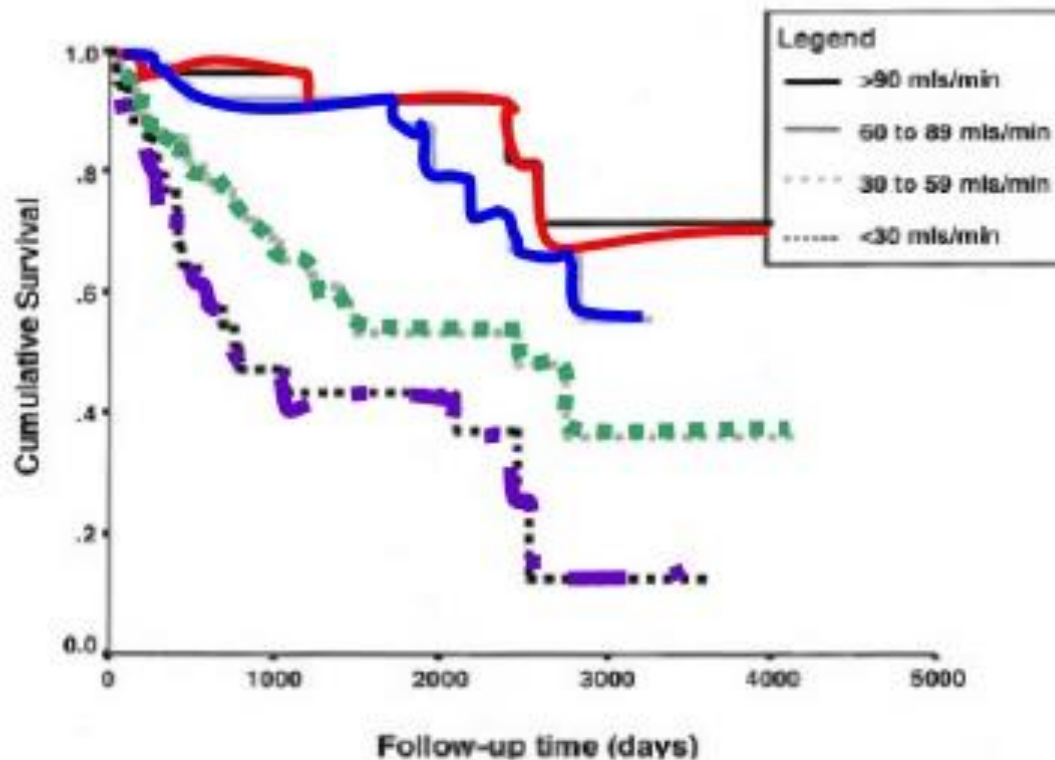
## CKD (types 2, 4)

- Cardiomegaly
- Jugular venous distension
- Pericardial friction rub
- Hypertension
- Crackles
- Sallow appearance
- Easy bruising
- Edema
- Mental status changes
- Myoclonus and asterixis
- Fatigue
- Weakness
- Malaise
- Anorexia
- Nausea, vomiting
- Menstrual irregularities
- Restless legs
- Paresthesias
- Irritability
- Difficulty concentrating

## Systemic infection (type 5)

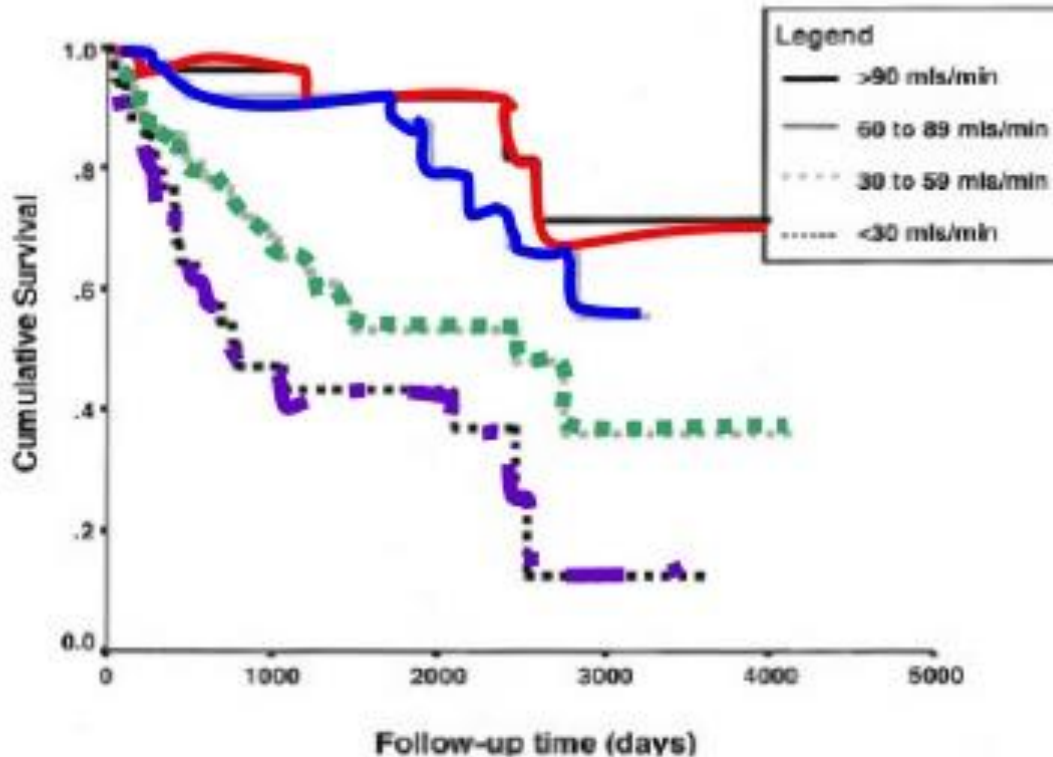
- Hyperthermia
- Hypothermia
- Fever, chills
- Tachycardia
- Wide pulse pressure
- Tachypnea
- Rash
- Mental status changes
- Confusion
- Dizziness

# VALOR PRONOSTICO



38 % pacientes admitidos en urgencias tiene disfuncion renal concomitante ya evidenciada en los niveles sericos de creatinina

Survival stratified by baseline creatinine clearance. Log-rank statistic=27.98 ( $P<0.0001$ ).



La creatinina de ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada es un poderoso marcador pronóstico

Survival stratified by baseline creatinine clearance. Log-rank statistic=27.98 ( $P<0.0001$ ).



Elevated serum creatinine on admission and  
worsening creatinine during hospitalization  
predict

**Prolonged hospitalization**

**Rehospitalization**

**and Death**

*Circulation. 2000; 102: 203–210*

# Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review

Individuals with primary renal disease are more likely to eventually die of cardiovascular causes than renal failure itself

# Empeoramiento de la función renal en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda descompensada: incidencia, predictores y valor pronóstico

Rev Esp Cardiol. 2010;63(03):294-302 - Vol. 63 Núm.

La insuficiencia renal se asocia con

Mayor tiempo de hospitalización

Mayor frecuencia de muerte o reingresos por insuficiencia

. Existen predictores clínicos y de laboratorio que permiten identificar, al momento del ingreso hospitalario, a la población con mayor riesgo de EFR

## TABLA 5. Predictores de empeoramiento de la función renal. Análisis multivariable



	OR (IC del 95%)	p
Mayor de 80 años	2,72 (1,86-3,42)	< 0,001
Sexo masculino	1,09 (0,85-1,22)	0,84
Etiología isquémica	1,24 (0,31-4,35)	0,52
TFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2,05 (1,53-2,27)	0,01
PAS < 90 mmHg	1,61 (1,17-3,22)	0,04
CF > II	2,43 (0,53-2,6)	0,16
IECA/ARA-II	1,82 (0,37-3,84)	0,08
Antialdosterónicos	1,66 (0,32-6,78)	0,7
Furosemida intravenosa > 520 mg*	1,57 (0,63-4,38)	0,25
Inotrópicos intravenosos	2,11 (0,45-3,69)	0,9

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CF: clase funcional de la New York Heart Association; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica al ingreso; TFG: tasa de filtrado glomerular.

\*Mediana de la dosis total durante la hospitalización.

# FISIOPATOLOGÍA

# HIPOTESIS CLASICA DE LA HIPOPERFUSION RENAL POR CAIDA DEL VM CARDIACO

# POORLY FUNCTIONING HEART

**Systolic dysfunction  
(poor cardiac output)**

**Diastolic dysfunction  
(fluid overload)**

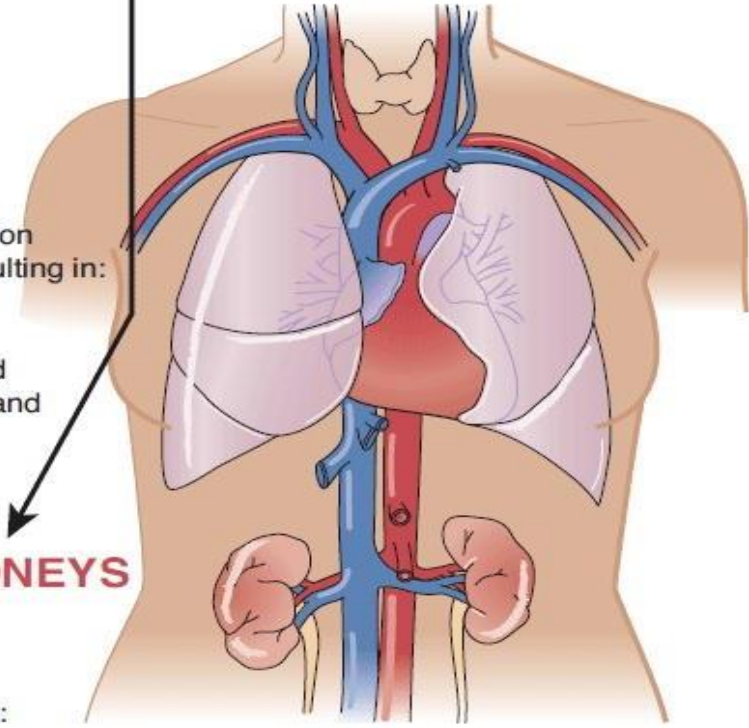
Renal hypoperfusion occurs

Increased central venous pressure resulting in:  
 • renal vascular congestion with poor renal perfusion

Activation of the RAAS

Increased blood volume and vasoconstriction  
 Activates sympathetic nervous system resulting in:

- venous congestion
- vasoconstriction
- hypertrophy, apoptosis, and fibrosis of cardiomyocytes and renal tubular cells



## POORLY FUNCTIONING KIDNEYS

Electrolyte abnormalities resulting in:

- impaired renal potassium excretion (hyperkalemia) → **ventricular tachycardia**
- reduced calcium absorption in GI tract (hypocalcemia) → **fatal dysrhythmia**
- kidneys not producing erythropoietin needed for red blood cell production resulting in anemia and increasing cardiac workload → **heart failure**

## POORLY FUNCTIONING HEART

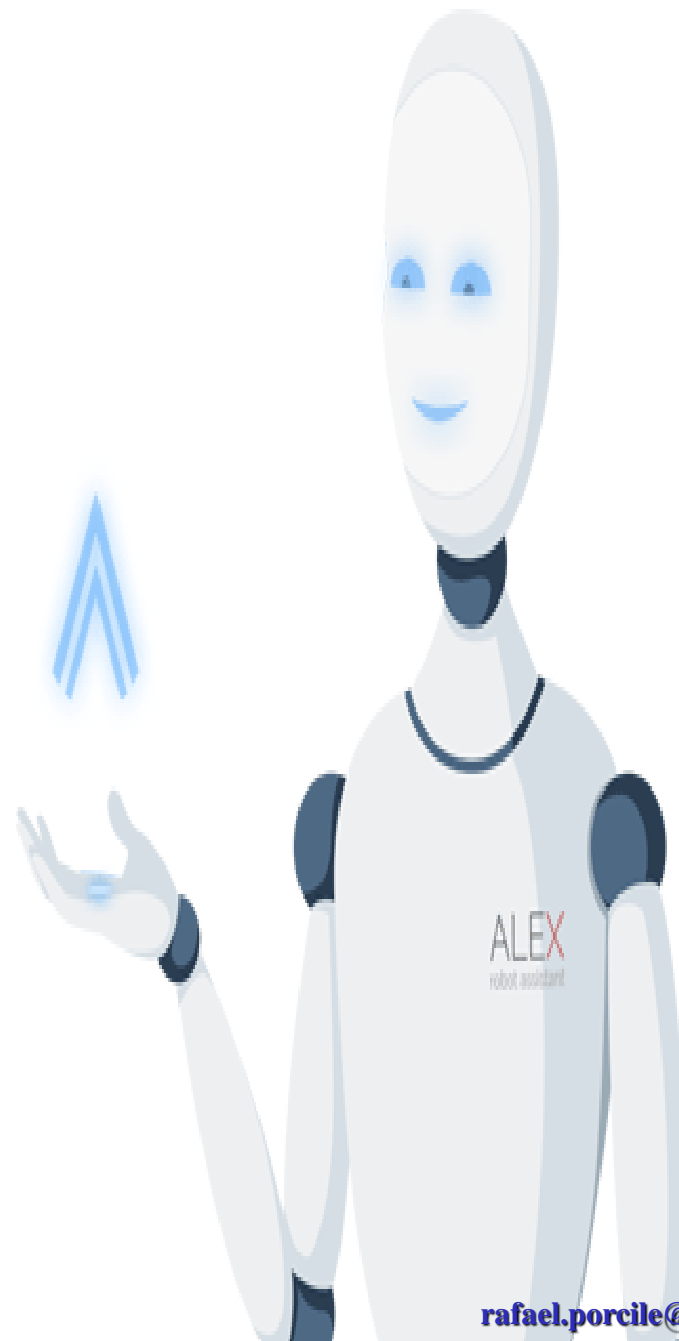
¿Hay evidencias  
de esto?



# ESCAPE

is an abbreviation for

Evaluation Study of  
Congestive Heart Failure and  
Pulmonary Artery  
Catheterization Effectiveness



# Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness

**No correlation between baseline renal function and cardiac index.**

**Furthermore, improvement in cardiac index did not result in improved renal function, prevention of death, or prevention of rehospitalization.**

*Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure.*

Improved cardiac index or decreased pulmonary capillary wedge pressure during pulmonary artery catheter–guided therapy failed to predict improvement in renal function.

¿ Y ENTONCES...?

**Es mas complejo!!!**

¿ CUAL ES EL FACTOR QUE DEFINE  
PERFUSIÓN RENAL?

Por que no alcanza  
con la hipótesis del  
volumen minuto

# Jean Léonard Marie Poiseuille



En 1838 demostró experimentalmente y formuló subsiguientemente en 1840 y 1846 el modelo matemático más conocido atribuido a él.

La ley de Poiseuille, que posteriormente llevaría el nombre de otro científico (Gotthilf Heinrich Ludwig Hagen) que paralelamente a él, también enunció la misma ecuación.

$\Delta P$  es la caída de presión

$L$  es la longitud del tubo

$\mu$  es la viscosidad dinámica

$Q$  es la tasa volumétrica de flujo

$r$  es el radio

$\pi$  es pi

$$\Delta P = \frac{8\mu L Q}{\pi r^4}$$

$$\Delta P = \frac{8\mu LQ}{\pi r^4}$$

Q es solo

un factor mas



# Dicho de otra manera

El flujo de sangre hacia los órganos depende del gradiente de presiones

En la insuficiencia cardíaca hay elevaciones de las presiones venosas ( también de las venas renales ) con caída de los gradientes capilares

¿ Y ENTONCES...?

**Es mas complejo!!!**

¿ CUAL ES EL FACTOR QUE DEFINE  
PERFUSIÓN RENAL?

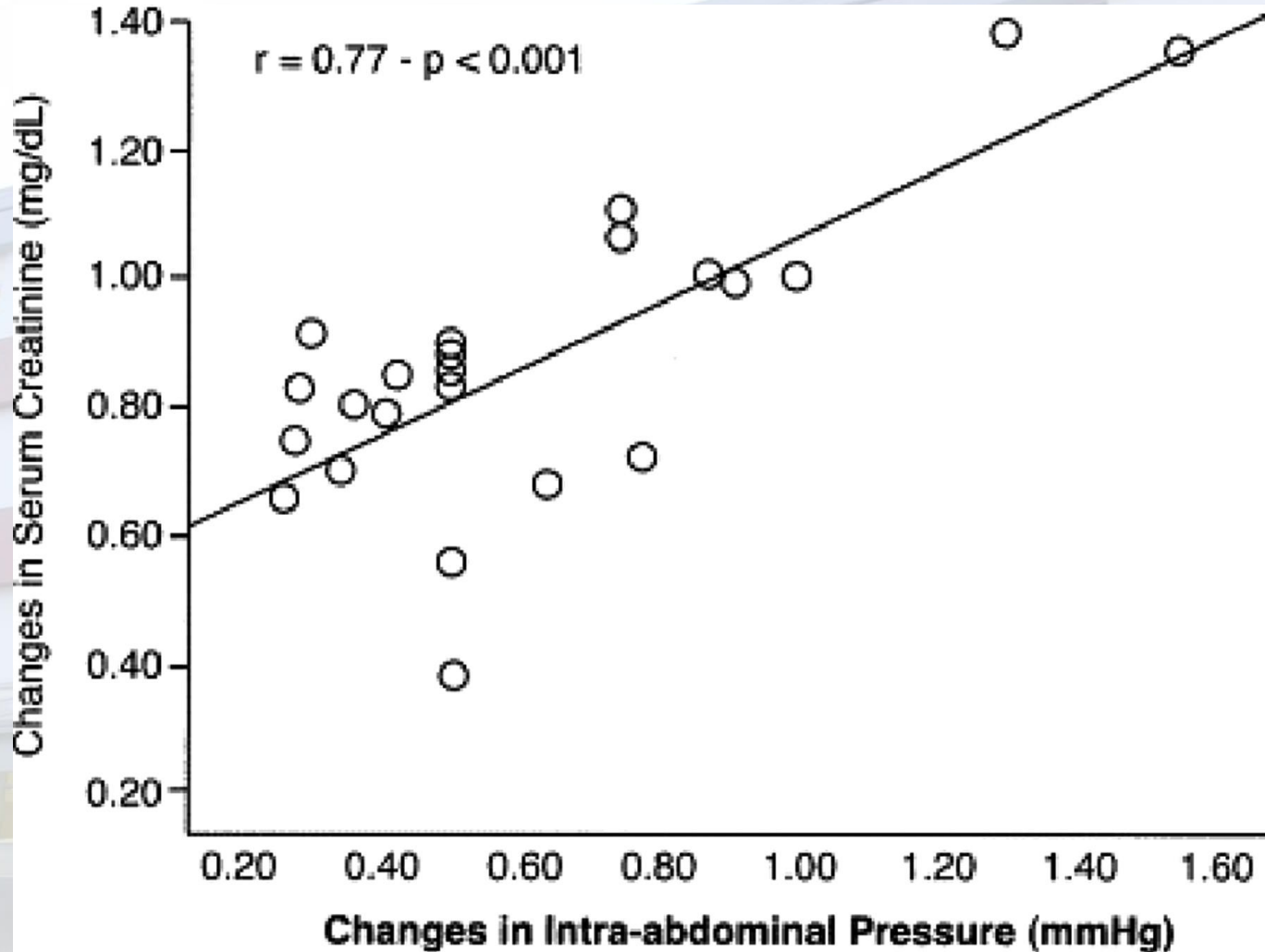
*Effect of increased renal venous pressure on renal function. Am J Physiol. 1949; 157: 1–13.*

Elevation of renal venous pressure from extrinsic compression of the veins has also been shown to compromise renal function.

*Bradley SE, Bradley GP. The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man. J Clin Invest. 1947; 26: 1010–1015.*

Abdominal compression to produce IAP of 20 mm Hg in normal individuals markedly reduced GFR and renal plasma flow

Figur The relationship between changes in IAP with diuresis and the change in serum creatinine.



Jeremy S. Bock, and Stephen S. Gottlieb *Circulation*.  
2010;121:2592-2600

# HIPOTESIS DE LA PRESION INTRA ABDOMINAL

Vía vesical debido a su fácil implantación y bajo costo.

La presión intraabdominal debe medirse al final de la espiración en posición

Asegurarse que la contracción de los músculos abdominales esté ausente

Después de la aplicación de un volumen máximo de 20 a 25 mL de solución salina



Fig. 1 Sonda de Foley, utilizada en la medición transvesical de la PIA...

**Presion intraabdominal elevada  $\geq 8$   
mm Hg**

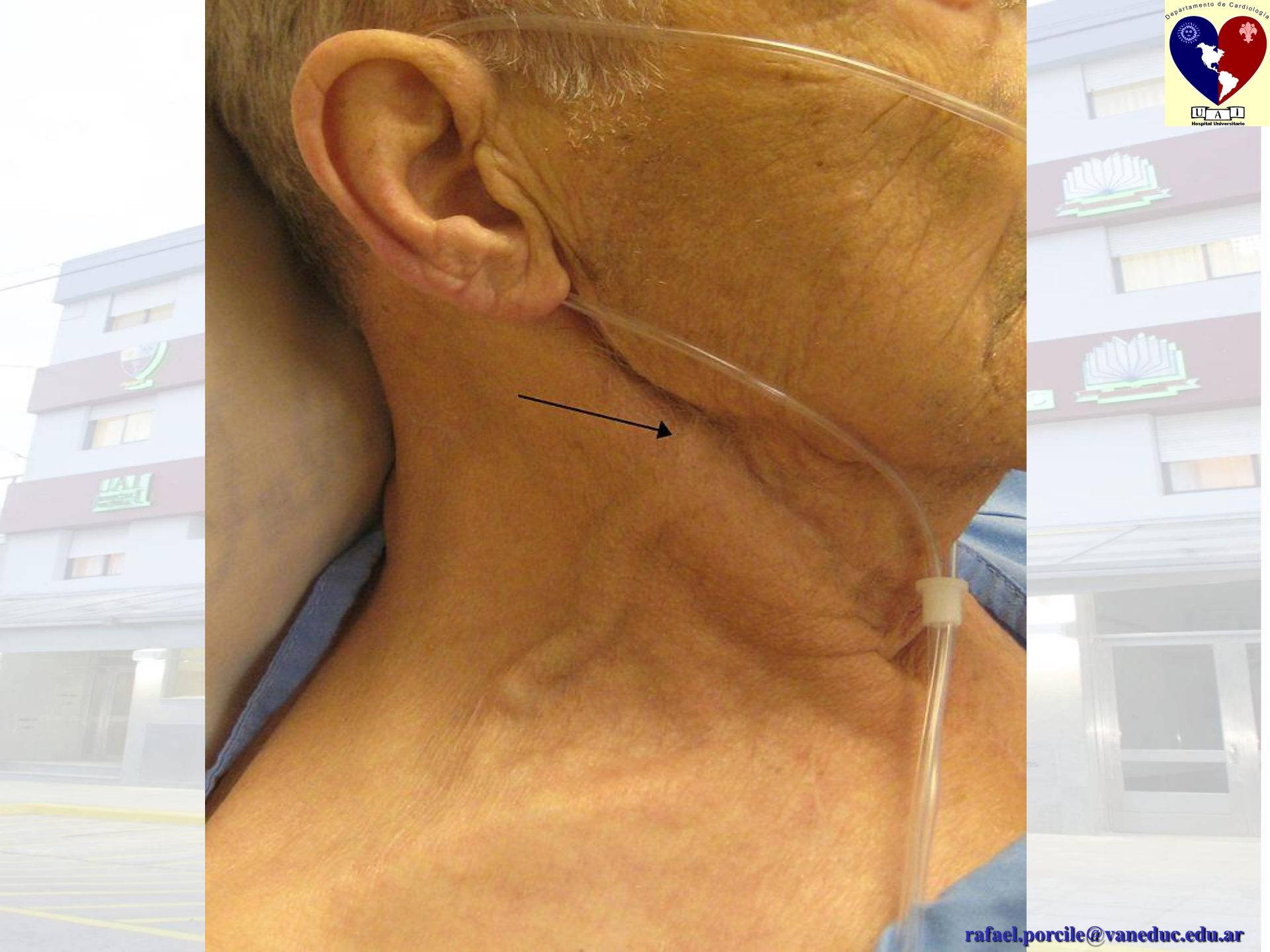
**Hipertension intraabdominal  
Severamente elevada  
 $\geq 12$  mm Hg**



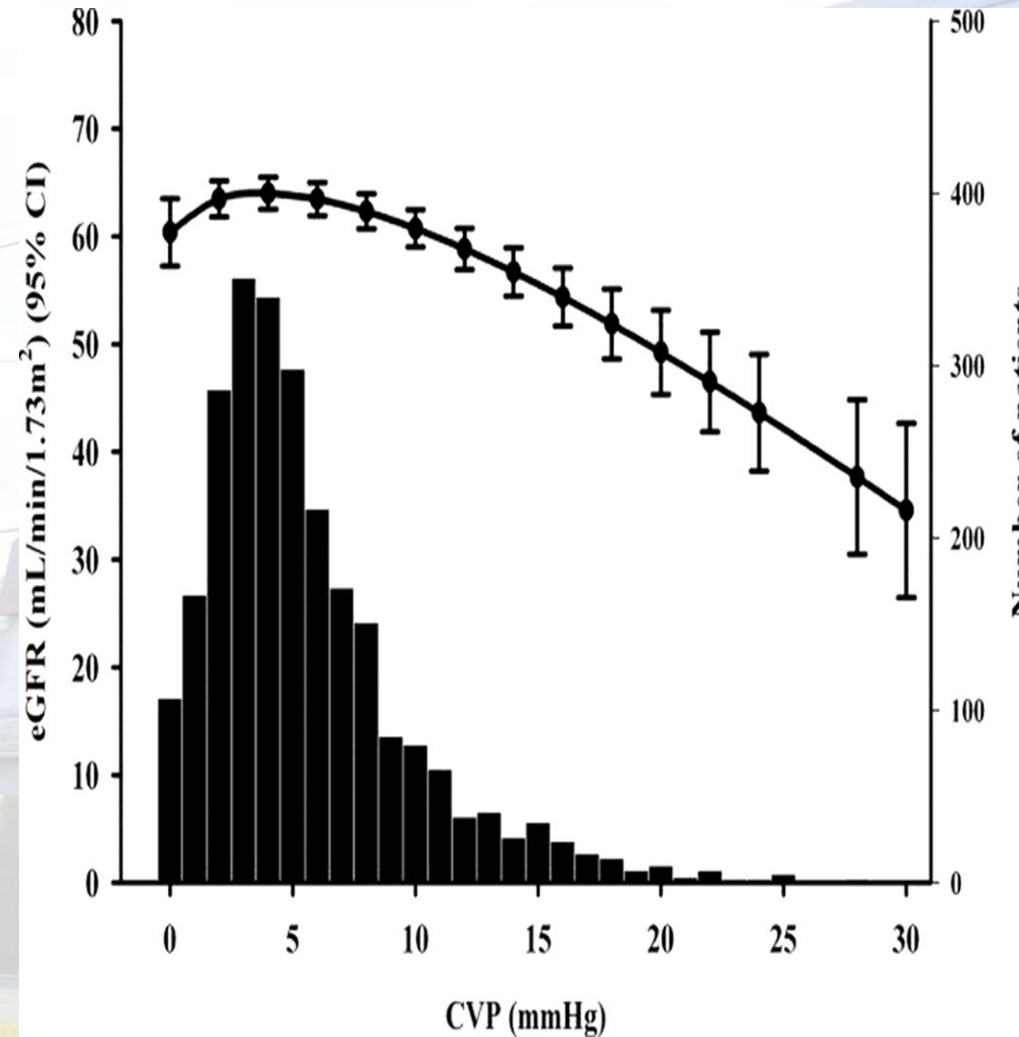
# ¿Es la presión venosa central?



Figure-2: Monitor showing similar CWP and LA pressure.



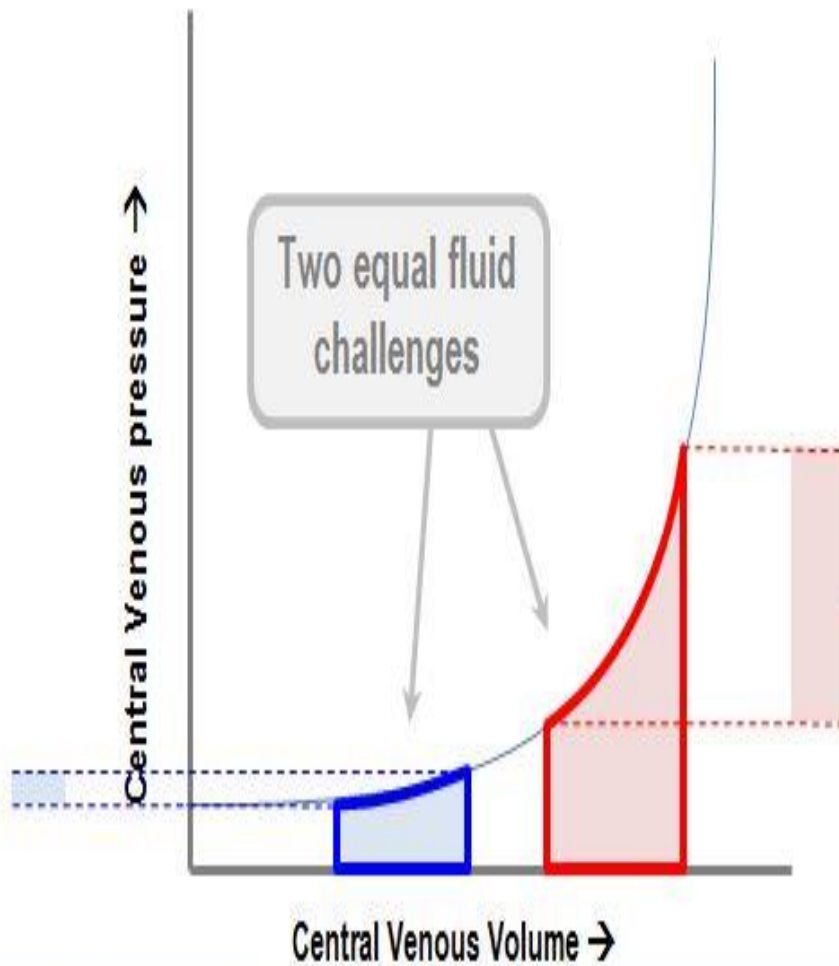
# A Mayor presión venosa central menor tasa de filtrado glomerular



A mayor iongurgitación  
menor tasa de filtrado  
glomerular

A mayor insuficiencia  
tricuspidea  
Menor tasa de filtrado  
glomerular

Jeremy S. Bock, and Stephen S. Gottlieb *Circulation*.  
2010;121:2592-2600



The first fluid challenge finds the patient volume depleted, and does not rehydrate them adequately. The CVP does not change very much.

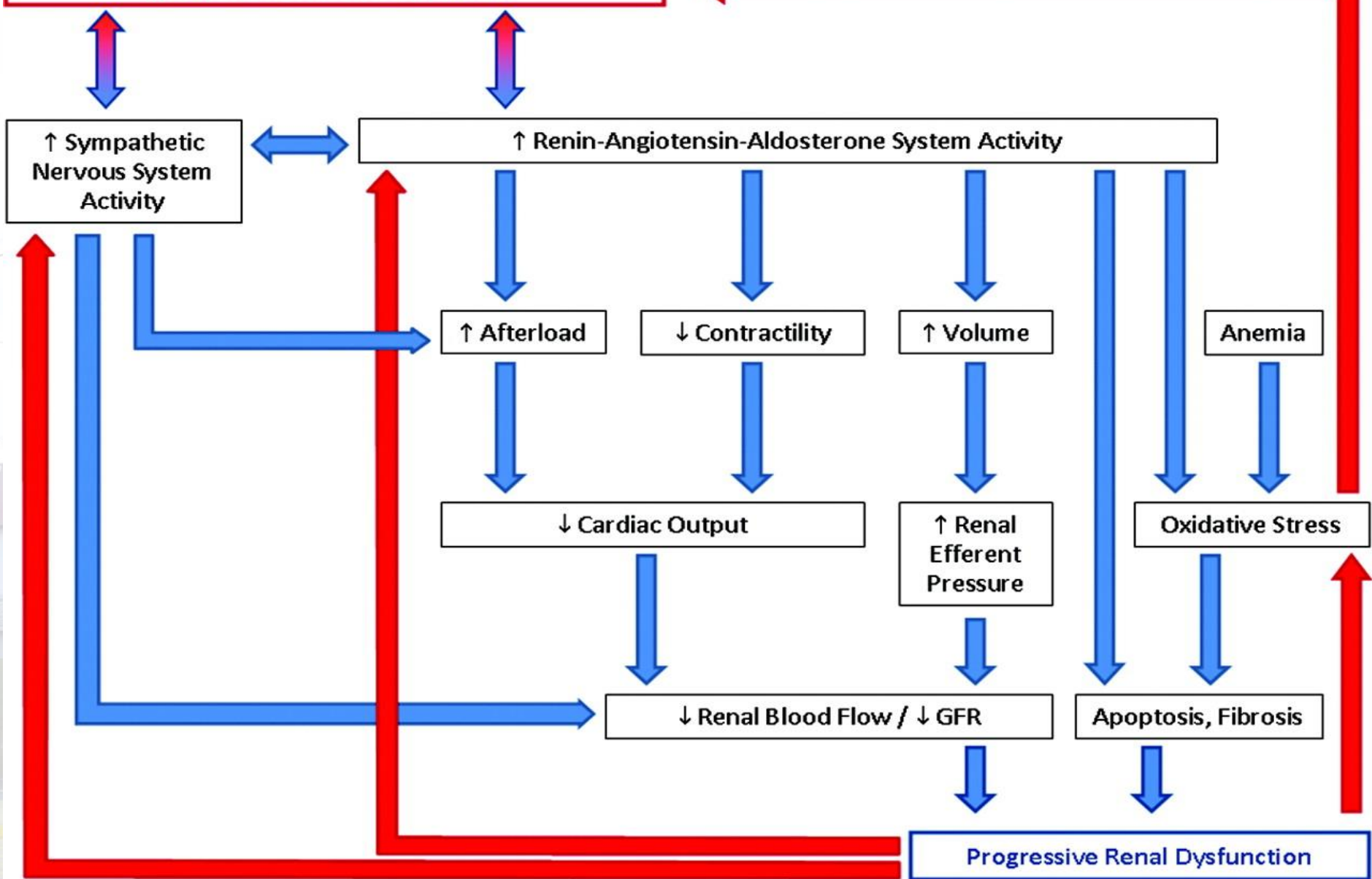
The second fluid challenge finds the patient well filled; the CVP rises dramatically because the central venous compartment is already well filled. The CVP changes significantly.

# OTROS FACTORES FISIOPATOLOGICOS

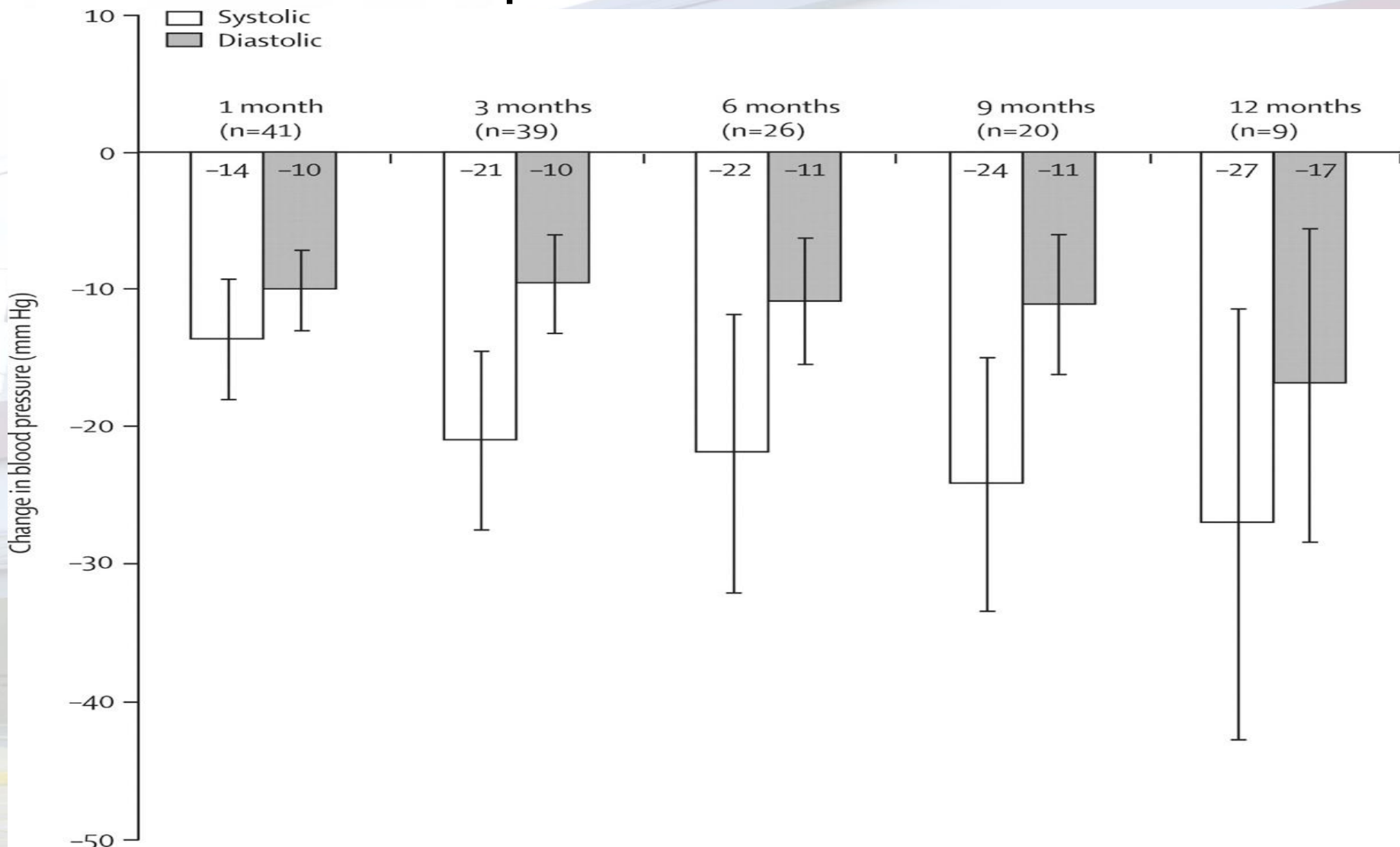
# **TONO SIMPÁTICO**

## **Reduce la tasa de filtrado glomerular**

# Progressive Cardiac Dysfunction



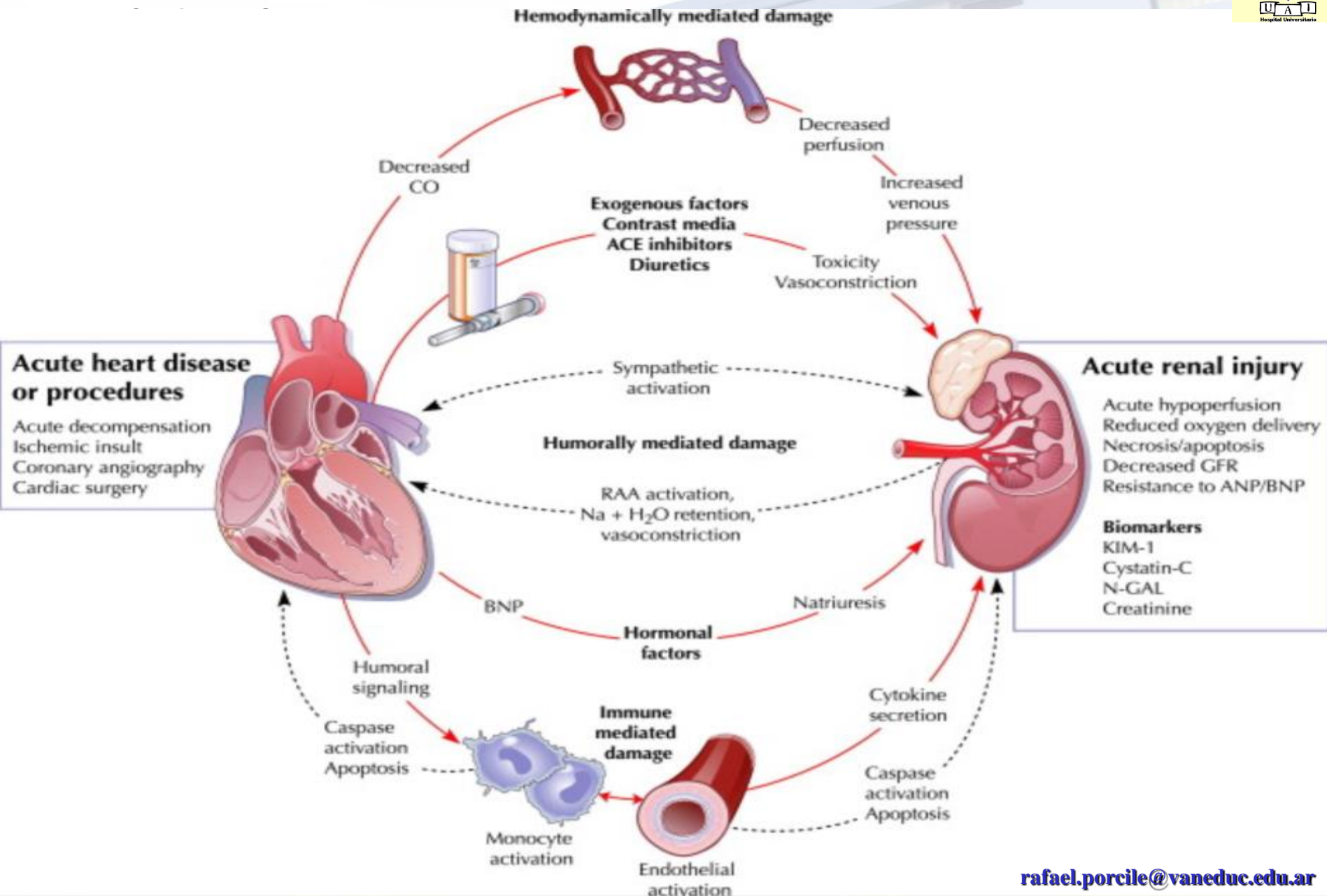
# Cambios en la presión arterial luego de la ablación simpática renal por radiofrecuencia .





Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>

Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>



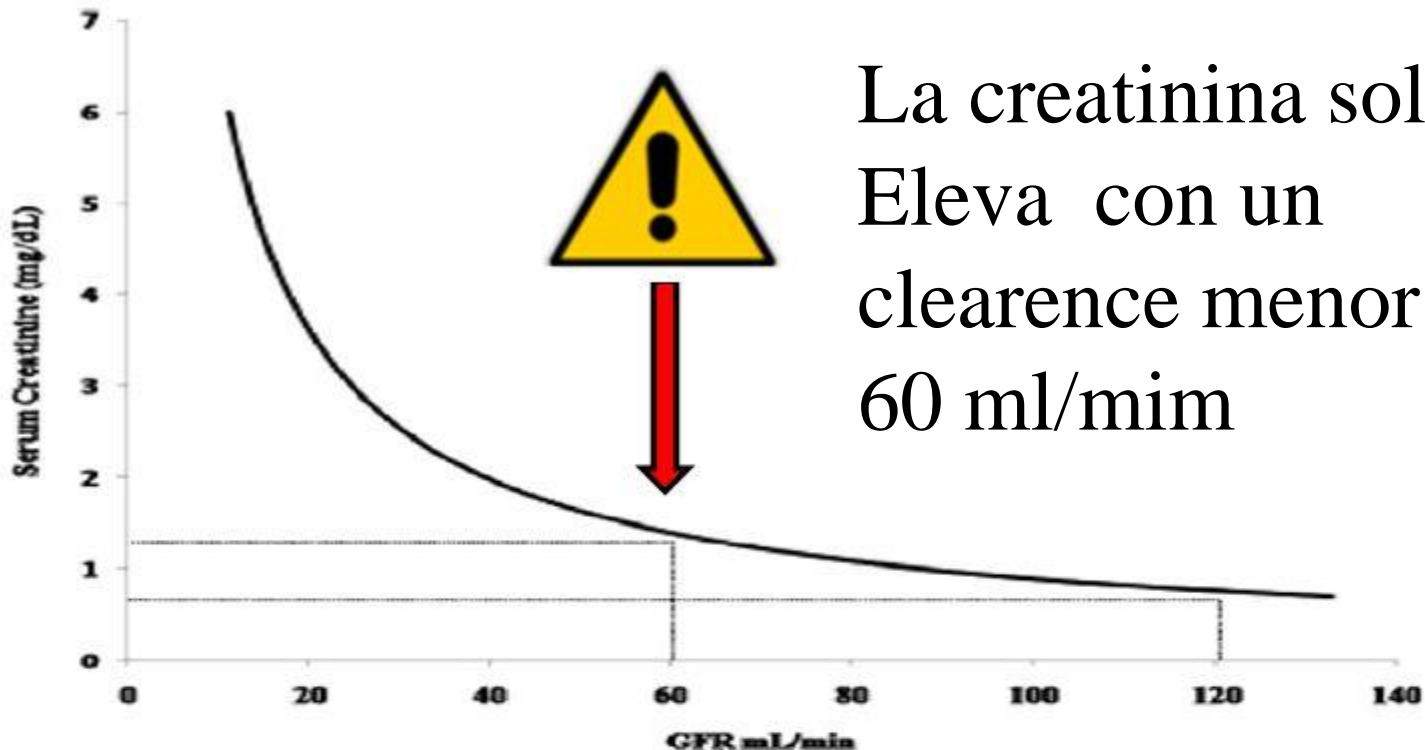
La Incidencia del síndrome cardio-renal tipo 1 en pacientes con insuficiencia cardiaca oscila entre un 27-45%

Los agentes nefrotóxicos más comúnmente relacionados con el desarrollo del síndrome cardio-renal tipo 1 son los **antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**, y los **contrastes radiológicos iodados**

# ¿Como advertir el daño renal?

La urea y creatinina se elevan cuando el daño renal ya se ha establecido.

Por tanto, son necesarios parámetros que de una **forma precoz** alerten sobre la existencia de una disfunción renal



La creatinina solo se Eleva con un clearance menor de 60 ml/min

Figure 1. Relationship between glomerular filtration rate (GFR) and serum creatinine (SCr). Large changes in GFR (e.g., 50% decrease from 120 mL/min to 60 mL/min) are reflected in only small changes in SCr (0.7 mg/dL to 1.2 mg/dL).

# Marcadores de DAÑO RENAL PRECOZ

Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7)

Inhibidor tisular de metaloproteinasas-2 (TIMP-2)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Biomarcadores en lesión renal: ¿De qué nos estamos perdiendo?



# Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

También conocido como lipocalina 2 ó siderocalina; proteína de los gránulos de los neutrófilos

Familia lipocalina, 8 cadenas forman un cáliz, puede transportar moléculas de BPM (sideróforos)

Polipéptido de 178 a.a., PM 25kDa

Nivel urinario mejor predictor que el sérico





# Estrategias en el síndrome Cardiorenal

## Tipo 1

# Que es el síndrome cardio renal

**Estado en el cual la terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca esta limitada por la insuficiencia renal**

NHLBI Working Group. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease. National Heart, Lung, and Blood Institute

Accessed October 10, **2009**

# Los diureticos



## Los diuréticos en el síndrome cardio renal no siempre son lo que aparentan



# Balance negativo contenido con diuréticos

La diuresis excesiva puede deteriorar aún más la función renal, por ello la tasa de eliminación de fluido por los diuréticos no debería exceder la tasa de movilización del fluido del espacio intersticial, que en pacientes con enfermedad renal crónica terminal se ha estimado en 12-15 ml/min

# Balance negativo mediante diuréticos

Debe ser moderado

El monitoreo del medio interno debe ser  
constante

El monitoreo de función renal debe ser  
constante



# INICIO TEMPRANO DE DIURÉTICOS

- ▣ **Análisis del ADHERE**
  - Tiempo de toma de BNP y tiempo de inicio de diuréticos
    - ▣ Ingreso a E.D – Inicio de Diuréticos IV
  
- ▣ **A mayor tiempo del inicio de diuréticos**
  - Mayor estancia en urgencias
  - Mayor mortalidad
    - ▣ c/hora OR 1.004
    - ▣ Efecto principalmente con niveles elevados BNP

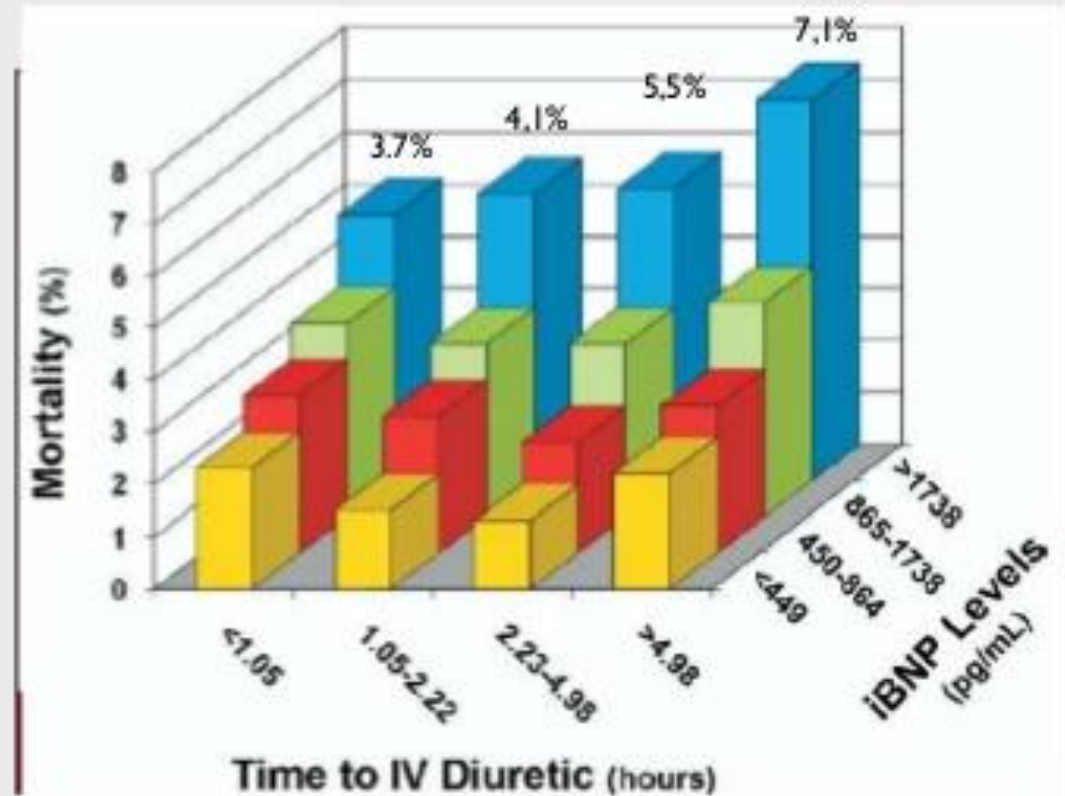


Figure 5

Hospital Mortality, Time to Treatment, and iBNP Level

**Los diuréticos de asa predisponen a los pacientes a alteraciones hidroelectrolíticas e hipovolemia que pueden conducir a activación neurohumoral y fracaso renal agudo<sup>o</sup>**



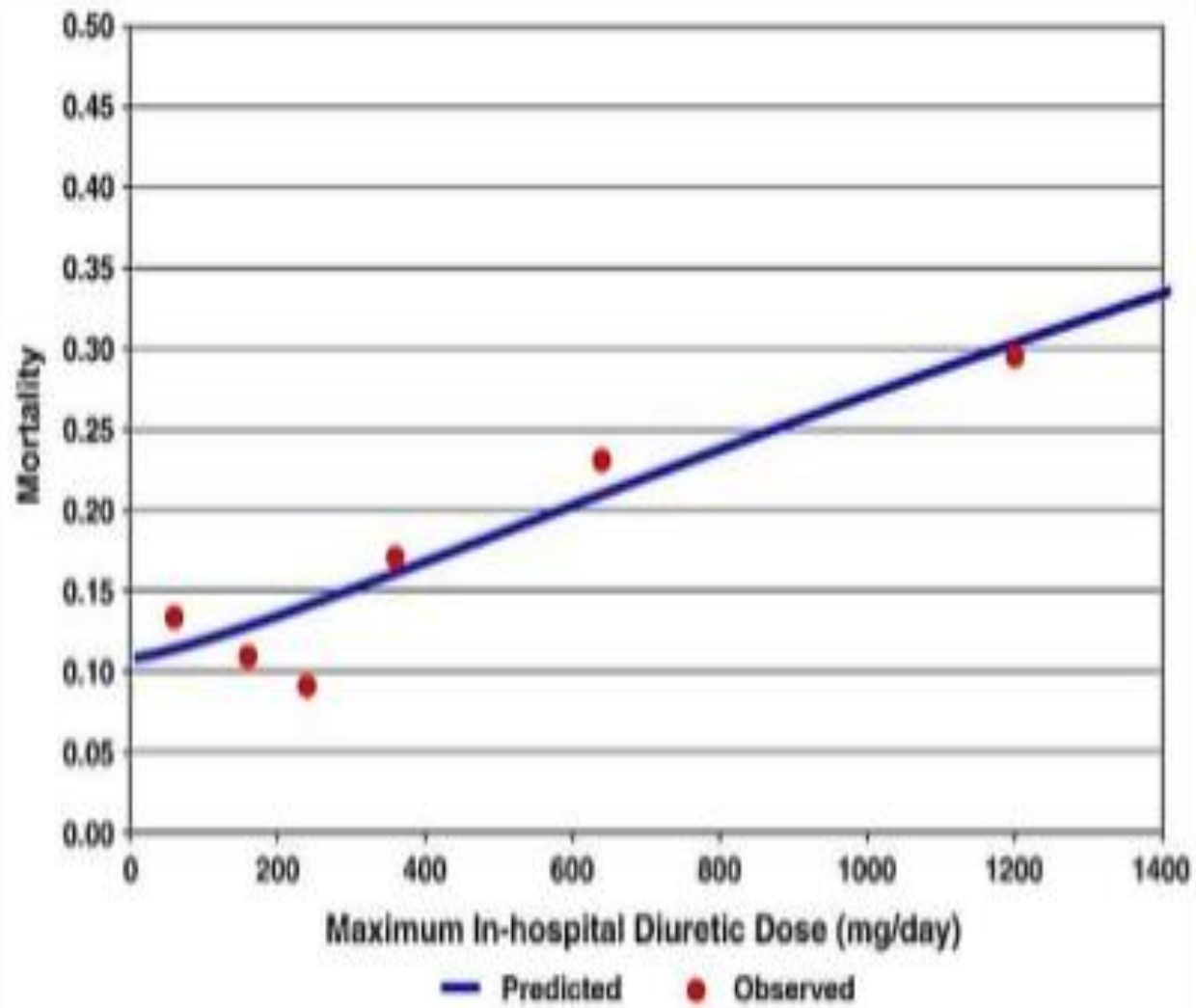


Fig. 2. Mortality as a function of maximum in-hospital diuretic dose.

Relation Between Dose of Loop Diuretics and Outcomes in a Heart Failure Population:  
Results of the ESCAPE Trial. European Journal of Heart Failure, 2007

## Table 3. Diuretic Resistance Treatment Approaches

- Increase dose or frequency of diuretic
  - Continuous infusion more effective than bolus dosing
- Change route of administration to IV
  - IV route may overcome absorption issues
- Add a second diuretic of a different class (i.e., thiazide)
  - Decreases sodium reabsorption in the distal convoluted tubule
- Add an inotropic agent (i.e., dopamine, dobutamine)
  - Increases cardiac output, presents more volume to the kidneys
- Discontinue interacting medications (i.e., NSAIDs)
- Restrict sodium and water
- Consider ultrafiltration if inadequate response to diuretic therapy persists

*NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*

*Source: Reference 3.*

## Qué pacientes?

SI  
CONGESTIÓN  
SISTÉMICA/PULMONAR  
TAS > 90mmHG

NO  
EDEMA PULMONAR  
FLASH o TAS < 90mmHg

## Cuánto?

BOLO =  
DOSIS TOTAL DIARIA  
(2.5 VECES DOSIS/D??)

NO RECIBÍA DIURÉTICOS  
= 20-40MG IV INICIAL

DOSIS DIARIA < 160MG

LA MENOR DOSIS PARA  
PRODUCIR DIURESIS Y  
MEJORA SINTOMÁTICA

## Cómo?

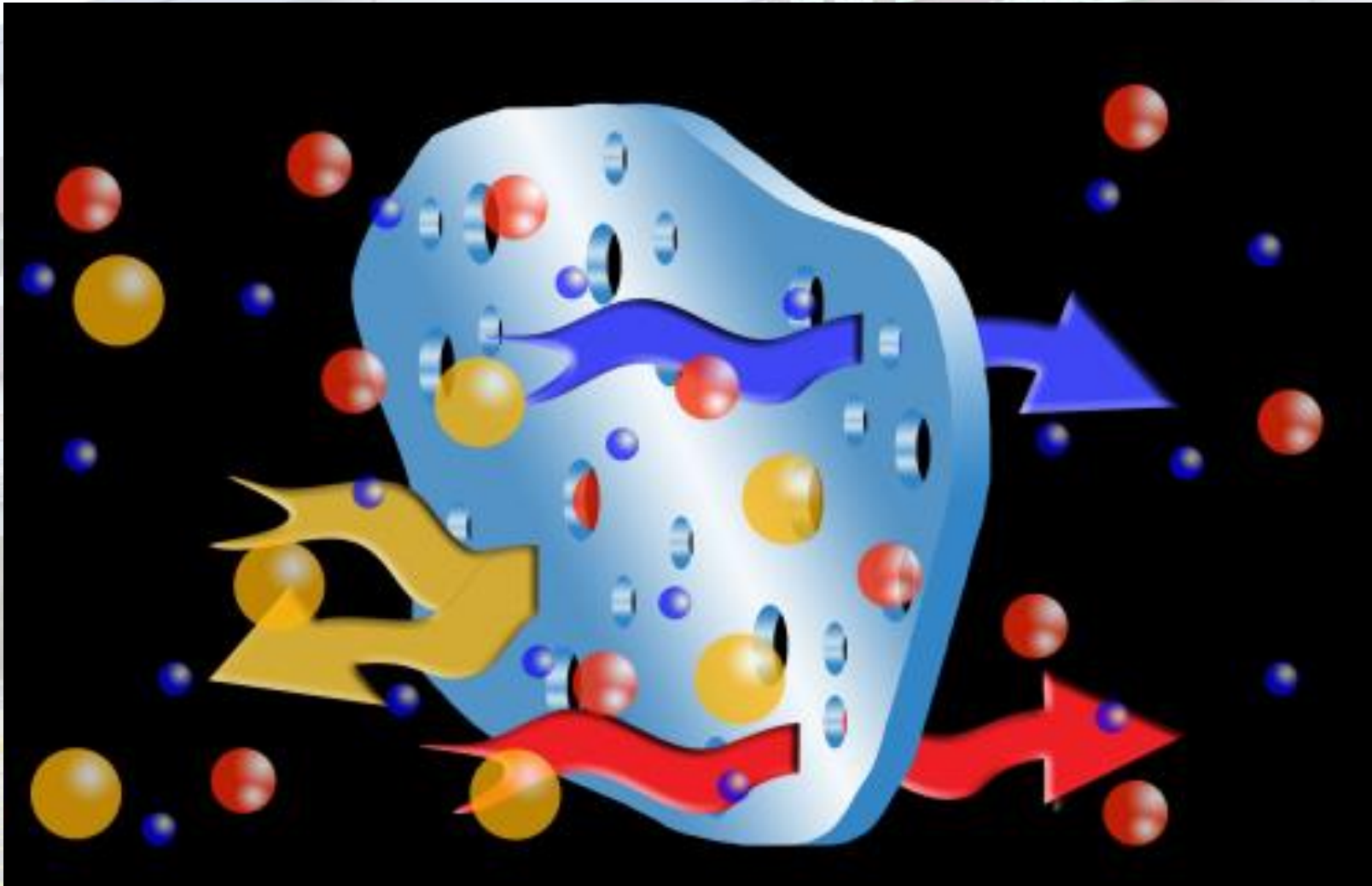
BOLOS = INFUSIÓN  
CONTINUA

## Cuándo?

LO MÁS PRONTO  
POSIBLE

< 1 HORA SE ASOCIA A  
MENOR MORTALIDAD

# Hemofiltración





# Hemofiltración continúa

*Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 675–683.*

Alternative to pharmacological diuresis in these scenarios and may offer greater ease and efficacy of volume and sodium reduction without further compromising renal function

# *Ultrafiltración*

Es un tratamiento seguro que permite una adecuada pérdida de volumen en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada

En pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en los que no se logre una suficiente eliminación de volumen con un tratamiento diurético adecuado y el empleo de agentes vasoactivos, aunque se necesitan más estudios para guiar a los clínicos en el uso de los diuréticos y la ultrafiltración

Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for heart failure--trials and tribulations. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 1816?1828

# NESIRITIDE

- ▣ Péptido idéntico a BNP humano (obtenido de E.Coli)
  - Vasodilatador Arterial y Venoso
    - Antagonista del Sistema RAA y Bloqueador Simpático
  - Renales
    - Natriuresis
  
- ▣ En pacientes con Disfunción sistólica del VI:
  - Disminución Presión llenado VI, dosis dependiente
  - Disminución Resistencia Vascular Pulmonar y Sistémica
  - Aumento Gasto Cardíaco

the  
heart.org™

ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure)



# Conclusion

- The use of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure neither increased nor decreased the incidence of death or rehospitalization for heart failure at 30 days.
- Self reported dyspnea at 6 and 24 hours was marginally improved when nesiritide was added to conventional therapy, but this finding did not meet prespecified criteria for statistical significance.
- Nesiritide thus cannot be recommended in the broad population of patients with acute decompensated heart failure represented by the study population in this trial.

# Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction: The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial

Table 2. Coprimary End Points: Effect of Low-Dose Dopamine vs Placebo or Low-Dose Nesiritide vs Placebo on Cumulative Urine Volume During 72 Hours and Change in Cystatin C Level From Baseline to 72 Hours

	Mean (95% CI)		Treatment Difference	P Value
	Placebo	Drug		
Dopamine strategy	Placebo (n = 119)	Dopamine (n = 122)		
Cumulative urine volume from randomization to 72 h, mL	8296 (7762 to 8830)	8524 (7917 to 9131)	229 (-714 to 1171)	.59
Change in cystatin C level from randomization to 72 h, mg/L	0.11 (0.06 to 0.16)	0.12 (0.06 to 0.18)	0.01 (-0.08 to 0.10)	.72
Nesiritide strategy	Placebo (n = 119)	Nesiritide (n = 119)		
Cumulative urine volume from randomization to 72 h, mL	8296 (7762 to 8830)	8574 (8014 to 9134)	279 (-618 to 1176)	.49
Change in cystatin C level from randomization to 72 h, mg/L	0.11 (0.06 to 0.16)	0.07 (0.01 to 0.13)	-0.04 (-0.13 to 0.05)	.36

*JAMA*. 2013;310(23):2533-2543.

doi:10.1001/jama.2013.282190.

# Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction: The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial

**Conclusion and Relevance** In participants with acute heart failure and renal dysfunction, neither low-dose dopamine nor low-dose nesiritide enhanced decongestion or improved renal function when added to diuretic therapy

*JAMA.* 2013;310(23):2533-2543.  
doi:10.1001/jama.2013.282190.

INOTROPICOS  
PARA LA FALLA  
RENAL CON  
BAJO GASTO

*Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure.*

*Crit Care Med. 2004; 32: 1125–1129*

Dopamine has occasionally been shown to improve renal function, it appears that this improvement might be

**secondary to increased cardiac output rather than a local effect**

INOTROPICOS  
PARA LA FALLA  
RENAL **SIN**  
BAJO GASTO

# OPTIME-CHF

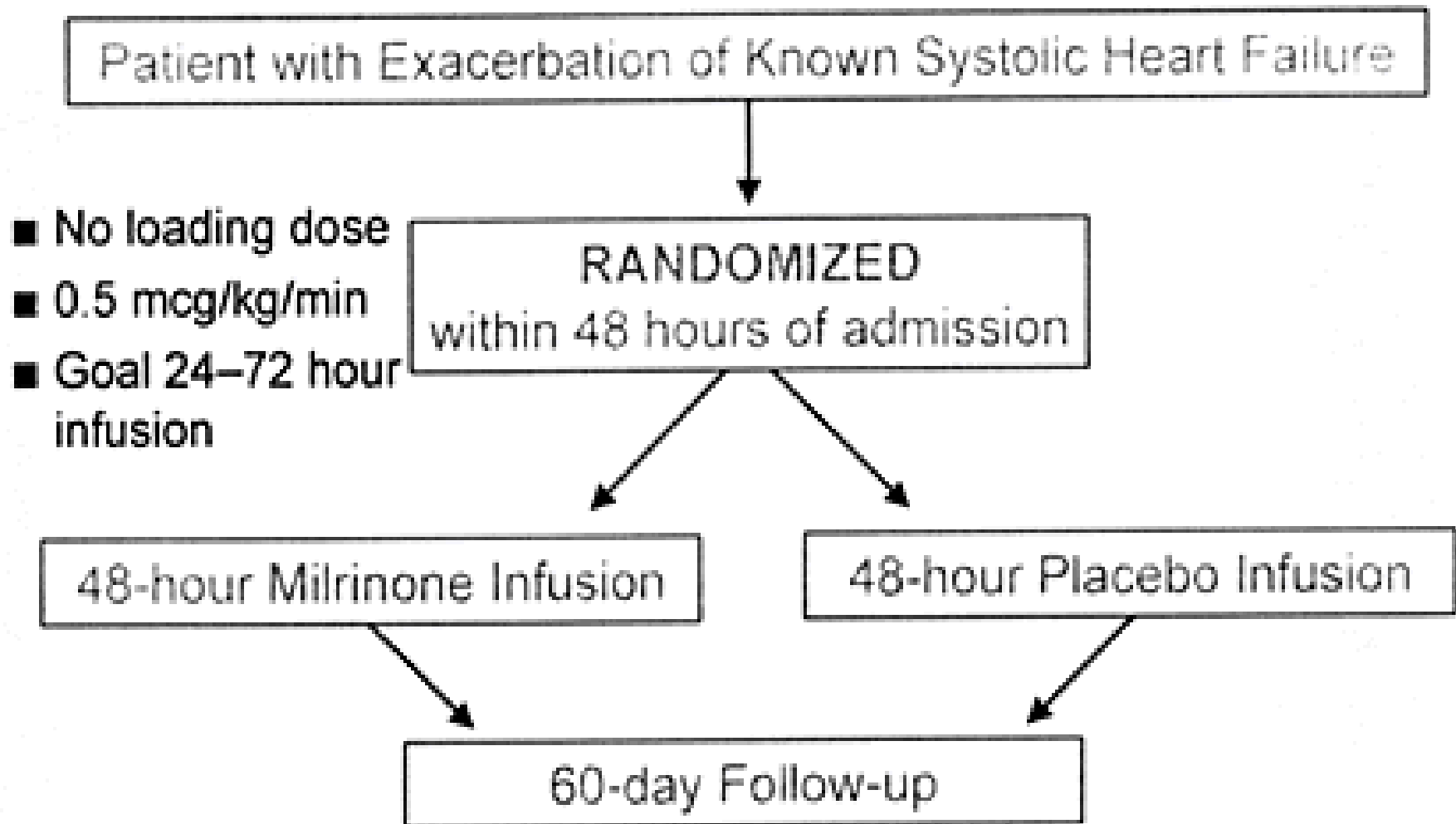
- Estudio OPTIME-CHF: pacientes con FE < 40% y hospitalizados por falla cardíaca descompensada SIN BAJO GASTO o HIPOPERFUSIÓN
- No beneficio en mortalidad y aumento de efectos adversos

**Table 6.** Adverse Events and Mortality\*

Adverse Event, No. (%)	Placebo (n = 472)	Milrinone (n = 477)	P Value
Treatment failure cause at 48 hours	43/466 (9.2)	97/470 (20.6)	<.001
Progression of heart failure	6.8	7.9	.54
Adverse event	2.1	12.6	<.001
Events during index hospitalization			
Myocardial infarction	2 (0.4)	7 (1.5)	.18
New atrial fibrillation or flutter	7 (1.5)	22 (4.6)	.004
Ventricular tachycardia or fibrillation†	7 (1.5)	16 (3.4)	.06
Sustained hypotension‡	15 (3.2)	51 (10.7)	<.001
Death	11 (2.3)	18 (3.8)	.19
Events within 60 days			
Myocardial infarction	5/448 (1.1)	10/462 (2.2)	.21
New atrial fibrillation or flutter	16/446 (3.6)	26/462 (5.6)	.14
Ventricular tachycardia or fibrillation	20/446 (4.5)	23/461 (5.0)	.72
Death	41/463 (8.9)	49/474 (10.3)	.41

# OPTIME CHF Design

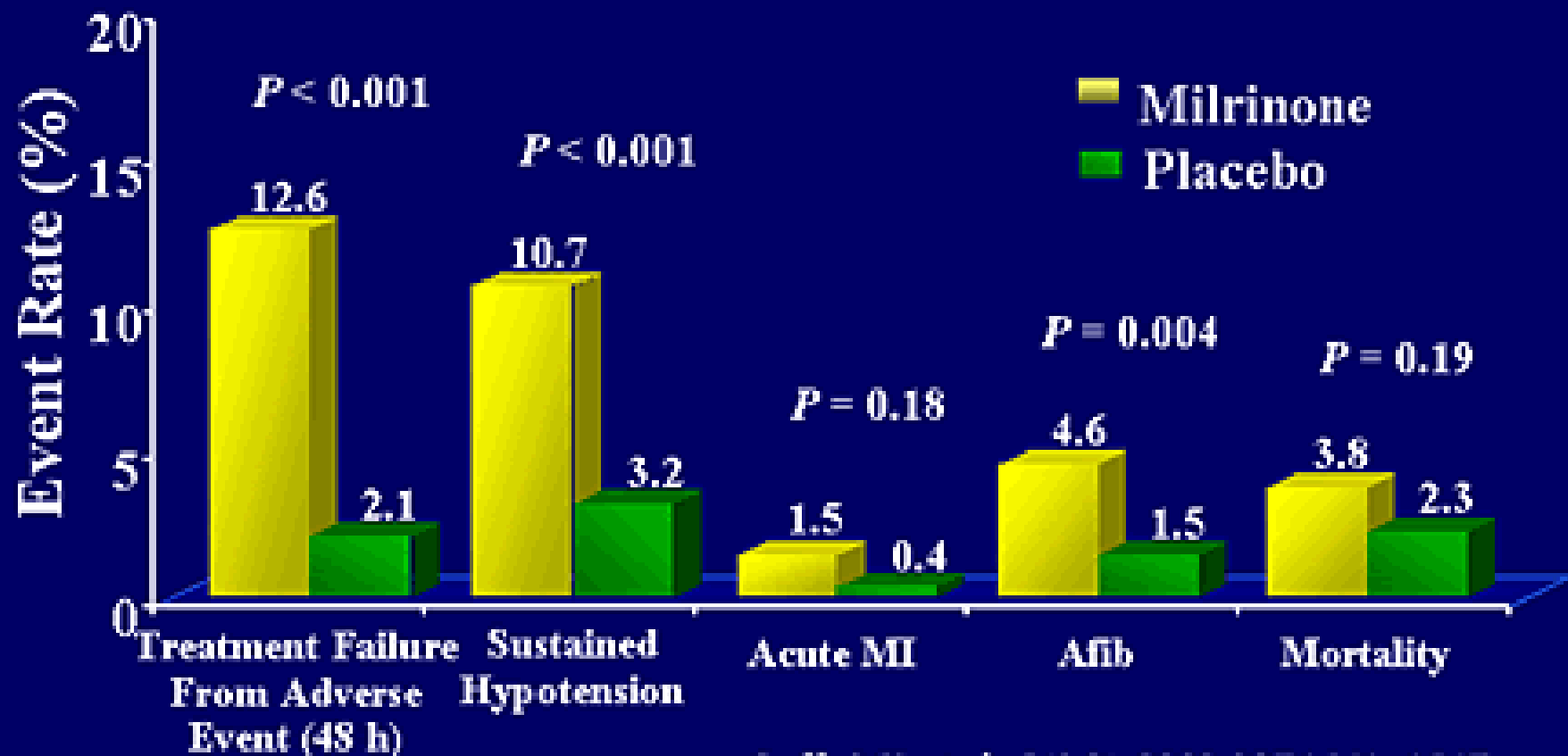
A prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of IV milrinone *in addition to best medical therapy*





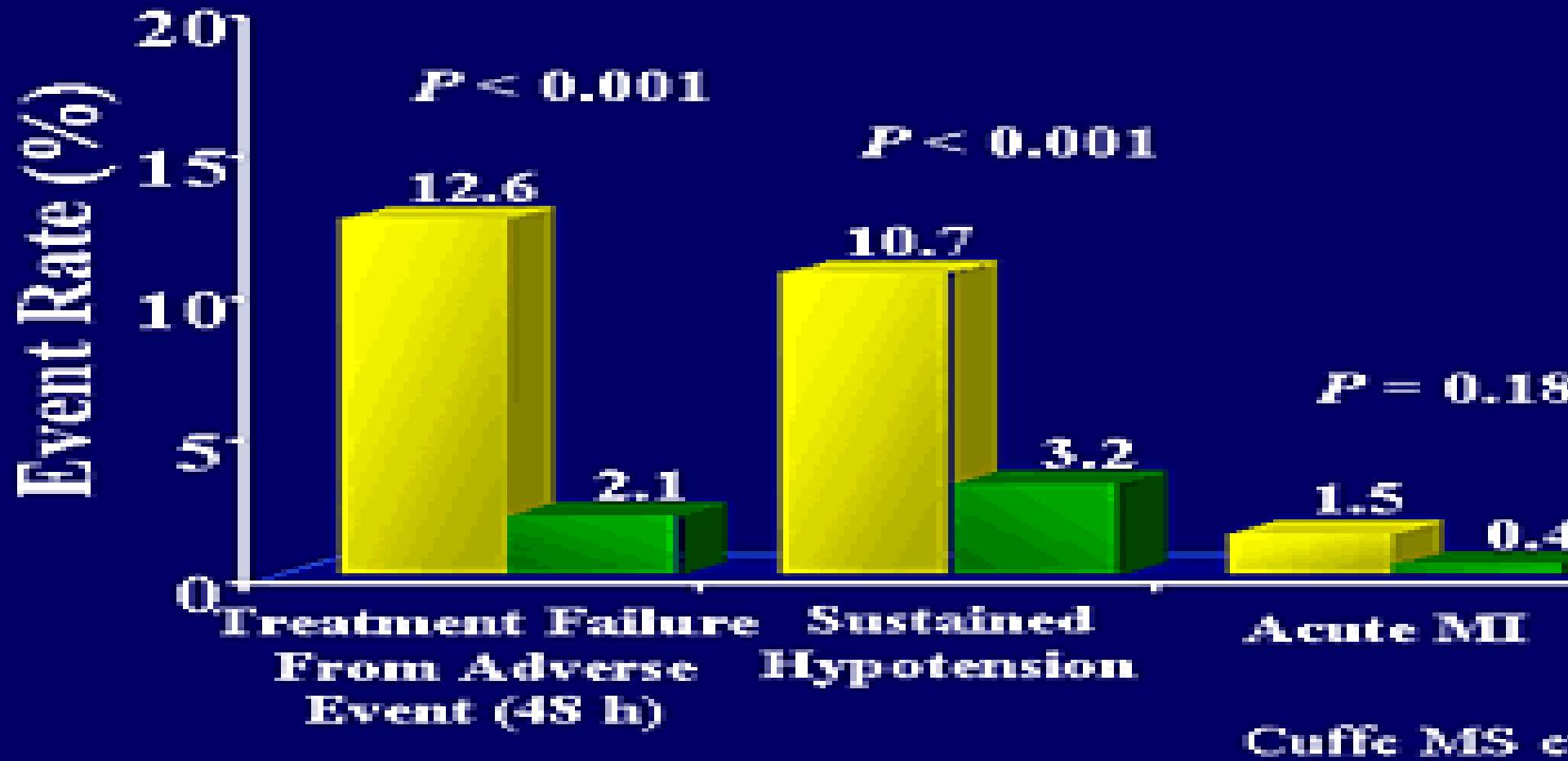
# IV Milrinone During Hospitalization for Decompensated Heart Failure - Not Low Output

## OPTIME-CHF: In-hospital Adverse Events



# Inotrópicos para incrementar diuresis

Mas eventos en pacientes con icc, e hipotensión



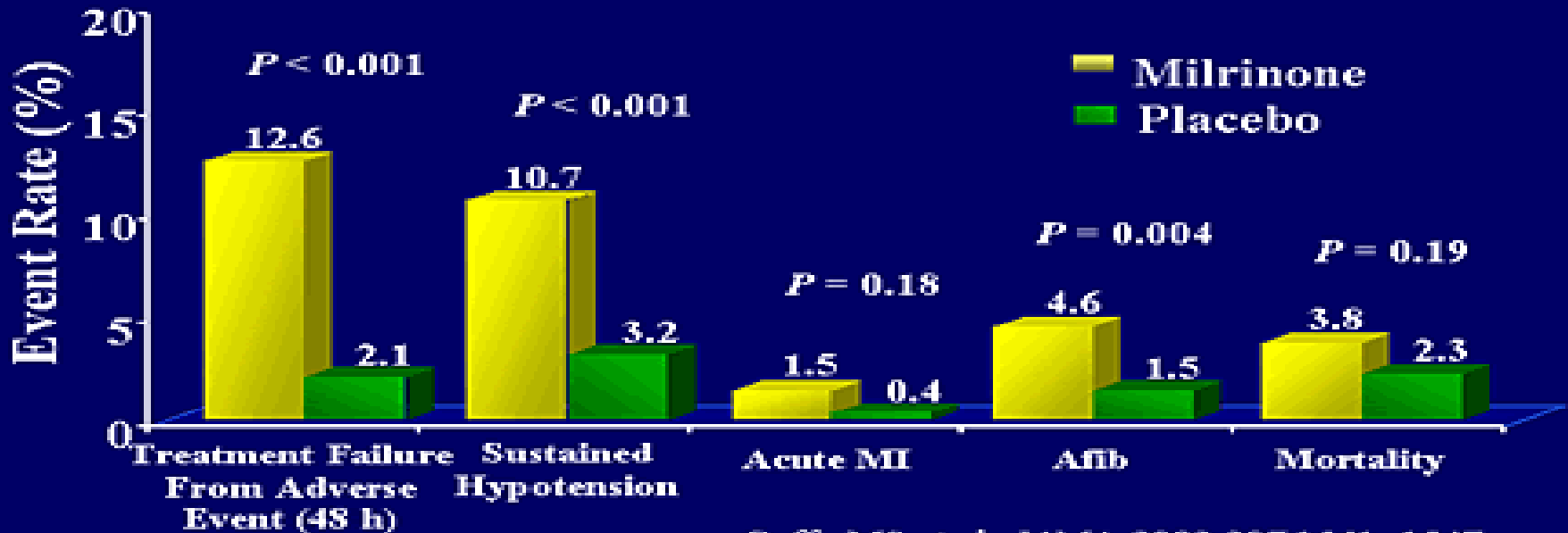
# Inotrópicos para incrementar diuresis

Mayor mortalidad sin sign est



# Inotroficos para el aumento de la perfusión renal

**EN TODOS LOS CASOS EL USO SISTEMATICO DE INOTROPICOS AUMENTO LA INCIDENCIA DE EVENTOS**

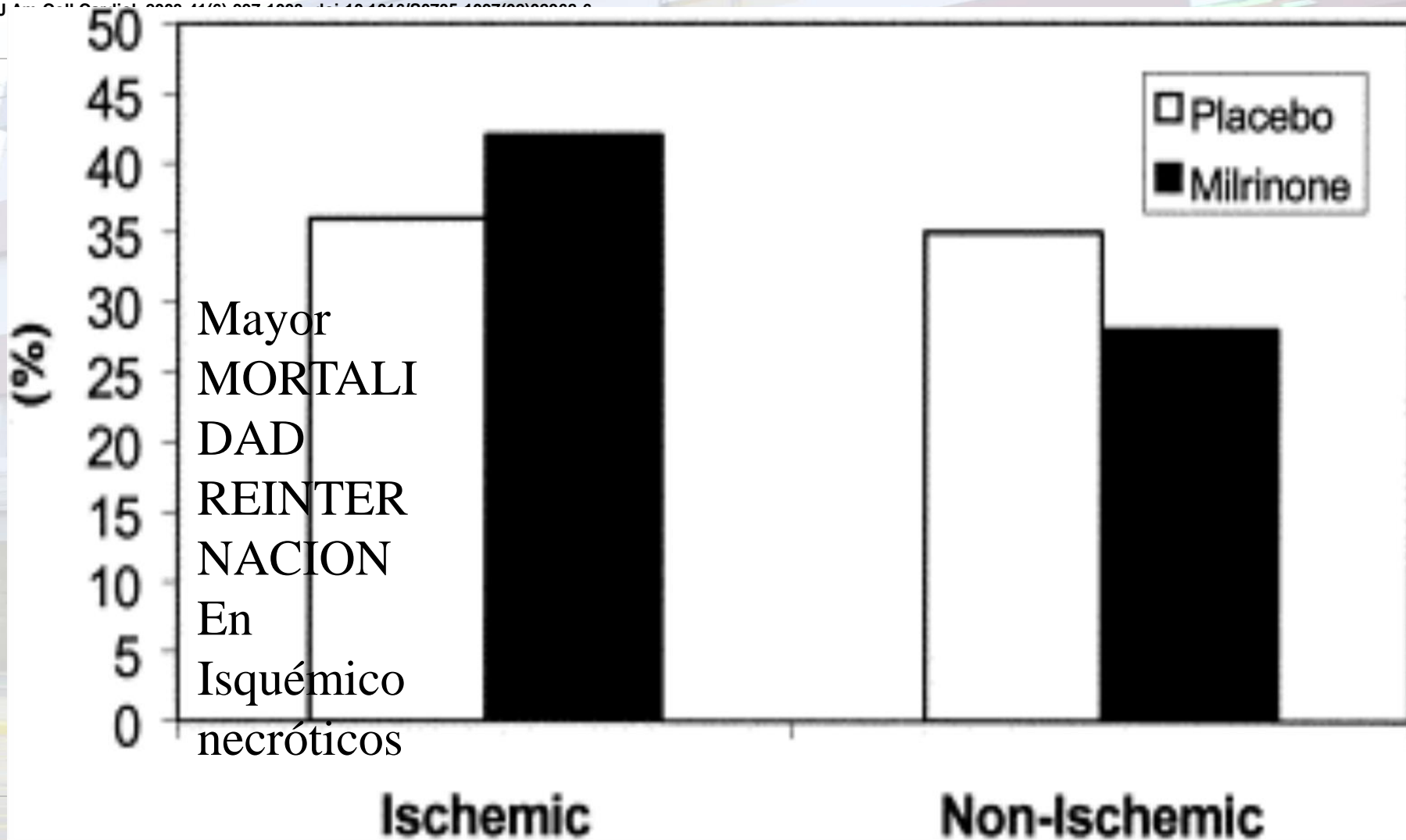


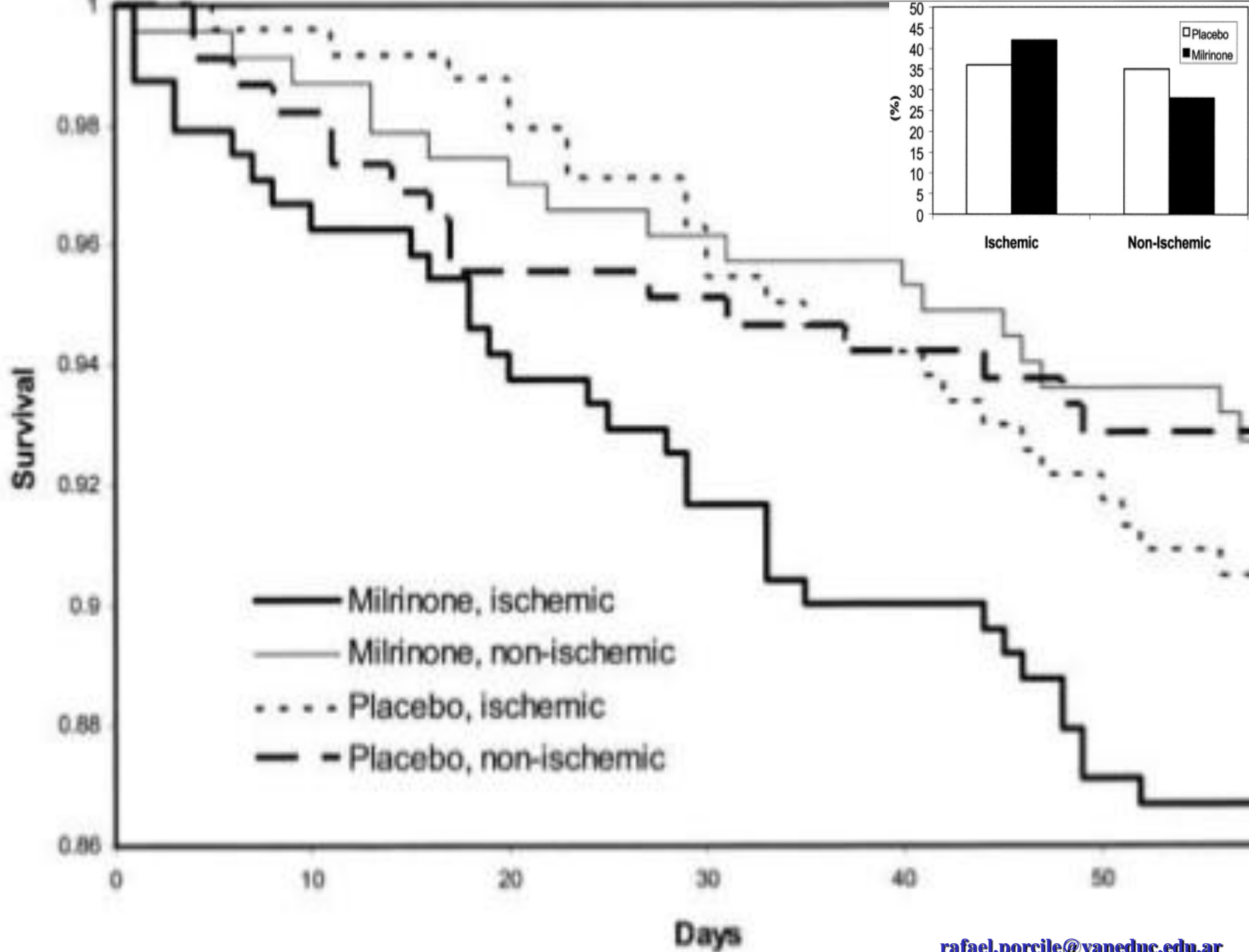
¿A quien le va  
peor con  
inotrópicos?



## From: Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study

J Am Coll Cardiol. 2008;41(6):687-693. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.003





Inotrópicos indicados como  
diuréticos en ausencia de  
bajo gasto

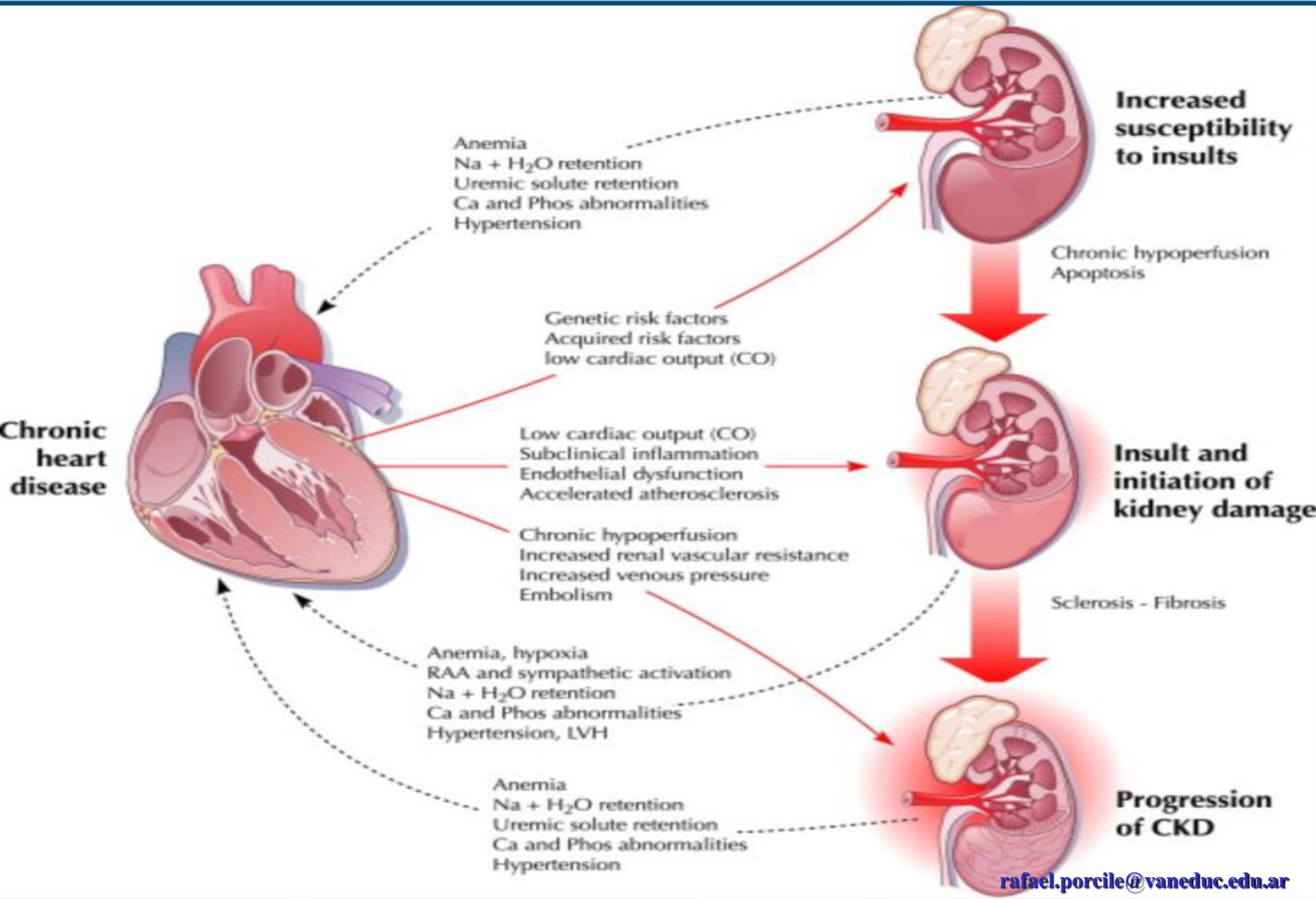
**Video**

A person wearing a yellow high-visibility vest over a light blue shirt is pushing a gurney. On the gurney lies a person who appears to be unconscious or sedated, wearing a dark jacket and light-colored pants. The scene is set in a hallway or entrance area with a prominent red-framed doorway in the background. Another person in a white shirt and dark pants is walking away in the distance. The overall image has a slightly blurred, video-like quality.



Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>

Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>



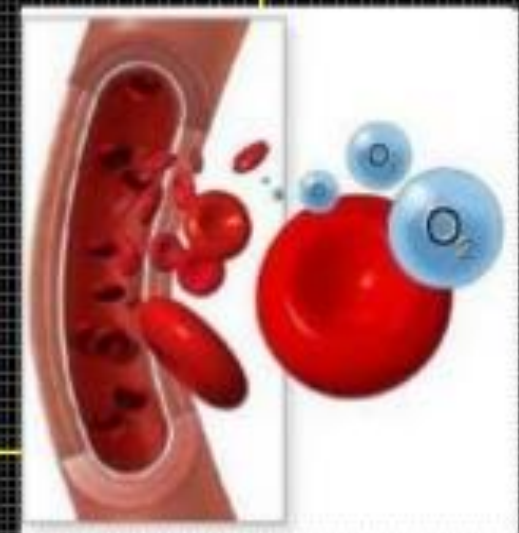
Tanto las anomalías neurohumorales, con excesiva producción de mediadores vasoconstrictores (epinefrina, angiotensina y endotelina) y alteración de la liberación de vasodilatadores endógenos (óxido nítrico y péptidos natriuréticos), como los tratamientos utilizados para la insuficiencia cardíaca pueden influenciar en el deterioro de la función renal.

En los últimos años ha habido un interés creciente en el papel patogénico de la anemia y del déficit absoluto o relativo de eritropoyetina en estos pacientes

# CAUSAS ANEMIA CARDIORRENAL



- Disfuncion renal condiciona dis. EPO
- Aumento FNT a E IL6
- Malabsorcion por edema instersticial y desnutricion
- IECAS y ARAS ang II estimulador potente eritropoyesis
- DM hiperglicemia causa alteracion liberacion EPO
- ASA microsangrados digestivos



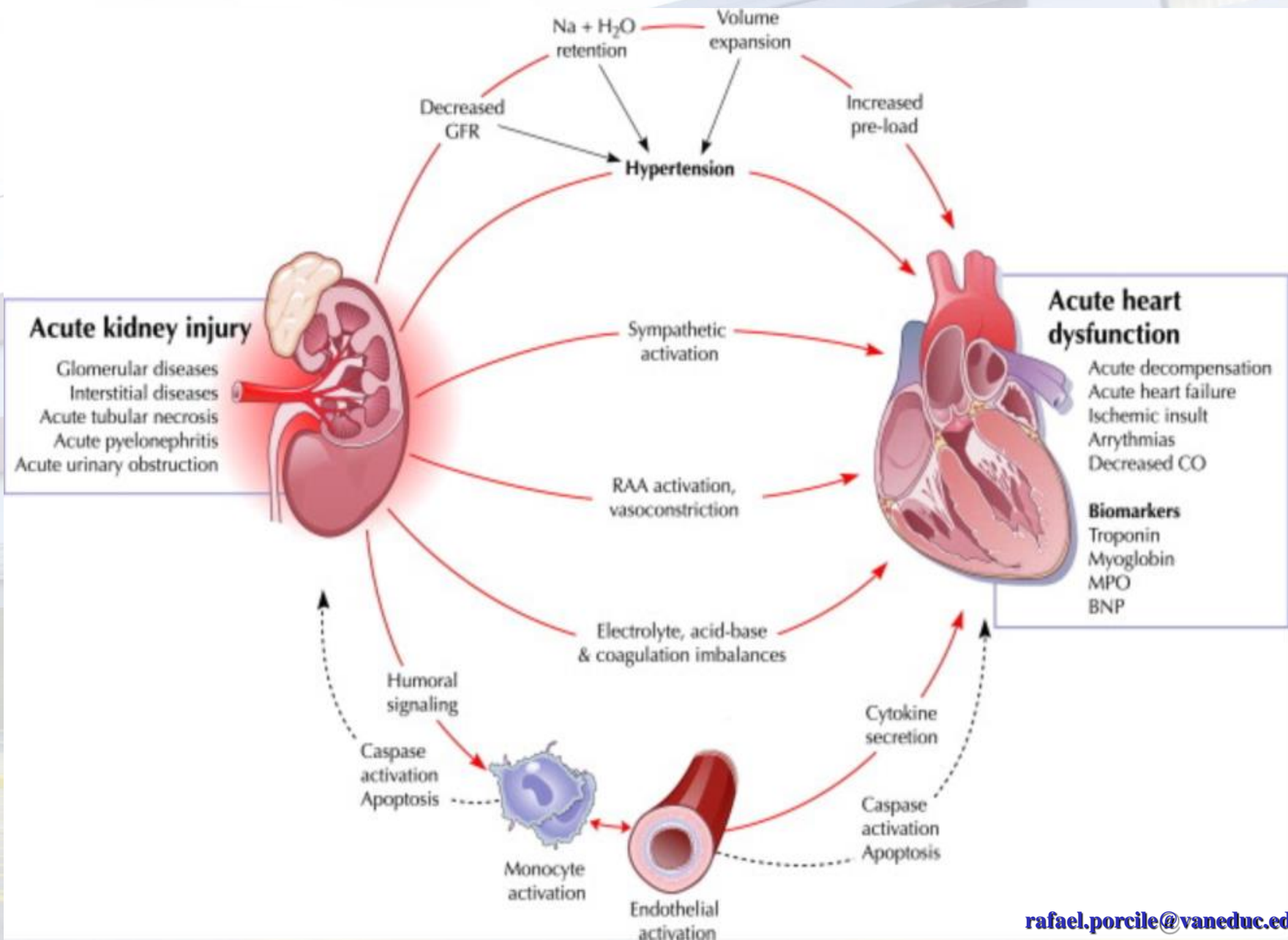
*Palauzzouli. Inter. J. Practice. 2008; 62, 218.*



Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>



Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>



**El fracaso renal agudo precipitado por contraste radiológico o fármacos nefrotóxicos, la cirugía cardíaca o la cirugía mayor no cardíaca, la rabdomiolisis, la uropatía obstructiva, las glomerulonefritis y las pielonefritis**

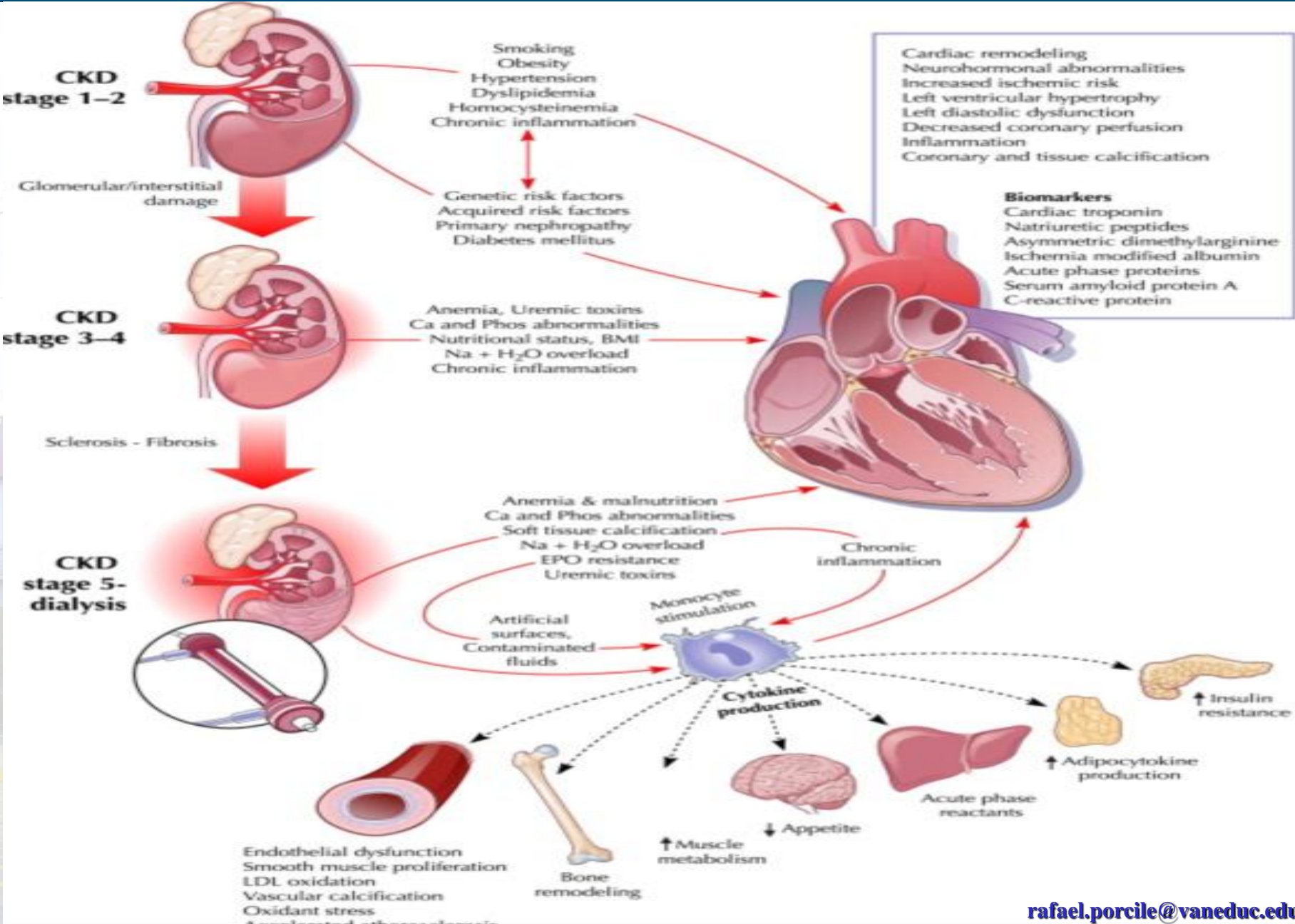
**Aunque existen pocos datos en la literatura sobre el papel del fracaso renal agudo en la aparición de eventos cardiacos y su pronóstico, existen datos que sugieren que la aparición de un fracaso renal agudo inducido por contraste se relaciona con un mayor riesgo de eventos cardiacos**

James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation*. 2011; 123: 409-416



Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>

Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>





**Anemia.** La anemia relacionada con la enfermedad renal crónica es frecuente en pacientes con síndrome cardio-renal tipo 4 y se correlaciona con peor pronóstico El tratamiento con eritropoyetina exógena se ha demostrado que tiene un efecto beneficioso, no sólo por la corrección de la hemoglobina, sino también por efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos

**Estrés oxidativo.** El incremento del estrés oxidativo juega un papel importante en múltiples vías activadas en la enfermedad renal crónica. En un endotelio sano, el óxido nítrico estabiliza el tono vascular y previene la aterogénesis . En la enfermedad renal crónica existe una disminución de la síntesis de óxido nítrico y un incremento de la producción de radicales libres , que se relacionan con disfunción vascular y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y que intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis y la lesión de órganos diana.

## **Alteración del metabolismo calcio- fósforo.**

Las anormalidades del metabolismo calcio-fósforo están asociadas con la progresión de la enfermedad renal crónica , así como con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. El hiperparatiriodismo está asociado con un incremento de mortalidad de origen cardiovascular .

La hiperfosfatemia es un factor independiente para eventos cardiovasculares, usualmente en fases avanzadas de la enfermedad renal crónica .

Los niveles altos de fósforo están relacionados con calcificaciones vasculares y aumento de la fibrosis cardiaca en pacientes en hemodiálisis.

El factor de crecimiento – 23 (FGF23), que regula la homeostasis del fósforo y la vitamina D, es un factor emergente relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

**Toxinas urémicas.** El acúmulo de toxinas urémicas es un marcador de la disfunción renal. Las toxinas urémicas ligadas a proteínas pueden tener un importante papel en la progresión de la enfermedad cardiovascular en el contexto de la enfermedad renal crónica. Tanto el indoxil-sulfato que tiene efectos cardiacos directos, siendo un potente agente fibrogénico y prohipertrófico, como efectos mediados por estrés oxidativo, parecen jugar un papel central en el daño renal y cardiaco



Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>

Type	Definition	Example of inciting condition
1	Acute cardiac decompensation is complicated by AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute decompensated heart failure</li> <li>• Cardiac surgery or procedures</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Hypertensive pulmonary edema</li> <li>• Myocardial infarction</li> </ul>
2	Chronic cardiac dysfunction leads to CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolic heart failure</li> <li>• Systolic heart failure</li> </ul>
3	AKI causes acute cardiac dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulonephritis</li> <li>• Outflow obstruction</li> <li>• Renal artery embolism</li> </ul>
4	CKD causes chronic cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic nephropathy</li> <li>• Focal segmental glomerulosclerosis</li> <li>• Polycystic kidney disease</li> </ul>
5	Cardiac and renal diseases develop in the presence of a systemic disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug toxicity</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> </ul>

Case

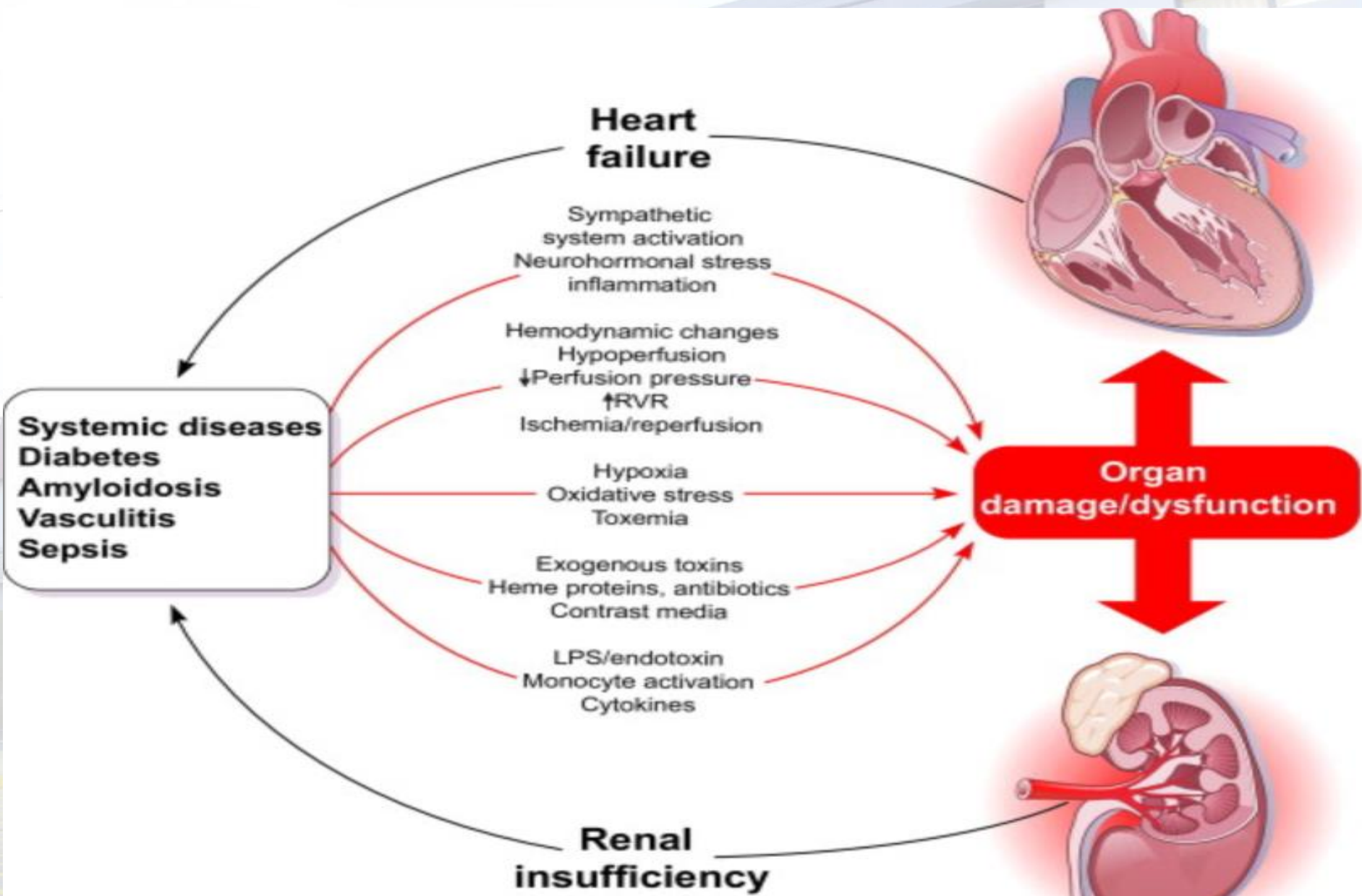
- Diabetic nephropathy
- Focal segmental glomerulosclerosis
- Polycystic kidney disease

Develop in  
order

- Drug toxicity
- Multiple myeloma
- Sarcoidosis
- Sepsis
- Sickle cell disease
- Systemic lupus erythematosus







# Cardio-renal syndrome pathophysiology

## CKD-Associated myocardial changes

- Myocyte hypertrophy
- Myocyte dysfunction
- ↑↑Interstitial Fibrosis
- ↓Capillary density
- ↑↑LV Mass
- Elevated serum troponin levels

## CKD-Associated vascular changes

- Accelerated atherosclerosis
- ↑Vascular stiffness
- ↓Smooth muscle density
- Osteoblastic VSMC transformation
- Intracellular-and extracellular calcification

Acute on chronic cardiac disease

## Chronic neurohormonal

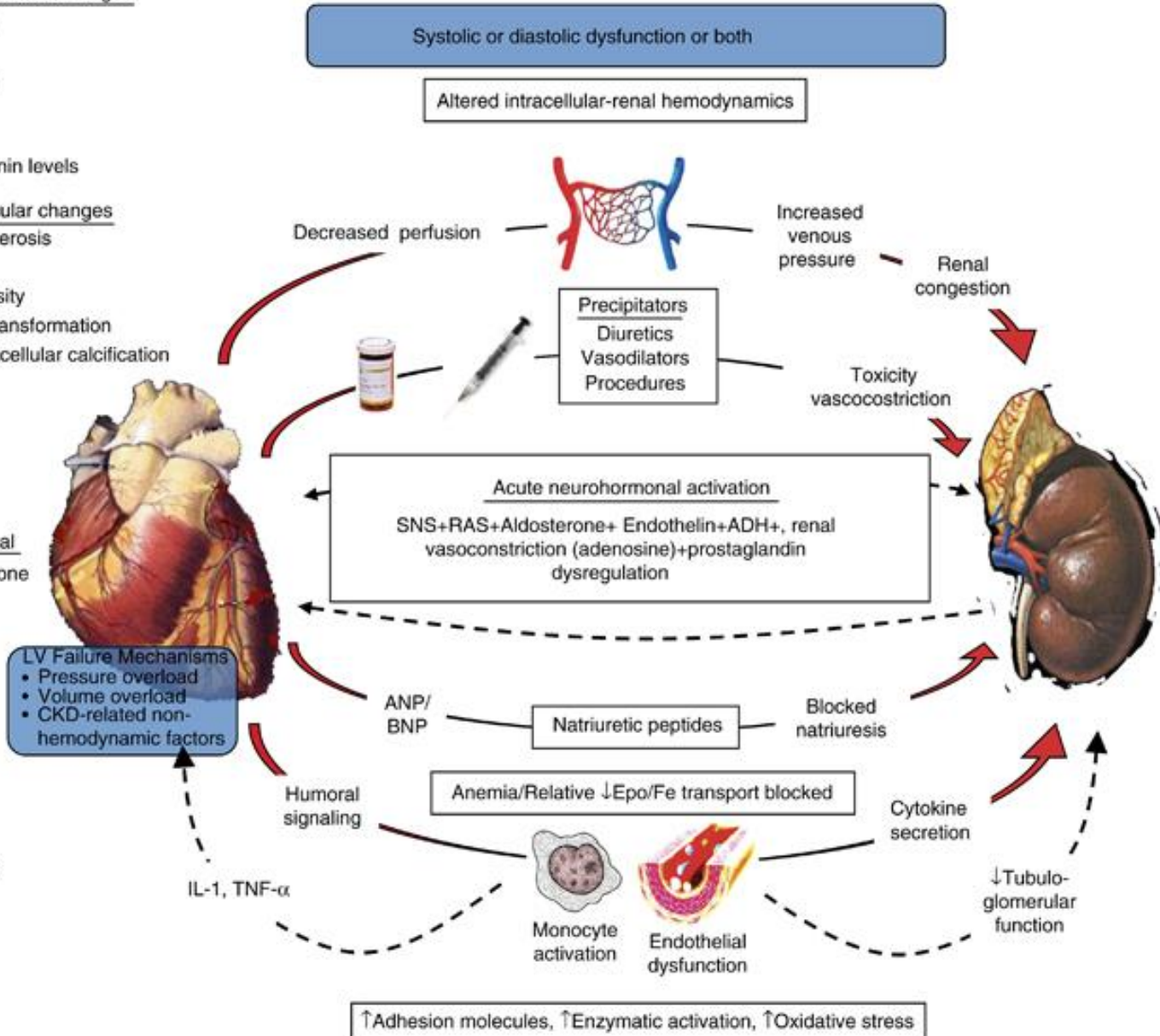
- ↑SNS, RAS, Aldosterone
- ↓Vitamin D
- ↑PTH
- ↑PO4
- Hypotestosteronism
- ↓EPO
- ↓Fe utilization
- ↓Na-K ATPase

## Inciting events

- ↓Medical compliance
- ↑Sodium intake
- Ischemia
- Arrhythmias (AF)
- OSAS

## Added Insults

- NSAIDs, TZDs



Acute on chronic kidney injury

- DM+HTN + other CKD
- Renal hypoperfusion
- Decreased GFR
- Resistance to diuretics
- Resistance to ANP/BNP
- Na + H<sub>2</sub>O retention
- Necrosis / apoptosis
- Fibrosis

## Biomarkers

- ↑BNP/NT-proBNP
- ↑ N-GAL
- ↑ KIM-1
- ↑IL-18
- Catalytic iron
- ↑Cystatin-C
- ↑Creatinine
- Urine albumin
- Many others

McCullough PA, Diez J, KDIGO 2010 workshop, adapted, courtesy ronco, C 2009

# • Conclusiones generales

## Key points

---

- Cardiorenal syndrome is an acute or chronic dysfunction of the heart or kidneys that leads to acute or chronic dysfunction in the other organ system. The syndrome can be subdivided into five types.
- Common risk factors include advanced age, hypertension, diabetes, atherosclerotic disease, cigarette smoking, and obesity.
- The pathophysiology of cardiorenal syndrome is multifactorial and involves the bidirectional effects of poor cardiac output, renal hypoperfusion, renal vascular congestion, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, electrolyte abnormalities, erythropoietin, and elevation in inflammatory mediators.
- Patients may present with acute or chronic cardiac or renal dysfunction.
- Treatment begins with prevention of modifiable risk factors and anticipatory management strategies to protect both the cardiac and renal systems. Proper treatment is a balancing act involving concurrent management of cardiac and renal disease.

Muchas gracias por su atención