



Universidad
Zaragoza

Insuficiencia cardiaca y daño renal: mecanismos fisiopatológicos

Heart failure and renal damage:
pathophysiology

Autor: Irene Risco Gálvez

Director: Ignacio Giménez López

Facultad de Medicina de Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

2017

Índice

1. Resumen.....	2
2. Palabras clave.....	2
3. Introducción	3
4. Definición y subtipos de síndrome cardiorrenal	4
5. Factores de riesgo	6
5.1. Obesidad	6
5.2. Anemia y déficit de hierro	7
5.3. Hipertensión.....	9
5.4. Diabetes.....	9
6. Fisiopatología del síndrome cardiorrenal	10
6.1. SCR tipos 1 y 2	10
6.1.1. Disfunción neurohumoral	11
6.1.2. Activación del sistema inmune e inflamación.....	13
6.1.3. Congestión vascular	14
6.1.4. Fármacos	16
6.1.5. Disfunción endotelial	16
6.1.6. Estrés oxidativo	17
6.2. SCR tipos 3 y 4	18
6.2.1. Efectos directos	18
6.2.1.1. Activación del SNS y SRAA.....	18
6.2.1.2. Inmunidad innata y adaptativa	19
6.2.1.3. Mediadores inflamatorios y estrés oxidativo.....	20
6.2.1.4. Apoptosis celular	21
6.2.2. Efectos indirectos	22
6.2.2.1. Sobrecarga de líquido.....	22
6.2.2.2. Desequilibrio electrolítico	22
6.2.2.3. Acidemia.....	24
6.2.2.4. Toxinas urémicas.....	24
6.2.2.5. Anemia	24
7. Conclusión	25
8. Bibliografía	27

1. Resumen

La enfermedad cardiovascular, especialmente la insuficiencia cardiaca, y el daño o la enfermedad crónica renales, son patologías muy prevalentes en la población general, y la preexistencia de una de ellas parece precipitar en muchos casos la aparición de la otra. A esta situación se le conoce desde hace unos años como síndrome cardiorrenal, y supone un factor de mal pronóstico en comparación con la manifestación aislada de cualquiera de las dos patologías, probablemente por la inexistencia de un consenso sobre el manejo terapéutico más adecuado para estos pacientes.

En los últimos años se han realizado numerosos avances en el esclarecimiento de la fisiopatología del síndrome cardiorrenal, y se ha prestado especial atención a la participación de mecanismos hemodinámicos, del sistema inmune y la inflamación, de la activación del sistema neurohumoral y el estrés oxidativo entre otros.

Dichos mecanismos interfieren en la interacción fisiológica entre el corazón y los riñones, y a pesar de que su objetivo inicial es preservar la función de ambos órganos vitales en situaciones patológicas, terminan por confrontarse o claudicar y crear una espiral de empeoramiento y retroalimentación de efectos nocivos, que conduce al fracaso funcional y la lesión estructural de los órganos implicados.

Abstract

Cardiovascular diseases, specially heart failure, and renal failure or chronic kidney disease, are very common in general population and the preexisting impairment of one of these organs may lead to the dysfunction of the other one. This clinical situation has been defined as cardiorenal syndrome for several years and it is an important predictor of poor prognosis when compared to the isolated expression of heart failure or renal damage, probably due to the lack of a consistent agreement on the therapeutic management of these patients.

In the last few years, many advances have been made in the study of cardiorenal syndrome's pathophysiology and it has been pointed out the importance of hemodynamic mechanisms, immunological response and inflammation, neurohumoral system and oxidative stress.

Those mechanisms interfere in the physiological cross-talk between heart and kidneys, and besides its primary role is preserving their function in a pathological environment, they end up failing and developing a vicious cycle of structural and functional impairment of the involved organs.

2. Palabras clave

Cardiorenal syndrome, acute decompensated heart failure, chronic heart failure acute renal failure, chronic kidney disease, cardiovascular disease.

3. Introducción

En condiciones fisiológicas, la interacción entre los órganos renal y cardiaco es esencial para mantener la homeostasis del organismo humano. Como consecuencia, es comprensible que, en estados patológicos, uno de los dos órganos dañado primariamente, pueda provocar la disfunción estructural y funcional del otro.

El correcto funcionamiento del corazón depende en gran medida de la regulación hidrosalina por parte de los riñones, y los riñones precisan una presión y flujo sanguíneo adecuados, generados por el corazón. Esta relación es especialmente importante en situaciones de congestión y aumento del volumen de líquido extracelular, como puede ser la insuficiencia cardiaca, de tal forma que el fallo y la dependencia de cada uno de los órganos por el otro puede crear un círculo vicioso de empeoramiento de la función de ambos.

La insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal, son patologías muy prevalentes en la población general, y con elevada frecuencia coexisten en la práctica clínica. Tal asociación implica un peor pronóstico a corto y largo plazo por prolongación de la estancia hospitalaria, riesgo de ingreso y mayor mortalidad. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a dichas entidades de forma aislada son bien conocidos. Sin embargo, no se ha esclarecido por completo la fisiopatología que conduce a la disfunción conjunta de ambos órganos, y que actualmente se conoce como síndrome cardiorrenal.

Los investigadores coinciden en la existencia de una estrecha y compleja relación bidireccional entre dichos órganos, y una retroalimentación de los mecanismos fisiopatológicos implicados. Quedando atrás, de este modo, la teoría por la que únicamente trastornos hemodinámicos eran considerados los responsables de su alteración.

A pesar del éxito que suponen los grandes avances que se han realizado en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y renales, son precisas actuaciones específicas en pacientes con síndrome cardiorrenal, y para desarrollar una guía útil de manejo de este síndrome, será imprescindible conocer los procesos implicados en su desarrollo. Posiblemente en respuesta a esta necesidad, se ha despertado en los últimos años un interés creciente por describir sus mecanismos fisiopatológicos, recibiendo especial atención aquellos que parecen tener un papel central como son los mecanismos hemodinámicos, la actividad neurohumoral y un estado inflamatorio.

El objetivo de esta revisión es reunir evidencia científica sobre los posibles factores de riesgo comunes a la disfunción renal y cardiaca, y sobre los mecanismos que conducen al desarrollo y progresión del síndrome cardiorrenal, así como las conexiones existentes entre ellos.

Abreviaturas

SCR: síndrome cardiorrenal
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
SNS: sistema nervioso simpático
EPO: eritropoyetina
TNF α : factor de necrosis tumoral- α
IL-6: interleuquina-6
TGF- β : factor de crecimiento transformante- β
PCR: proteína C reactiva
LPS: lipopolisacárido
NOX: enzima NADPH-oxidasa
ONOO $^-$: peroxinitrito
CTE: cadena transportadora de electrones
FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico-23
PTH: hormona paratiroidea

4. Definición y subtipos de síndrome cardiorrenal

Ronco definió el síndrome cardiorrenal (SCR) como “una alteración del corazón y los riñones donde la disfunción aguda o crónica de uno de estos órganos puede inducir la disfunción aguda o crónica del otro”. (1)

Esta definición agrupa 5 subtipos de síndrome en función del órgano afectado de forma primaria, y del carácter agudo o crónico de dicha afectación, resumidos en la tabla 1. Aunque no se trata de una clasificación estática, sino que los pacientes pueden cambiar de un subtipo a otro a medida que evoluciona su enfermedad.

El SCR tipo 1 consiste en el empeoramiento rápido de la función cardiaca, que produce una lesión y/o disfunción renal aguda. La patología cardiaca primaria puede corresponder a una descompensación aguda de insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio o a una insuficiencia valvular aguda, entre otras. Es una de las formas de presentación del síndrome cardiorrenal más frecuente, principalmente debido a la alta prevalencia de la insuficiencia cardiaca, que además está en aumento por el envejecimiento progresivo de la población y se encuentra en torno al 1-2%, siendo superior al 10% en mayores de 70 años.

El daño renal agudo (definido por los criterios AKIN como un aumento de la creatinina sérica >0.3 mg/dL o del 50% de la creatinina basal, en 48 horas) aparece en un 25-33% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca y un 10-20% de los hospitalizados por miocardiopatía isquémica aguda. En aproximadamente $\frac{3}{4}$ de estos pacientes cardiacos, el daño renal agudo aparece en las primeras 72 horas del ingreso. (2)

A pesar de los grandes avances en el tratamiento con terapias sustitutivas renales, la mortalidad de los pacientes con daño renal agudo junto a disfunción de otros órganos remotos, incluyendo el corazón, los pulmones, el hígado, el intestino o el cerebro, no se ha reducido y se estima en torno al 50%. (3)

En el SCR tipo 2, trastornos crónicos de la función cardiaca, ocasionan daño o disfunción renal progresiva, y finalmente insuficiencia renal crónica. Se estima una elevada incidencia de esta progresión, y en torno a un 25-30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan enfermedad renal crónica concomitante.

El SCR tipo 3 implica un empeoramiento primario de la función renal, que lleva a la disfunción cardiaca aguda. La lesión inicial puede deberse a daño hipóxico-isquémico o glomerulonefritis como causas más frecuentes, derivando en daño cardiaco que se manifiesta en forma de insuficiencia cardiaca aguda, arritmia o isquemia.

Parece ser este el subtipo menos común, aunque también ha sido menos estudiado y se cree que su prevalencia podría ser mayor de lo estimado, dado que el daño renal agudo afecta al 1% de la población general, al 8-15% de los pacientes hospitalizados y su incidencia se encuentra en aumento en todo el mundo. (4)

En el SCR tipo 4, la enfermedad renal crónica primaria contribuye a la reducción de la función cardiaca, al desarrollo de hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y aumento del riesgo de padecer eventos cardiovasculares. Independientemente de la edad y de los factores de riesgo clásicos, la enfermedad renal crónica ha demostrado ser un predictor de enfermedad cardiovascular, y afecta en España a un 6% de la población aproximadamente. (5)

El subtipo 5 no encaja con la definición clásica de síndrome cardiorrenal, puesto que la patología primaria no afecta al corazón ni los riñones. En este caso, patología sistémica contribuye a la producción de daño y/o disfunción simultánea del corazón y los riñones. Puede deberse a condiciones tales como diabetes mellitus, amiloidosis o sepsis. (6)(7)

Tabla 1. Tipos de síndrome cardiorrenal

SCR tipo 1	Fallo cardiaco agudo produce daño renal agudo.
SCR tipo 2	Trastorno de la función cardiaca crónico deriva en fallo renal crónico.
SCR tipo 3	Fallo renal primario produce alteración de la función cardiaca aguda.
SCR tipo 4	Enfermedad renal crónica conduce a disfunción cardiaca crónica.
SCR tipo 5	Trastornos agudos o crónicos sistémicos producen disfunción renal y cardiaca.

5. Factores de riesgo

Los más típicos factores de riesgo conocidos para la enfermedad cardiovascular, no pueden explicar por sí solos la elevada prevalencia de este tipo de patología en pacientes con enfermedad renal crónica.

Por otro lado, aunque los factores de riesgo asociados a la enfermedad renal, como pueden ser la anemia, hipertensión o alteración de la homeostasis calcio/fósforo, están muy relacionados con la patología cardiovascular y la mortalidad por esta causa, se objetiva una gran incidencia de fallecimientos por enfermedad cardiovascular aun tras haberse corregido dichos factores, lo que sugiere la existencia de otros enlaces en la conexión cardiorrenal.

Las condiciones que parecen implicar una mayor predisposición al desarrollo de síndrome cardiorrenal incluyen la obesidad, anemia o ferropenia, la hipertensión y la diabetes, como aparece esquematizado en la figura 1.

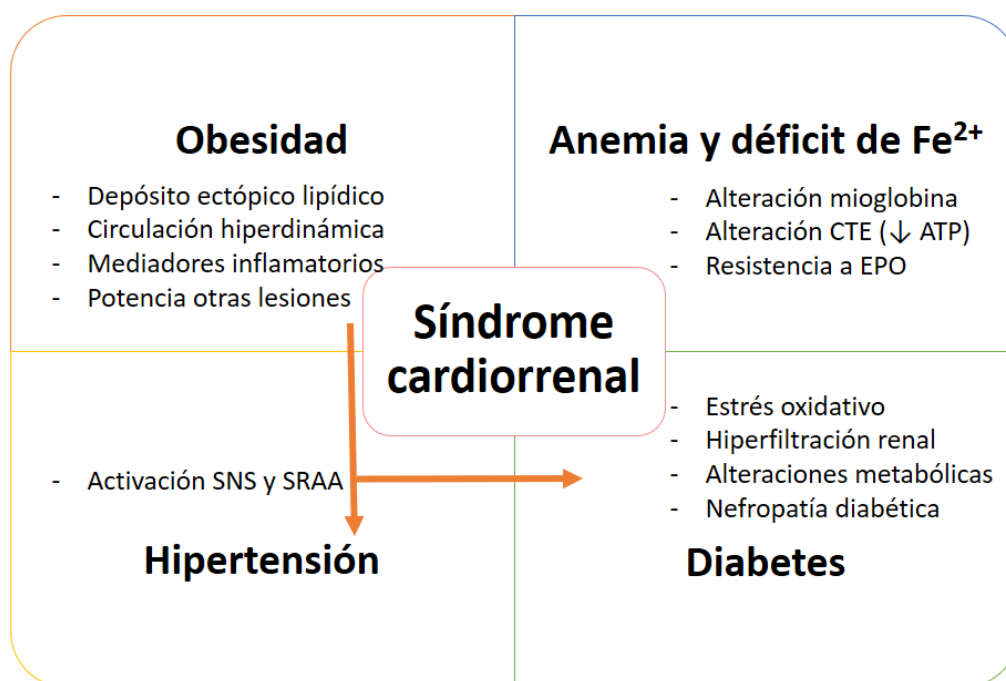


Figura 1. Factores de riesgo del síndrome cardiorrenal

5.1. Obesidad

La obesidad conduce al desarrollo de patología cardiovascular y renal a través de varios mecanismos como la hipertensión, dislipemia, hiperglucemia, inflamación y aterosclerosis.

El depósito de lípidos en el riñón puede favorecer la acumulación de metabolitos tóxicos, tales como diacilglicerol y ceramidas, que producen disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, apoptosis y como resultado final, disfunción renal.

La adiposidad promueve, además, la deposición ectópica de triglicéridos en el corazón, debido al aumento de sus concentraciones en plasma junto a la de ácidos grasos libres y a defectos en la oxidación lipídica. Los cardiomiocitos tienen una capacidad limitada de almacenaje, y el exceso de ácidos grasos libres produce lipotoxicidad y apoptosis de los cardiomiocitos llenos de lípidos, hecho que se relaciona con alteraciones visibles electrocardiográficamente, tales como dilatación auricular izquierda, hipertrofia y dilatación ventricular izquierda y trastornos de la relajación cardiaca. (8)

Por otro lado, la elevada demanda metabólica debida al excesivo tejido adiposo produce una circulación hiperdinámica, con un aumento del volumen sanguíneo y del gasto cardiaco. La hipervolemia incrementa a su vez el retorno venoso que llega a los ventrículos, promoviendo su dilatación. (9)

La ganancia rápida de peso, la obesidad visceral y la compresión de los riñones asociada, puede aumentar la reabsorción de sodio en el asa de Henle, por lo que llegará menos cantidad de este ión a la mácula densa, lo que determina secreción de renina con la consiguiente disminución de la resistencia en la arteriola aferente, un aumento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. (10) Estos mecanismos compensatorios claudican con el tiempo, y junto al daño renal y pérdida de nefronas asociados, implican un empeoramiento pronunciado de la función renal.

El sobrepeso y la obesidad también se relacionan con la elevación de marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) o la interleuquina 6 (IL-6), y contribuyen a la inflamación generalizada que caracteriza a la enfermedad renal crónica. La adiposidad excesiva, y especialmente la grasa visceral, condiciona un aumento de la producción de adipoquinas inflamatorias. Además, el estado proinflamatorio y prooxidativo relacionado con la resistencia a la insulina, muy frecuente en pacientes obesos con síndrome cardiorrenal, determina la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incrementando la cantidad de moléculas inflamatorias producidas por el hígado y el tejido adiposo. (11)

Además, el exceso de peso, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en respuesta a otras agresiones que, en personas con un índice de masa corporal dentro de la normalidad, podrían ser consideradas relativamente leves (nefrectomía unilateral, glomerulopatías preexistentes o incluso lesiones renales más sutiles). (10)

5.2. Anemia y déficit de hierro

La anemia parece encontrarse a medio camino entre los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos del síndrome cardiorrenal, puesto que puede tratarse de una entidad presente de forma previa en el paciente con patología renal y/o cardiaca, o aparecer de forma concomitante, en ambos casos empeorando el pronóstico y creando un ciclo de retroalimentación en el que el progreso de la patología cardiorrenal empeora la anemia y viceversa.

Una de las principales causas de anemia en la enfermedad renal crónica, es la reducción de la síntesis de eritropoyetina (EPO), puesto que las células peritubulares encargadas de su producción se lesionan con el progreso de la enfermedad. La disminución de la EPO se acompaña de un descenso del hierro disponible, lo que implica alteraciones en la proliferación de precursores eritroides. Por ello, los niveles disminuidos de hemoglobina en estos pacientes se relacionan con la función renal y el déficit de EPO sérica. (12)

Se produce, además, una disminución de la respuesta a la EPO en pacientes con insuficiencia renal, que podría deberse al aumento de la concentración de hepcidina-25 como consecuencia de la disminución de su aclaramiento por el riñón. Típicamente elevada en las anemias de tipo inflamatorio y de procesos crónicos, se trata de una proteína secretada por el hígado en respuesta a la presencia de citoquinas circulantes, y encargada de la regulación de la absorción de hierro en el intestino, así como de su distribución en el organismo. (5) Un exceso de su producción bloquea los receptores de ferroportina, alterando la absorción gastrointestinal de hierro y su liberación desde macrófagos y reservas hepáticas. (13) De tal forma que, la hepcidina puede contribuir a la resistencia a la EPO a través de la inhibición directa de la proliferación y supervivencia de los progenitores eritroides en la eritropoyesis mediada de forma restrictiva por hierro, exacerbando la anemia, como aparece explicado en la figura 2. (14)

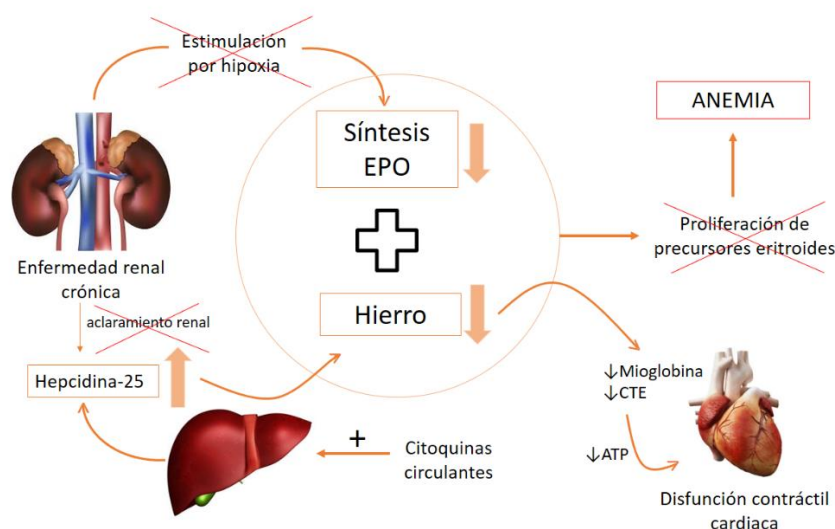


Figura 2. Anemia como factor de riesgo cardíaco y renal

Aunque el hierro tiene un papel primario en el desarrollo de la anemia, su deficiencia parece empeorar la insuficiencia cardíaca de forma independiente a esta. Ello podría explicarse por la abundante presencia de mioglobina en el corazón, una proteína que requiere hierro y es esencial en el transporte de oxígeno por los cardiomiocitos. La mioglobina, por otra parte, regula la concentración de oxígeno intracelular durante la actividad muscular, y facilita la difusión de oxígeno desde los capilares sanguíneos a músculos ricos en mitocondrias que precisan grandes cantidades de oxígeno, como es el corazón.

La función mitocondrial también depende del hierro, al ser este mineral un cofactor de las hemoproteínas que participan en la cadena transportadora de electrones (CTE) mitocondrial, encargada de la producción de energía, por lo que su deficiencia produce alteraciones en esta cadena y disminuye la disponibilidad de ATP. (15) El corazón utiliza en torno a un 60-70% del ATP producido como energía para la contracción cardiaca, y el resto lo emplea en bombas iónicas, en especial la Ca^{2+} -ATPasa del retículo sarcoplásmico. Puesto que el corazón realiza un trabajo mecánico continuo, depende en gran medida de la hidrólisis del ATP, y alteraciones en su producción o disponibilidad inducen rápidamente la disfunción contráctil. (16)

5.3. Hipertensión

La hipertensión es un factor de riesgo muy importante de enfermedad cardio y cerebrovascular, así como de nefrosclerosis. La fisiopatología de la hipertensión sistémica incluye la interacción de catecolaminas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el estrés oxidativo, la endotelina-1 y numerosas citoquinas inflamatorias, todo ello implicado también en los mecanismos fisiopatológicos que derivan en insuficiencia cardiaca y daño renal. (17)

El aumento de la presión arterial se asocia a una pérdida acelerada de nefronas, y una reducción de la filtración glomerular. (8) Además de producir daño cardiaco y renal directo, determina un aumento de la actividad del sistema simpático, lo que se asocia a un empeoramiento de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. (7)

La hipertensión junto a la diabetes mellitus tipo 2, son la causa de la mayoría de los estadios terminales de enfermedad renal crónica en países desarrollados, siendo las etiologías principales en aproximadamente un 75% de los casos. En relación a ello, se ha visto que aproximadamente un 66% de los pacientes con un filtrado glomerular <60 mL/min/1.73m² sufre hipertensión arterial. Se ha descrito, además, la importancia de la hipertensión como factor de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal, que se encuentra 10-30 veces más elevada en comparación con la población general. (18)

5.4. Diabetes

La hiperglucemia presente en pacientes con diabetes tipo 2 se asocia de forma estrecha con el desarrollo y progresión de disfunción endotelial. Favorece la producción de especies reactivas de oxígeno, y con ello la lesión oxidativa de los tejidos, que a su vez acelera la progresión de ciertas patologías como las enfermedades cardiovasculares, la esteatosis hepática, la disfunción renal o la retinopatía. (19)

A través de varios mecanismos, la diabetes contribuye al daño y la disfunción glomerular, con la consiguiente pérdida de nefronas. El daño endotelial, mesangial y de los podocitos, aumenta la concentración de albúmina en el espacio de Bowman, por lo que el túbulo proximal debe realizar un excesivo trabajo de reabsorción. Este fenómeno parece producir también, pérdida de unidades filtradoras, apoptosis de las células del túbulo y progresión de la enfermedad renal. (7)

La primera manifestación hemodinámica de la diabetes es la hiperfiltración renal, muy relacionada con el riesgo de desarrollar nefropatía diabética. Esta última se caracteriza por un engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular, además de un aumento de la cantidad de matriz mensangial, factores que favorecen el progreso hacia glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial.

En la diabetes tipo 1, $\frac{1}{4}$ de los pacientes que desarrolla nefropatía diabética, progresan a estadios terminales de enfermedad renal crónica. Es, además, un factor de riesgo importante de patología coronaria y, de hecho, la principal causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 1.

La patología renal es difícil de diagnosticar de manera precoz, puesto que es necesaria una gran pérdida de unidades filtradoras para que los pacientes presenten signos de insuficiencia. En el momento en que el filtrado glomerular desciende por debajo de $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, se ha perdido un 50% de la función renal, los cambios en la estructura del riñón se han establecido y en la mayoría de los casos los pacientes no responden al tratamiento. (20)

En la diabetes mellitus, se produce estrés oxidativo a través de varias vías como la formación de productos finales de la glicación o de la autooxidación de la glucosa. El exceso de especies reactivas de oxígeno que supone, junto a la precaria defensa antioxidante de los pacientes diabéticos, produce inflamación vascular.

En la cardiomiopatía diabética, se producen, además, alteraciones metabólicas (exceso de ácidos grasos libres, cambios en la homeostasis del calcio, etc.), fibrosis miocárdica (asociada con un aumento de la angiotensina II y las citoquinas inflamatorias) y microangiopatías. (21)

6. Fisiopatología del síndrome cardiorrenal

Existen múltiples y complejos mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del síndrome cardiorrenal. Debido al diferente origen primario de los subtipos definidos previamente, considero oportuno dividir la explicación de su fisiopatología en dos apartados, aunque con frecuencia relacionados: aquellos que favorecen la progresión de SCR tipo 1 y 2, y los que se encuentran asociados con los subtipos 3 y 4.

6.1. SCR tipos 1 y 2

Una interacción fisiológica entre los órganos es necesaria para mantener la homeostasis y el normal funcionamiento de los sistemas del organismo. Sin embargo, en condiciones patológicas, esta fuerte dependencia, puede determinar la lesión del órgano inicialmente sano. En este sentido, la progresión de los síndromes cardiorrenales subtipos 1 y 2 ha sido atribuida a factores hemodinámicos, hormonales y relacionados con intervenciones terapéuticas, resumidos en la figura 3.

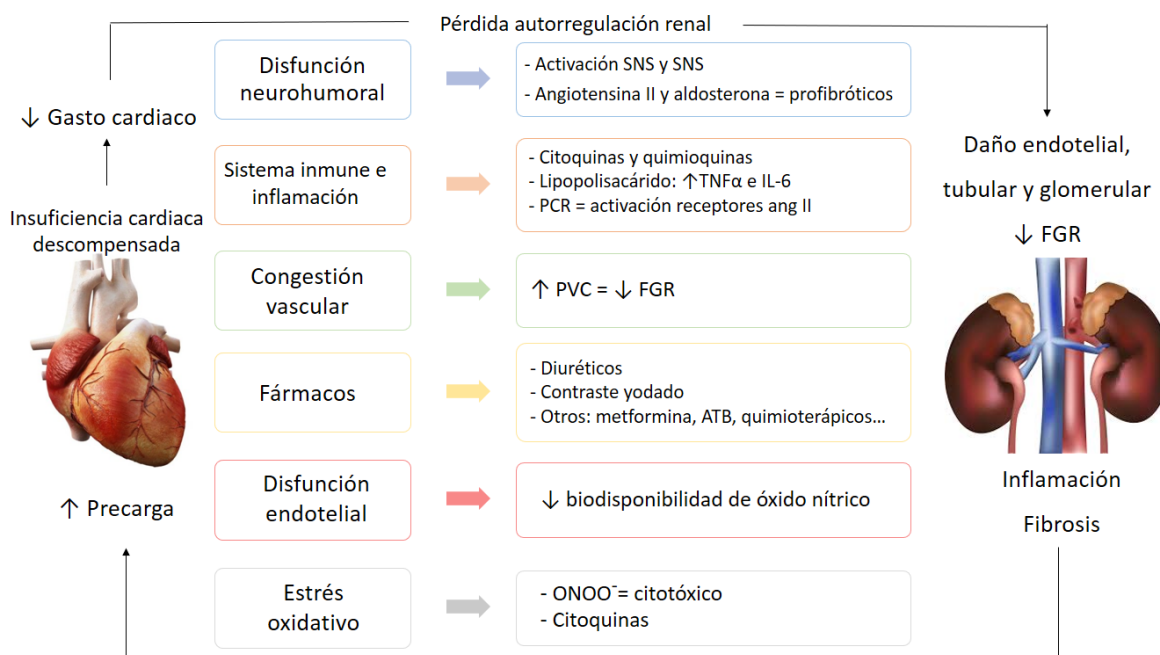


Figura 3. Fisiopatología SCR tipos 1 y 2

6.1.1. Disfunción neurohumoral

En la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquella con disfunción sistólica y disminución del gasto cardiaco, se produce una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático (SNS), como aparece esquematizado en la figura 4, al detectarse una disminución del flujo sanguíneo renal. Aunque este mecanismo adaptativo, en un primer momento, permite el mantenimiento del gasto cardiaco en niveles normales, termina por producir una disminución progresiva del rendimiento cardiaco y renal.

El SRAA promueve la retención de sodio en el túbulo distal por acción de la aldosterona, con la consiguiente retención hídrica, para obtener el suficiente volumen de sangre que asegure el mantenimiento del filtrado renal. Por su parte, la angiotensina II produce vasoconstricción de la arteriola eferente para aumentar la presión intraglomerular y mantener el filtrado. La retención hidrosalina y la vasoconstricción, contribuyen a la aparición de hipertensión sistémica y renal, con el daño endotelial y glomerular que supone esta situación de forma sostenida. La angiotensina II, además, es un potente estimulador del SNS, aumenta la resistencia venosa y la congestión. Tiene efectos tróficos directos en los cardiomiocitos y las células tubulares renales, y estimula la liberación de aldosterona por parte de las glándulas suprarrenales.

La aldosterona, por sí misma, tiene también propiedades profibróticas al favorecer la liberación de galectina-3 por los macrófagos inmediatamente tras el daño por isquemia-reperfusión o el inducido por toxinas, capaz de estimular la acción de los fibroblastos. (22)

Por su parte, la actividad simpática excesiva, en contexto de una insuficiencia cardíaca, puede inducir la apoptosis de los cardiomiocitos y con ello necrosis miocárdica. El SNS también contribuye a la activación del SRAA mediante la liberación de renina y favorece un estado inflamatorio a través de la producción de citoquinas en hígado y corazón, mediada por la noradrenalina. (23)

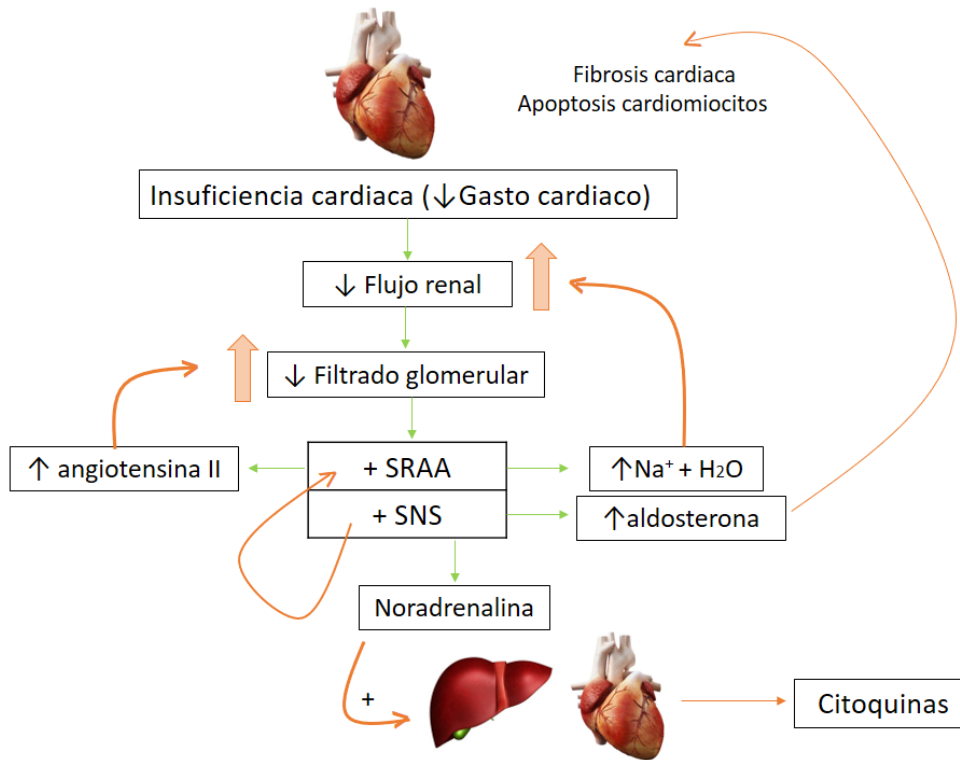


Figura 4. Disfunción neurohumoral en contexto de insuficiencia cardíaca con bajo gasto

El riñón en condiciones normales es capaz de autorregular el flujo sanguíneo que le llega y su tasa de filtración glomerular mediante un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. Ante una disminución de la tasa de filtración glomerular debida a la reducción de la presión hidrostática glomerular que se produce en situaciones de hipotensión arterial, el flujo del asa de Henle se ralentiza, aumentando la reabsorción de cloruro y sodio en su porción ascendente, por lo que llega menor cantidad a las células de la mácula densa. En este caso, la mácula densa secreta renina que estimula la producción de angiotensina II, aumentando la resistencia en la arteriola eferente y disminuyendo en la aferente, de tal forma que logra un aumento de la presión hidrostática glomerular y mantenimiento del filtrado. (24)

Es menos conocida la función del SNS en el riñón, y fue estudiada, en relación a ello, la denervación simpática renal, aunque no específicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca. La supresión de la actividad simpática demostró una mejoría del filtrado glomerular del 24% en los pacientes incluidos en el estudio. (5) Son precisos, por lo tanto, nuevos estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente o asociada a enfermedad renal, para esclarecer la importancia del SNS en la fisiopatología del síndrome cardiorrenal.

6.1.2. Activación del sistema inmune e inflamación

Los procesos inflamatorios desencadenados por el sistema inmune pueden descontrolarse en un órgano y producir daño en otros órganos a distancia. De esta forma los trastornos de la regulación del sistema inmune y las alteraciones de su respuesta han demostrado tener un papel importante en los mecanismos patogénicos del síndrome cardiorenal.

La respuesta inflamatoria se desencadena por el contacto directo entre las células vasculares renales y los agentes lesivos, responsable de la aparición de disrupciones en los contactos intercelulares por alteraciones de la integridad endotelial, que aumentan la permeabilidad vascular y facilitan la infiltración de células de la inmunidad y la inflamación en el parénquima renal.

Monocitos y macrófagos son la mayor fuente de citoquinas, y responsables principales, por tanto, de los mecanismos inflamatorios cardiacos. Se ha visto que los monocitos están implicados tanto en la producción de daño tisular como en su reparación, y un desequilibrio de la regulación de estos procesos en pacientes con insuficiencia cardiaca puede favorecer la progresión de la enfermedad.

El desequilibrio en el circuito de citoquinas y quimioquinas es la base de numerosas enfermedades, donde la exposición persistente a factores proinflamatorios daña los tejidos y altera la función de los órganos. En relación a ello, se ha visto que en la patología renal hay elevados niveles de las mismas citoquinas proinflamatorias que inducen la producción de moléculas de adhesión celular como las selectinas (selectina E, selectina P y selectina L), miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas de moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1). La expresión de estas moléculas en el endotelio de los vasos sanguíneos, plaquetas y leucocitos, promueve la migración de células del sistema inmune desde la circulación hacia las áreas de inflamación tisular. En concreto, el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) es una citoquina que en el corazón y los riñones participa en la homeostasis tisular y la regulación de funciones como la diferenciación, apoptosis, migración celular, etc. Cuando se produce una lesión de estos tejidos, el TGF- β influye en los niveles de inflamación y reparación posteriores. En el miocardio produce fibrosis, que puede verse electrocardiográficamente en forma de alargamiento del intervalo PR, bloqueo de rama, fibrilación auricular, arritmias ventriculares y otras alteraciones. A la vez que en el riñón produce fibrosis glomerular y tubulointersticial.

En este sentido adquiere gran importancia la galectina-3, secretada por macrófagos, que se encuentra implicada en la señalización celular iniciada por las integrinas, la cual ayuda a traducir las señales del TGF- β , por las que los fibroblastos se transforman en miofibroblastos y produce un exceso de producción de procolágeno I en la membrana extracelular que finalmente formará colágeno maduro, dando como resultado fibrosis tisular. (25)

En relación con la liberación de citoquinas, se encuentra también la posible participación del lipopolisacárido (LPS). Se trata de un lipoglicano presente en la membrana de las bacterias gram negativas y es un gran inductor de la producción de citoquinas.

Se ha sugerido que la sobrecarga de volumen y la consiguiente congestión venosa mesentérica, que tienen lugar en la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal crónica, conducen al edema de la pared intestinal y ello favorece la translocación de bacterias gram negativas a la circulación, a través de las células endoteliales dañadas de las vellosidades intestinales.

El LPS es un estímulo potente para la activación del TNF α y la interleuquina-6 (IL-6), lo que permite la persistencia del fenómeno inflamatorio, empeora la función cardiorenal y de nuevo favorece el edema intestinal, iniciándose un círculo vicioso que mantiene e incluso empeora la situación clínica, como aparece esquematizado en la figura 5.

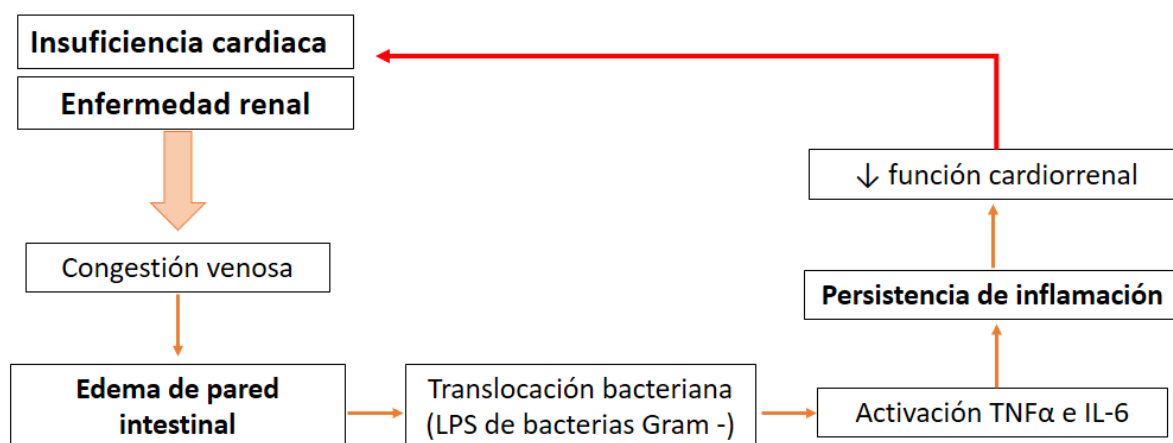


Figura 5. Persistencia de la situación inflamatoria por LPS de bacterias G-

Por último, la proteína C reactiva (PCR), antes considerada únicamente un marcador de inflamación en la insuficiencia cardiaca crónica, parece ejercer un efecto nocivo en el corazón al aumentar la respuesta inflamatoria responsable del remodelado ventricular. Niveles elevados de PCR estimulan los receptores de angiotensina II de los fibroblastos cardiacos, miocitos y células vasculares, lo que implica otra espiral de empeoramiento de la enfermedad cardiovascular por aumento de la angiotensina II mediado por la PCR, que a su vez aumenta la producción de PCR. (26)

6.1.3. Congestión vascular

En la insuficiencia cardiaca congestiva avanzada, la sobrecarga de volumen progresiva, puede conducir a un estado de congestión sistémica con elevación de la presión intraabdominal, si la función de capacitancia de los vasos esplénicos es insuficiente y la microcirculación esplénica incapaz de hacer frente a dicha congestión. Este fenómeno es muy frecuente, y de hecho afecta al 60% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca congestiva, en los cuales, la presión intraabdominal excede los valores de normalidad.

En la insuficiencia cardiaca congestiva avanzada, pequeños aumentos en esta presión, de incluso solo 2 mm Hg, se asocian a alteraciones de la función renal al reducirse el flujo de sangre que llega al riñón y aumentar la presión parenquimatosa y en el espacio de Bowman, produciendo una disminución de la capacidad de filtración. (27)

En un estudio realizado en pacientes con descompensación de insuficiencia cardiaca, se demostró que existe una relación significativa entre la eliminación de líquido en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario del paciente y un menor riesgo posterior de padecer empeoramiento de la función renal. (28)

Existe una relación inversa entre la presión venosa central y el filtrado glomerular en la insuficiencia cardiaca crónica, reflejado en la figura 6. El aumento de la presión venosa central produce un incremento de la presión venosa renal, que a su vez aumenta la presión hidrostática intersticial renal, y en caso de exceder a la tubular, hará que los túbulos renales se colapsen y descienda la presión de ultrafiltración, lo que implica disfunción renal. (7)

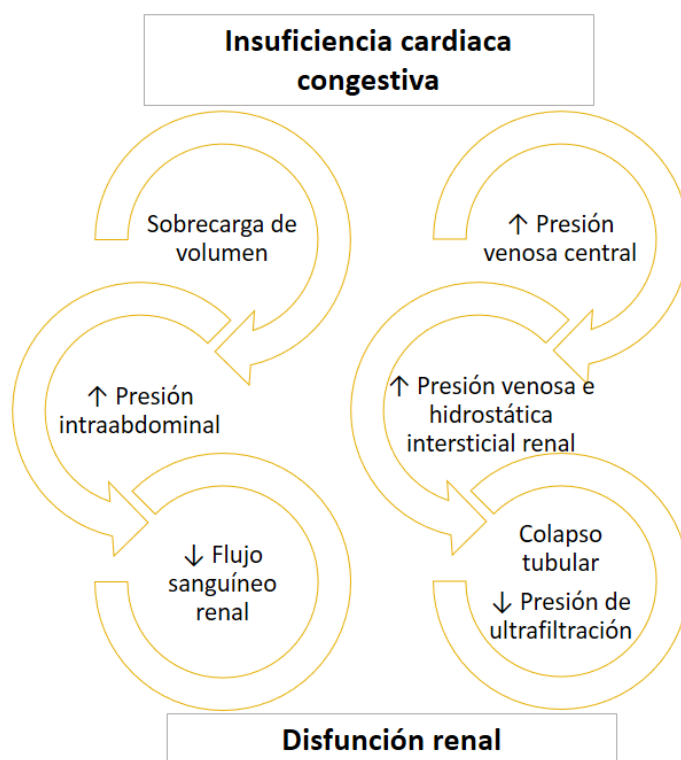


Figura 6. Congestión vascular

Además, un ventrículo izquierdo disfuncionante en contexto de insuficiencia cardiaca, es muy sensible a las variaciones en la precarga, pudiendo empeorar las presiones de llenado ventricular, situación que precipita la aparición de congestión pulmonar. Y todo ello puede producir isquemia cardiaca, remodelado ventricular y alteraciones del drenaje venoso de las coronarias. (8)

6.1.4. Fármacos

Algunos fármacos utilizados con frecuencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca o en patologías asociadas al fallo renal, pueden sumarse al resto de mecanismos fisiopatológicos y contribuir al desarrollo de daño renal, al alterar la hemodinámica de este órgano.

Los diuréticos, utilizados en la terapia de primera línea de esta patología, para el control sintomático del edema y la disnea, pueden reducir de forma excesiva el volumen intravascular, comprometiendo la función renal. Por otra parte, la efectividad de los diuréticos del asa disminuye si se realiza un uso prolongado, posiblemente por la competición de estos fármacos con los ácidos orgánicos por el transporte tubular, aumentando la dosis requerida de diurético para ser efectivo, y apareciendo resistencia a su actividad, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica. Dicha resistencia puede complicar el estado de los pacientes con síndrome cardiorrenal al aumentar de forma aguda o crónica la retención de sodio. (29)

Un nefrotóxico importante en la insuficiencia cardiaca aguda y el síndrome coronario es el radiocontraste utilizado en procedimientos diagnósticos y terapéuticos como la angiografía coronaria. El contraste yodado induce una gran vasoconstricción prolongada en la unión corticomedular renal, y altera la capacidad del riñón para autorregularse a través de la reducción de la síntesis de óxido nítrico, como vasodilatador principal. Estos efectos, junto a la toxicidad tubular directa del radiocontraste de yodo, conducen a la necrosis tubular y al daño renal. (30)

Otros fármacos a tener en cuenta son la metformina, que puede producir depósitos de ácido láctico y empeoramiento de la función cardiaca por su efecto ionotrópico negativo; los quimioterápicos, capaces de inducir el síndrome de lisis tumoral con un aumento del nivel de ácido úrico repentino, siendo esta sustancia tóxica para el miocardio y para los componentes tubular e intersticial del riñón; y los antibióticos que pueden causar nefritis intersticial y disfunción tubular, empeorando una posible insuficiencia renal previa. (8)

6.1.5. Disfunción endotelial

La alteración de la hemodinámica y el sistema neurohormonal anteriormente explicadas, producen disfunción endotelial. Se altera la biodisponibilidad de óxido nítrico en el endotelio y como consecuencia también la circulación coronaria, predisponiendo a los pacientes a sufrir trombosis y aterosclerosis, ya que el óxido nítrico es el encargado de regular el flujo de sangre coronario a través de la vasodilatación, disminución de las resistencias vasculares e inhibición de la agregación plaquetaria.

A nivel sistémico, la disfunción endotelial produce inflamación vascular, asociada a la producción de citoquinas y sustancias vasoactivas en la pared vascular, endureciendo la pared de las arterias. El aumento de la rigidez arterial determina un aumento de la poscarga, que favorece la hipertrofia ventricular y aumenta las necesidades energéticas para la contracción cardiaca; altera el flujo coronario y produce un anormal acoplamiento entre los ventrículos y las arterias. (31)

En el riñón, dicha disfunción, se describe como la alteración de la vasorelajación por la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, un déficit de los cofactores de la síntesis del óxido nítrico y la reducción de su liberación o aumento de la degradación.

La esclerosis glomerular segmentaria es uno de los principales trastornos renales asociado a la disfunción endotelial, en la que se encuentran implicados la lesión de los podocitos y la depleción y colapso de los capilares gomerulares, con el consiguiente aumento del TGFβ en los podocitos, y con frecuencia asociado a proteinuria y pérdida progresiva de la función glomerular. (32)

6.1.6. Estrés oxidativo

Se conoce que las interacciones entre SRAA, SNS y la inflamación, pueden favorecer el desarrollo del síndrome cardiorenal a través de una sobreexpresión de las vías de estrés oxidativo. En los riñones, la producción de especies reactivas de oxígeno tiene lugar en respuesta a estímulos generados por la angiotensina II y la aldosterona. La angiotensina II parece actuar de forma preferente en las células epiteliales tubulares, mientras que la aldosterona está implicada en la lesión de los podocitos. Las enzimas NOX son la principal fuente de especies reactivas de oxígeno en las células musculares lisas renales, las cuales se encargan de la regulación del flujo renal a través de la reacción del anión superóxido con óxido nítrico formando ONOO⁻, una molécula extremadamente citotóxica, que actúa limitando el efecto vasodilatador del óxido nítrico en las arteriolas aferentes, produce inflamación y alteraciones en la función vascular y renal, como se resume en la figura 7. (23)

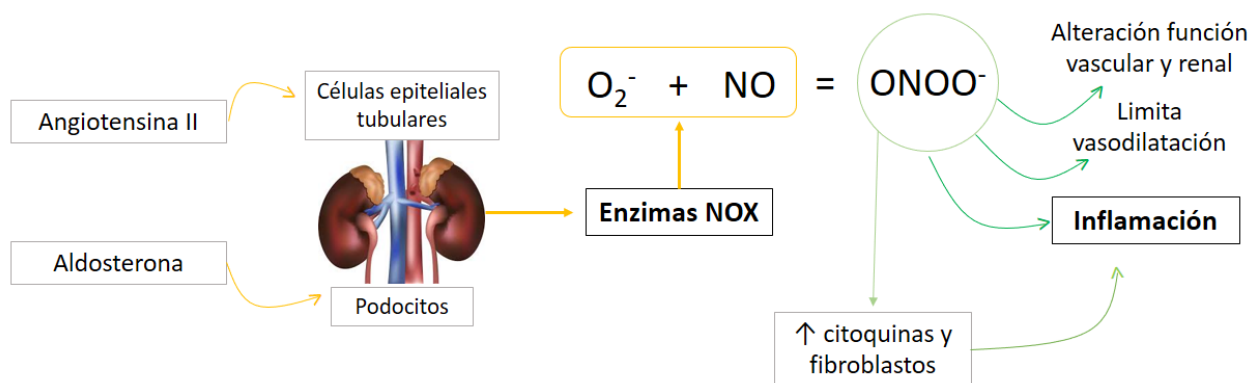


Figura 7. Estrés oxidativo como mecanismo fisiopatológico

La interacción entre citoquinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y agentes apoptóticos, también produce daño renal por disfunción tubular y pérdida de células epiteliales, ambas alteraciones estrechamente relacionadas con cambios estructurales y funcionales de la microvasculatura, afectando al flujo sanguíneo que llega al riñón. Además, el exceso de especies reactivas de oxígeno causa daño inflamatorio glomerular al promover la sobreproducción de citoquinas y quimioquinas procedentes del endotelio mesangial, las células epiteliales y endoteliales del túbulo proximal y los fibroblastos intersticiales, que como mediadores inflamatorios favorecen la activación leucocitaria y una respuesta inflamatoria. (33)

6.2. SCR tipos 3 y 4

El daño renal es considerado un importante predictor de pronóstico clínico, ya que con frecuencia produce alteraciones en la función de órganos remotos como el corazón, los pulmones, el hígado o el cerebro.

Los riñones participan en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y de la presión sanguínea, en la eliminación de toxinas urémicas, en la producción de eritropoyetina y en otras importantes funciones neuroendocrinas como la activación del SRAA, el SNS y la vitamina D.

Por su importante papel en todos estos procesos, la alteración de la función renal, puede conducir al desarrollo de trastornos metabólicos y funcionales de órganos a distancia. Por lo tanto, puede afectar concretamente al corazón a través de varias vías que pueden dividirse en: efectos directos e indirectos, explicados de forma resumida en la figura 8.

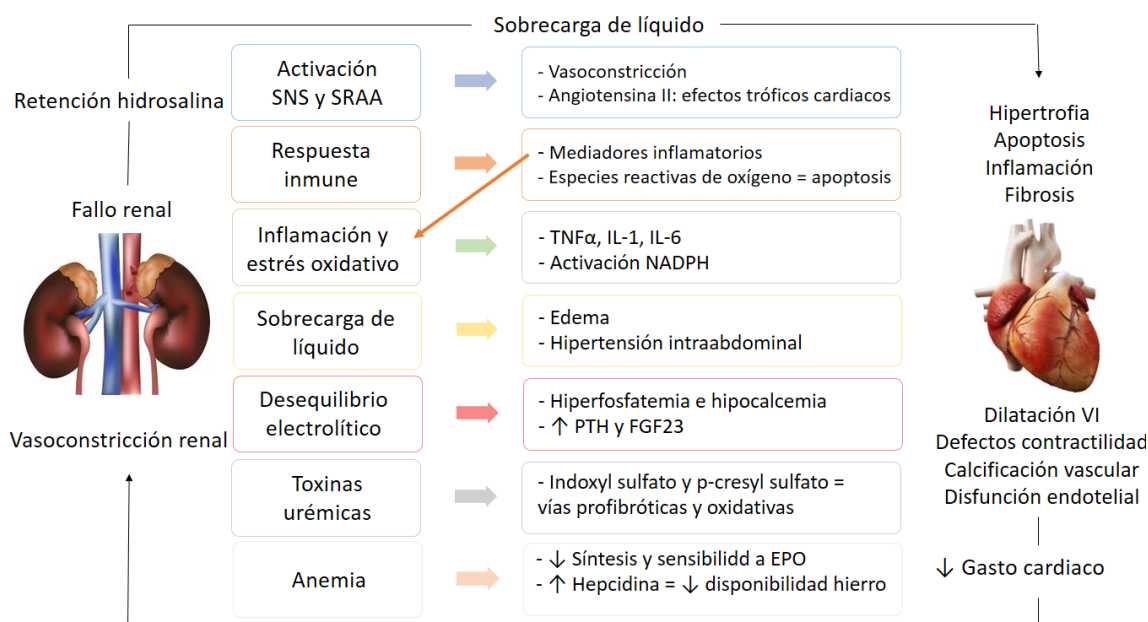


Figura 8. Fisiopatología SCR tipos 3 y 4

6.2.1. Efectos directos

6.2.1.1. Activación del SNS y SRAA

La activación del SNS puede producir efectos adversos derivados de la actividad de la noradrenalina, trastornos de la homeostasis del calcio miocárdico, aumento de la demanda de oxígeno cardíaca y apoptosis de los cardiomiocitos mediada por la estimulación de receptores β_1 adrenérgicos y la activación del SRAA.

La activación del SRAA en el daño renal precipita la liberación de angiotensina II, produce vasoconstricción y posterior pérdida de la homeostasis del líquido extracelular. La angiotensina II puede modificar la estructura y función miocárdica, producir hipertrofia celular y precipitar la apoptosis de las células miocárdicas. También puede activar la enzima NOX en las células endoteliales, en las musculares lisas vasculares y en los cardiomiocitos, favoreciendo la formación de especies reactivas de oxígeno. (34)

6.2.1.2. Inmunidad innata y adaptativa

Como iniciadores de la respuesta inmune innata que tiene lugar durante el daño renal agudo, se ha propuesto la activación del complejo de receptores Toll-like, la liberación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y productos mitocondriales.

La respuesta adaptativa, por su parte, se encuentra estimulada por la especificidad antigénica de receptores en los linfocitos B y T que reaccionan frente a diferentes estructuras antigénicas. La activación antígeno-T dependiente ha sido demostrada en modelos experimentales de daño por isquemia-reperfusión. (35)

Este modelo de estudio de isquemia-reperfusión es utilizado con gran frecuencia, al ser la isquemia la etiología más común de daño renal agudo en pacientes ingresados. En estos modelos de estudio, se ha visto que el daño renal agudo promueve una respuesta inmune sistémica, caracterizada por un aumento de los niveles circulantes de mediadores inflamatorios. En la reperfusión, los túbulos renales lesionados, se convierten en una gran fuente de citoquinas y quimioquinas. El flujo sanguíneo renal, de reducido aproximadamente al 50%, permanece en estos niveles tras la reperfusión, como consecuencia de un desequilibrio entre los mediadores vasoactivos y la disfunción endotelial, lo que predispone al edema intersticial y al tráfico de leucocitos, como aparece esquematizado en la figura 9. (3)

Ya sea por la activación antigénica o por la presencia de quimioquinas, los linfocitos T son activados rápidamente desde el inicio de la respuesta inmune y actúan como puente de unión entre los sistemas innato y adaptativo. Esta respuesta inmune específica en contexto de daño renal, favorece la activación de vías inflamatorias por reclutamiento tubular y endotelial de leucocitos en los riñones. (34)

El daño renal, además, produce alteraciones en la respuesta de las células inmunes y en el tráfico, adhesión y extravasación a los tejidos de los leucocitos tanto en el riñón como en órganos a distancia, principalmente el corazón.

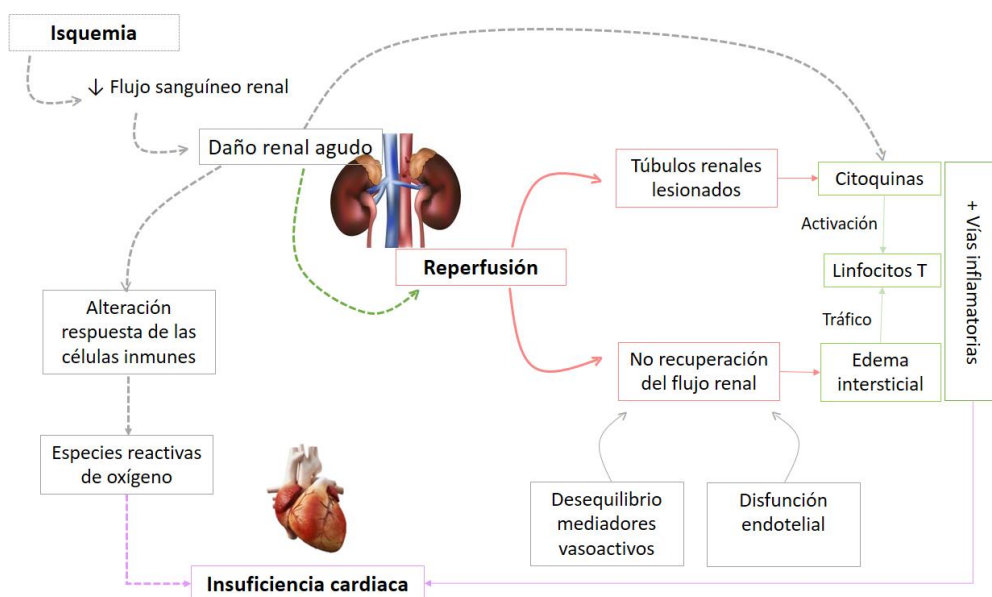


Figura 9. Sistema inmune en la fisiopatología de SCR 3 y 4

Durante el daño renal agudo, las quimioquinas reclutan células inflamatorias, y favorecen la consiguiente infiltración cardiaca por neutrófilos. Además, la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular inicia el daño isquémico de los tejidos, liberando especies reactivas de oxígeno, proteasas y mieloperoxidasa, que también estimulan citoquinas implicadas en el desarrollo de insuficiencia cardiaca. (34)

De este modo, la infiltración cardiaca por células de la inmunidad contribuye a la proliferación celular y la inflamación, induciendo la hipertrofia y fibrosis miocárdica. Y el aumento de los niveles de glóbulos blancos implica mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio. (22)

6.2.1.3. Mediadores inflamatorios y estrés oxidativo

Se ha demostrado que, los niveles de citoquinas circulantes tipo TNF α , IL-1 e IL-6 aumentan inmediatamente tras el daño renal por isquemia-reperfusión, y ello se relaciona con cambios funcionales cardiacos tales como dilatación del ventrículo izquierdo y prolongación del tiempo de relajación. Curiosamente, estas alteraciones no se han visto en casos de nefrectomía bilateral, lo que sugiere que es el daño por isquemia-reperfusión, y no el estado de uremia el que las produce. La isquemia aguda produce depleción de ATP, daño epitelial tubular y muerte celular por hipoxia. La perfusión empeora la situación al favorecer la formación de especies reactivas de oxígeno, la activación de leucocitos, la infiltración, y en definitiva la inflamación. (36)

En relación con la repercusión de las citoquinas, se realizó un estudio en corazones de rata, en el cual se vio que la perfusión con TNF α producía disminución de la presión diastólica en el ventrículo izquierdo y vasoconstricción coronaria; y en un periodo de tiempo entre 2 horas y 2 días, se alteraba la función contráctil y se desarrollaba dilatación del ventrículo izquierdo, que podía persistir hasta 10 días, en dependencia de la dosis de TNF α perfundida. (34)

Otro estudio realizado en animales, demostró que se producía un aumento en la expresión de TNF α , IL-1 e ICAM-1, 48 horas después de una lesión renal aguda, acompañada de infiltración leucocitaria del corazón, apoptosis de los cardiomiocitos y cambios electrocardiográficos. El TNF α , también es rápidamente liberado por los mastocitos y los macrófagos cardiacos en respuesta a isquemia miocárdica, y puede incluso ser sintetizado y liberado directamente por los cardiomiocitos. (37)

Por otro lado, el SNS y el SRAA participan en el mantenimiento de una situación de estrés oxidativo. La angiotensina II activa la NADPH oxidasa, fuente primaria de especies reactivas de oxígeno, sintetizadas en las células musculares lisas del endotelio, en los miocitos y en las células tubulares renales, capaces de producir disfunción mitocondrial. La familia de las NADPH oxidasas, parece cumplir un papel esencial en la regulación de las vías de señalización subyacentes a ciertas funciones celulares como el crecimiento, la diferenciación, migración y proliferación, por lo que se ha considerado que tienen una participación importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. Las especies reactivas de oxígeno influyen en el remodelamiento cardiaco, la contractilidad miocárdica, el transporte de hierro y el manejo del calcio. (23)(38)

Además, la función cardiaca normal requiere un aporte continuo de ATP, que en condiciones fisiológicas se obtiene de la oxidación de ácidos grasos, y solo una pequeña parte proviene de la oxidación de piruvato, producto final de la glicolisis o derivado del lactato. Ambas vías de oxidación tienen lugar en la matriz mitocondrial. En la insuficiencia cardiaca, los niveles de ATP miocárdico disminuyen, como se refleja en la figura 10, consecuencia de un descenso del metabolismo oxidativo mitocondrial, que solo alcanza el 60-70% de los niveles normales, por lo que se produce un aumento compensatorio del consumo de glucosa y de la glicolisis. La reducción del metabolismo oxidativo determina el depósito de ácidos grasos libres en los cardiomiocitos. Y ya sea la lipotoxicidad de los ácidos grasos circulantes o su depósito intracelular, predispone al estrés oxidativo mitocondrial, de tal forma que este se perpetúa, produciendo efectos nocivos en el corazón. (23)

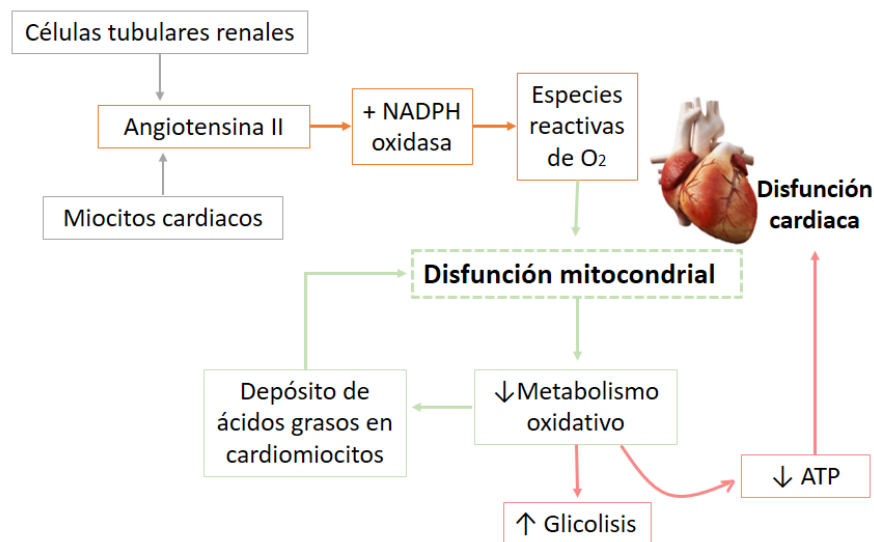


Figura 10. Estrés oxidativo

6.2.1.4. Apoptosis celular

Se trata de un mecanismo fisiológico que permite el mantenimiento de la homeostasis celular y preserva los tejidos, pero si se pierde su regulación, puede convertirse en la base de numerosas patologías.

La apoptosis de los miocitos cardiacos y la infiltración de neutrófilos son dos de los contribuyentes esenciales en la fisiopatología de las enfermedades cardiacas, que aparece de forma secundaria a daño renal agudo. La muerte celular puede ser precipitada por hipoxia, isquemia y/o hipertrofia cardiaca, condiciones secundarias a una poscarga excesiva, y puede perpetuarse gracias al estrés oxidativo y la inflamación.

Varios factores favorecen la liberación de proteínas propapoptóticas, reflejados en la figura 11, como son las deficiencias nutricionales, ciertas toxinas, la hipoxia y el estrés oxidativo, al producir cambios en la membrana interna mitocondrial y apertura de su poro de transición de permeabilidad. La regulación de estos eventos apoptóticos la realiza la familia de las proteínas Bcl-2, que a su vez juega un importante papel regulando la respuesta al estrés miocárdica.

Durante el daño renal agudo, las quimioquinas reclutan células inflamatorias que favorecen la infiltración por neutrófilos del tejido cardiaco, pudiendo ser este uno de los factores causales de la apoptosis de los miocitos en los síndromes renocardiacos. (35)

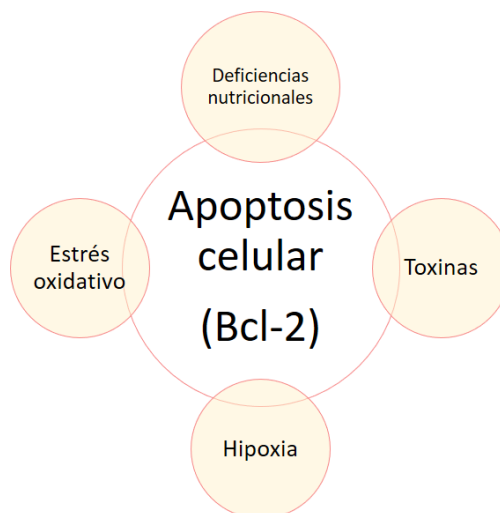


Figura 11. Apoptosis celular

6.2.2. Efectos indirectos

6.2.2.1. Sobrecarga de líquido

La oliguria, en contexto de enfermedad renal, puede producir una sobrecarga de volumen con retención de sodio, que favorece el desarrollo de edema sistémico, hipertensión, edema pulmonar y disfunción miocárdica.

Por otro lado, la congestión venosa esplácnica e intersticial predispone a los pacientes a sufrir un aumento de la presión intraabdominal, disminuyendo el retorno venoso y dificultando el flujo sistólico. El diafragma se encontrará elevado, incrementando la presión intratorácica, y comprometiendo la capacidad de contracción ventricular, que determina un descenso del gasto cardiaco.

En este contexto, la compresión venosa y el aumento de la presión intraparenquimatosa renal, pueden conducir a un descenso de la tasa de filtración glomerular. La hipotensión arterial sistémica y el bajo gasto cardiaco hacen aún más grave la alteración de la función renal por la hipertensión abdominal. La disfunción renal pone en marcha el SRAA que supone retención hídrica y de nuevo empeoramiento de la hipertensión abdominal. (39)

6.2.2.2. Desequilibrio electrolítico

La patología cardiovascular en pacientes con enfermedad renal, se atribuye en parte a las alteraciones sistémicas del metabolismo mineral. Ya desde estados 3 de la enfermedad renal crónica, los riñones pierden capacidad para excretar fósforo, lo que se traduce en hiperfosfatemia, y estimulación de la liberación de hormona paratiroidea (PTH) y factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF23). Además, la incapacidad de realizar la conversión renal de la vitamina D en su forma activa, disminuye la absorción de calcio en el intestino, y eleva aún más las concentraciones de PTH, como se sintetiza en la figura 12, siendo el riñón incapaz de responder de manera adecuada a esta elevación de PTH y de FGF23. (40)

La PTH estimula la resorción ósea, la síntesis de vitamina D y la reabsorción renal de calcio. La hiperfosfatemia, además, estimula la síntesis de FGF23 en el hueso, capaz de aumentar la excreción renal de fósforo inhibiendo su reabsorción en la nefrona y disminuyendo la producción de calcitriol al suprimir la actividad del enzima 1α hidroxilasa. La concentración de FGF23 circulante, a la que el riñón no responde de manera adecuada, aumenta progresivamente conforme la capacidad de excreción renal de fósforo disminuye. Sus niveles son de 2-5 veces superiores al normal en fases tempranas de enfermedad renal crónica, pero pueden alcanzar niveles 1000 veces superiores en la insuficiencia renal crónica avanzada. (41) La exposición prolongada al FGF23, por su degradación renal alterada, se asocia con calcificación vascular, hipertrofia ventricular, disfunción endotelial y mayor mortalidad por eventos cardiovasculares. (42)

El calcio, por su parte, juega un papel central en la regulación de la contracción y relajación miocárdicas. La evidencia sugiere que alteraciones de sus niveles pueden ser causa importante de trastornos de la función contráctil en la insuficiencia cardiaca. (22)

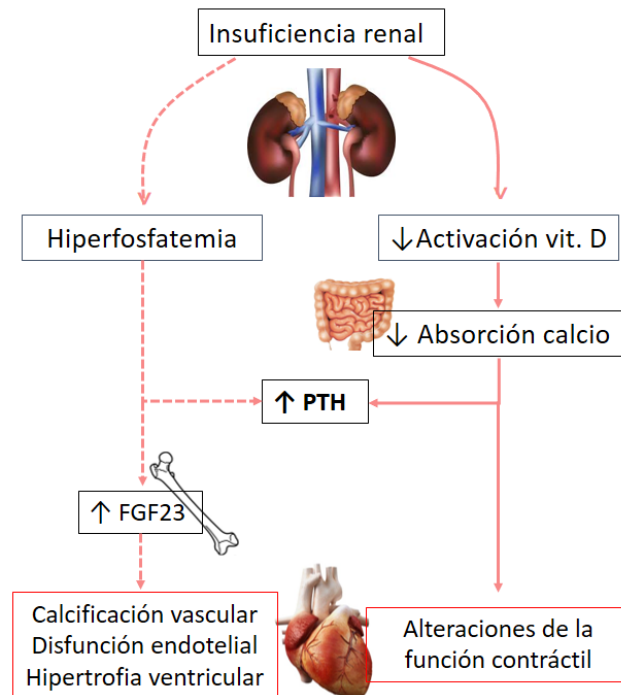


Figura 12. Desequilibrio electrolítico

El déficit de vitamina D, el exceso de PTH y los trastornos del calcio/fósforo son considerados factores de riesgo cardiovascular al asociarse a un aumento de la presión sanguínea, resistencia a la insulina, diabetes y dislipemia. Posiblemente, la complicación más grave asociada a esta pérdida de homeostasis mineral, es la calcificación vascular. Las sales de calcio y fosfato se depositan en los tejidos blandos y los vasos sanguíneos, causando rigidez arterial y disminución de la luz de los vasos, con pérdida de la elasticidad de los vasos y aumento de la velocidad de flujo, que favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. (43)

6.2.2.3. Acidemia

Parece alterar el metabolismo cardiaco energético e inducir vasoconstricción pulmonar, aumentando la poscarga ventricular derecha. El exceso de ácidos puede alterar la estructura de proteínas e interferir con su función normal, disminuyendo la contractilidad miocárdica. (34)

6.2.2.4. Toxinas urémicas

Los compuestos que interesan en este sentido, son las toxinas urémicas unidas a proteínas, y dentro de ellas, parecen tener un papel más relevante dentro del síndrome cardiorrenal la indoxyl sulfato y la p-cresyl sulfato, asociadas a un riesgo cardiovascular y mortalidad elevados. Ambas derivan del metabolismo por parte de la microbiota intestinal del triptófano, la tirosina y la fenilalanina procedentes de la dieta. Los cambios en dicha microbiota son comunes en el contexto de enfermedad renal crónica, y las consiguientes alteraciones de la absorción favorecen un aumento de la producción de solutos urémicos. La toxina urémica indoxyl sulfato parece acelerar la progresión de la enfermedad renal a través de vías profibróticas y oxidativas, por las que se produce daño tubular, fibrosis renal intersticial y esclerosis glomerular, que determinan en último lugar la disfunción renal. (44)

La acumulación de toxinas urémicas tiene efectos negativos directos también en el corazón, al favorecer la fibrosis, la hipertrofia y el estado proinflamatorio en los fibroblastos cardiacos, cardiomiocitos y monocitos. El aumento de la concentración de estas toxinas se asocia, por lo tanto, a disfunción ventricular diastólica izquierda, fibrosis cardiaca, aumento del TNF β , de la expresión de la proteína fosforilada NF κ β y del estrés oxidativo cardiaco. (45)

6.2.2.5. Anemia

En la enfermedad renal crónica, la hepcidina, encargada de regular la absorción y el transporte de hierro, se produce en niveles excesivos, reduce la cantidad de hierro absorbido y lo mantiene atrapado en los macrófagos hepáticos y de la médula ósea. Esta situación de déficit de hierro contribuye a la alteración de la eritropoyesis y la proliferación de los precursores eritropoyéticos, exacerbando la anemia con el progreso de la enfermedad renal. (40)

En un estudio se demostró que la anemia en el síndrome cardiorrenal es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección cardiaca reducida. La presencia de anemia y disfunción renal de forma conjunta, influye independientemente de otros factores en el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca. (46)

Como consecuencia de la anemia se produce hipoxia tisular, que favorece la vasodilatación periférica y la disminución de resistencias vasculares, lo que conlleva una reducción de la presión sanguínea con disminución del flujo sanguíneo que llega a las nefronas y por tanto se reduce la filtración glomerular. El reducido flujo renal sanguíneo activa el SRAA, causando retención hidrosalina que se traducirá en hipertrofia ventricular, apoptosis de las células miocárdicas, fibrosis y cardiomiopatías. (21)

7. Conclusión

El síndrome cardiorenal es la alteración del corazón y los riñones donde la disfunción aguda o crónica de uno de ellos, puede inducir la disfunción del otro.

Entre los factores de riesgo para desarrollar esta patología se encuentran:

La obesidad, al producir una circulación hiperdinámica, depósito ectópico lipídico cardiaco y renal, un estado inflamatorio por liberación de adipocinas y claudicación de los mecanismos compensatorios de autorregulación renal de la filtración.

La anemia, que progresa junto a la enfermedad renal y se debe principalmente a la disminución de la síntesis de EPO y la alteración de la función de hepcidina. E incluso el déficit aislado de hierro, incapaz de cubrir las necesidades de la mioglobina cardiaca responsable del transporte de oxígeno, ni de las hemoproteínas de la CTE mitocondrial, induciendo rápidamente disfunción contráctil cardiaca.

La hipertensión por la pérdida acelerada de nefronas que supone, y de igual forma que la patología renal y cardiaca, incluye en su fisiopatología la interacción de catecolaminas, citoquinas inflamatorias, el SRAA y el estrés oxidativo.

Y finalmente, la diabetes, que determina un estado de hiperfiltración renal y con frecuencia progresa a nefropatía diabética, siendo esta un importante factor de riesgo de patología coronaria.

Por lo que respecta a la fisiopatología del síndrome cardiorenal, los mecanismos que tienen un papel más importante son:

La disfunción neurohumoral, con la activación del SRAA y del SNS. Por una parte, el SRAA contribuye al desarrollo de hipertensión sistémica y renal por retención hidrosalina, y la angiotensina II y la aldosterona estimuladas por este sistema, tienen efectos tróficos sobre las células cardiacas y tubulares renales. Por otra parte, el SNS favorece un estado inflamatorio que responde a la producción de citoquinas por hígado y corazón, y requiere más estudios a nivel renal, puesto que se ha demostrado la mejoría del filtrado glomerular tras su supresión en pacientes con patología renal, pero sin insuficiencia cardiaca asociada.

La participación de monocitos y macrófagos, la translocación de lipopolisacárido de bacterias gram negativas favorecida por la congestión venosa presente en la insuficiencia cardiaca y enfermedad renal, y la PCR, que perpetúan el estado inflamatorio.

Ciertos fármacos pueden producir daño renal, como los diuréticos, con posibilidad de provocar una depleción excesiva del volumen intravascular, o el contraste yodado que induce una gran vasoconstricción prolongada y toxicidad tubular directa.

La interacción entre el SRAA, SNS y la inflamación supone una sobreexpresión de las vías de estrés oxidativo, estimulando la producción de especies reactivas de oxígeno que alteran el flujo renal, causan daño inflamatorio glomerular e influyen en la contractilidad miocárdica y el remodelamiento cardiaco.

Las insuficiencias cardiaca y renal conducen a un estado de sobrecarga hídrica y congestión venosa que predisponen a la hipertensión abdominal. Esta situación aumenta, a su vez, la presión intratorácica comprometiendo la contractilidad cardiaca y produce un descenso de la filtración glomerular renal.

El fallo renal se acompaña de alteración del metabolismo fosfocálcico, mediado por hiperparatiroidismo y elevación del FGF-23, favoreciendo la calcificación vascular, hipertrofia ventricular y disfunción endotelial.

Participan también algunas toxinas urémicas, siendo la indoxyl sulfato y la p-cresyl sulfato las más estudiadas. Se han relacionado con un elevado riesgo cardiovascular y aceleración de la progresión en la enfermedad renal a través de vías profibróticas y oxidativas.

Por último, la anemia asociada a patología renal se relaciona con un peor pronóstico de los pacientes, quienes presentan un mayor riesgo de mortalidad por eventos cardiacos.

Actualmente, están también en estudio mecanismos alternativos a los anteriormente explicados: como la epigenética, la programación prenatal, el RNA no codificante o el papel de vesículas extracelulares. Sería importante averiguar si los tratamientos y fármacos que modulan las modificaciones epigenéticas previenen esta patología, pudiendo convertirse en un aspecto revolucionario del diagnóstico y tratamiento.

Dado que no existe ninguna terapia definitiva para tratar los diferentes tipos de síndrome cardiorrenal, la prevención es la estrategia clave, aunque continúa siendo un reto. Las estrategias de prevención primaria, cuyo objetivo principal es la modificación de los factores de riesgo son especialmente importantes. Desde el punto de vista terapéutico, el soporte hemodinámico en estados de bajo gasto, el alivio de los estados congestivos con un adecuado tratamiento diurético y la supresión de la activación neurohumoral, son los pilares del manejo de este síndrome.

No obstante, nuevos dispositivos y terapias como la monitorización de la presión intracardiaca, los antagonistas de receptores mineralocorticoides y la denervación simpática están siendo investigados.

8. Bibliografía

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703–11.
2. Lekawanvijit S, Krum H. Cardiorenal syndrome: acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins. *J Physiol.* 2014;592(18):3969–83.
3. Yap SC, Lee HT. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction: New Concepts and Experimental Evidence. *Anesthesiology.* 2012;116:1139–48.
4. Shiao C-C, Wu P-C, Huang T-M, Lai T-S, Yang W-S, Wu C-H, et al. Long-term remote organ consequences following acute kidney injury. *Crit Care.* 2015;19:438.
5. Casado Cerrada J, Pérez Calvo JI. Daño orgánico y síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc).* 2014;142(Supl 1):26–31.
6. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardíaca aguda: revisando paradigmas. *Rev Española Cardiol.* 2015;68(5):426–35.
7. Gnanaraj J, Radhakrishnan J. Cardio-renal syndrome [version1; referees: 3 approved]. *F1000Research.* 2016;5(F100 Faculty Rev):2123.
8. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031–42.
9. Ebong IA, Goff DC, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8:e540–8.
10. Hall J, Juncos L, Wang Z, Hall M, do Carmo J, da Silva A. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:75–88.
11. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, et al. Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions. *Inflammation.* 2014;37(4):1337–53.
12. Braga Libório A, Soares Uchoa R, Peixoto Aragão A, de Sousa Matos JD, Cosquillo Valdivia JM, de Alencar Matos F et al. Importance of anemia in the chronic Cardiorenal syndrome: Effects on renal function after heart transplantation. *Med Sci Monit.* 2012;18(10):611–6.
13. Babitt JL, Lin HY. Molecular Mechanisms of Hepcidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):726–41.
14. Kato A. Increased hepcidin-25 and erythropoietin responsiveness in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Future Cardiol.* 2010;6(6):769–71.
15. Macdougall IC, Canaud B, De Francisco ALM, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:882–6.
16. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond atp production. *Circ Res.* 2013;113:709–24.

17. Sato W, Sato Y. Midkine in nephrogenesis, hypertension and kidney diseases. *Br J Pharmacol.* 2014;171:879–87.
18. Jindal A, Garcia-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic Kidney Disease and the Cardiorenal syndrome: Old Disease New Perspectives. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):789–808.
19. Leung WK, Gao L, Siu PM, Lai CW. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: Current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study. *Life Sci.* 2016;166:121–30.
20. Bjornstad P, Cherney D, Maahs DM. Early Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes - New Insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(4):279–86.
21. Song MK, Davies NM, Roufogalis BD, Huang THW. Management of Cardiorenal Metabolic Syndrome in Diabetes Mellitus: A Phytotherapeutic Perspective. *J Diabetes Res.* 2014;2014.
22. Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, Briguori C, Kellum JA, McCullough PA, et al. Cardiorenal Syndrome Type 3: Pathophysiologic and Epidemiologic Considerations. *Contrib Nephrol.* 2013;182:137–57.
23. Rubattu S, Mennuni S, Testa M, Mennuni M, Pierelli G, Pagliaro B, et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: Is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci.* 2013;14:23011–32.
24. Schnermann J, Briggs JP. Tubuloglomerular Feedback - Mechanistic Insights from Gene-Manipulated Mice. *Kidney Int.* 2008;74(4):418–26.
25. Hundae A, McCullough PA. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes. *Nephron Clin Pr.* 2014;127:106–12.
26. Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, Uriel N, Cotter G. Inflammatory activation: cardiac, renal and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2).
27. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):485–95.
28. Aronson D, Abassi Z, Allon E, Burger AJ. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:637–43.
29. Prosek J, Agarwal A, Parikh S V. Cardiorenal syndrome and the role of ultrafiltration in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10:81–8.
30. Virzi GM, Clementi A, Brocca A, De Cal M, Vescovo G, Granata A, et al. The hemodynamic and nonhemodynamic crosstalk in cardiorenal syndrome type 1. *CardioRenal Med.* 2014;4:103–12.
31. Tomiyama H, Yamashina A. Vascular Dysfunction: A Key Player in Chronic Cardio-renal Syndrome. *Intern Med.* 2015;54:1465–72.
32. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Endothelial dysfunction in renal failure: Current update. *Curr Med Chem.* 2016;23:2047–54.

33. Tamay-Cach F, Quintana Pérez JC, Trujillo-Ferrara JG, Cuevas-Hernández RI, del Valle-Mondragón L, García-Trejo EM, et al. A review of the impact of oxidative stress and some antioxidant therapies on renal damage. *Ren Fail.* 2016;38(2):171–5.
34. Clementi A, Virzi GM, Brocca A, De Cal M, Pastori S, Clementi M, et al. Advances in the pathogenesis of cardiorenal syndrome type 3. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:1–8.
35. Virzi GM, Day S, de Cal M, Vescovo G, Ronco C. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. *Crit care.* 2014;18:201.
36. Scindia Y, Dey P, Thirunagari A, Liping H, Rosin DL, Floris M, et al. Hepcidin Mitigates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Modulating Systemic Iron Homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2800–14.
37. Virzi GM, Clementi A, Ronco C. Cellular apoptosis in the cardiorenal axis. *Heart Fail Rev.* 2016;21:177–89.
38. Sirker A, Zhang M, Shah AM. NADPH oxidases in cardiovascular disease: Insights from in vivo models and clinical studies. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:735–47.
39. Nguyen VQ, Gadiraju T V., Patel H, Park M, Le Jemtel TH, Jaiswal A. Intra-abdominal Hypertension: An Important Consideration for Diuretic Resistance in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin Cardiol.* 2016;39(1):37–40.
40. Charytan DM, Fishbane S, Malyszko J, McCullough PA, Goldsmith D. Cardiorenal syndrome and the Role of the Bone-Mineral Axis and Anemia. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):196–205.
41. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393–408.
42. Kovesdy CP, Quarles L. The Role of Fibroblast Growth Factor-23 in Cardiorenal Syndrome. *Nephron Clin Pr.* 2013;123(3–4):194–201.
43. Ronco C, Cozzolino M. Mineral metabolism abnormalities and vitamin D receptor activation in cardiorenal syndromes. *Heart Fail Rev.* 2012;17:211–20.
44. Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Animal models to study links between cardiovascular disease and renal failure and their relevance to human pathology. *Front Immunol.* 2015;6:465.
45. Lekawanvijit S. Role of Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins in Cardiorenal Syndrome and Potential Treatment Modalities. *Circ J.* 2015;79:2088–97.
46. Kajimoto K, Sato N, Keida T, Sakata Y, Takano T. Associations of Anemia and Renal Dysfunction with Outcomes among Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1912–21.