

Insuficiencia combinada cardiorenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardíaco

Carlos Caramelo^a y Paloma Gil^b

^aServicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de La Princesa. Universidad Autónoma. Madrid. España.

La importancia de la enfermedad cardiovascular como primera causa de morbimortalidad en nuestro medio justifica el extraordinario esfuerzo realizado en la investigación de su etiopatogenia, pronóstico y tratamiento. Dentro de este marco, en los últimos años se ha tomado conciencia progresiva del papel de la insuficiencia renal (IR) en el pronóstico global de las enfermedades cardiovasculares¹. La IR, en grados diferentes de severidad, acompaña de forma extremadamente frecuente a la insuficiencia cardíaca (IC) y en trabajos recientes se considera que puede predecir la mortalidad en la IC congestiva con mayor exactitud que la fracción de eyección o la clasificación de la New York Heart Association².

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Grigorian-Shamagian et al³ analizan el papel de la IR como factor predictivo de mortalidad por IC. Sus datos, aunque limitados a la población con ingreso hospitalario, contienen una serie de aportaciones de interés respecto a un tema que ocupa en la actualidad un plano relevante de atención. En primer lugar, se trata de una casuística española que analiza un número elevado de pacientes (n = 552). Segundo, a diferencia de otras series centradas casi exclusivamente en el fallo sistólico, este estudio examina tanto los casos con función sistólica deprimida (FS-D) como preservada (FS-P). Los resultados proporcionan información útil desde el punto de vista clínico, que subraya la importancia de la IR en el pronóstico y la evolución de la IC.

¿Cómo empeora la IR el pronóstico de la IC? En la serie que comentamos, destaca el mal pronóstico de los pacientes con IR severa, que afecta tanto al grupo con FS-P como con FS-D, aunque con mayor grave-

dad a este último. Es interesante resaltar que no se dispone de estudios que describan posibles diferencias en el comportamiento funcional renal entre pacientes con FS-P frente a FS-D.

Independientemente de la etiología, la presencia de IR condiciona un incremento del riesgo y de la mortalidad cardiovascular, confirmado en estudios a gran escala, como HOPE⁴ y HOT⁵. En un estudio español de prevalencia realizado en individuos hipertensos con más de 10 años de seguimiento, aparecía IR (aclaramiento de creatinina [CCr] < 60 ml/min) en el 14,6% de los pacientes⁶. El grupo de pacientes que desarrolló IR presentó una tasa de eventos cardiovasculares 2,5 veces mayor que el de pacientes con la función renal preservada. De hecho, el JNC-7 identifica el filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min como un factor principal de riesgo cardiovascular⁷. Sin embargo, es importante subrayar que las razones exactas de la potenciación mutua entre enfermedad cardiovascular y renal no están todavía suficientemente claras. En este sentido, las ideas vigentes sobre el tema son aún, en gran parte, conjeturales y sin una base experimental y de evidencia clínica suficientemente sólida. Es evidente que en el fallo combinado intervienen las dificultades en el tratamiento de líquidos y electrolitos, los factores de riesgo tradicionales y también los no tradicionales, como la hiperhomocistinemia, el producto Ca²⁺ P elevado, el exceso de parathormona, la anemia^{8,9}, el aumento de citocinas circulantes o la elevación de los inhibidores de la óxido nítrico sintasa, como la dimetilarginina asimétrica.

De igual manera, tal y como hipotetizan los autores, la relación entre la IC y la IR puede ser bidireccional; así, la IR podría acelerar la progresión de la IC y la IC podría influir en el desarrollo de IR. Esta afirmación sintoniza con impresiones clínicas recientes de otros grupos⁹, aunque sería precisa la realización de estudios sistemáticos para clarificar los límites de esta asociación.

En los últimos años se ha acuñado el término de insuficiencia cardiorenal (ICR) para referirse al fallo conjunto y generalmente severo de uno y otro órgano, resaltando no sólo la conexión entre ambos, sino también el hecho de que el fallo combinado requiere un

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 99-108

Correspondencia: Dr. C. Caramelo.
Laboratorio de Nefrología-Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz-Capio.
Reyes Católicos, 2. 29040. Madrid. España.
Correo electrónico: ccaramelo@fjd.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

tratamiento diferente del de la IC y la IR por separado¹. Dentro de la ICR, el componente de IC y el de IR no son necesariamente simétricos, ni en su gravedad, su historia natural o su evolución clínica. Este hecho determina una escala amplia de combinaciones posibles de fallo de ambos órganos, que en el caso de la IR abarca incluso entidades profundamente diferentes, como la IR aguda y la IR crónica. En los pacientes con ICR, el riñón suele estar afectado de forma orgánica, como parte de una enfermedad cardiovascular generalizada, pero también funcional, como consecuencia del propio fallo ventricular o de las alteraciones en el tratamiento y la distribución compartimental de los líquidos. Es importante recordar que el envejecimiento y la esclerosis renal condicionan la pérdida no sólo de unidades nefronales funcionantes (hasta más del 30% en individuos mayores de 50 años), sino también la disminución de la respuesta vasodilatadora, aunque con mantenimiento de la vasoconstricción. De igual manera, en la ICR, el fallo renal dificulta la eliminación de líquidos en presencia de un corazón disfuncionante, cerrándose así un círculo patogénico. Un hecho que se debe tener en cuenta es la llamativa recuperación de la función miocárdica que se observa al iniciar diálisis o ultrafiltración en algunos pacientes con cardiopatía avanzada¹.

La circunstancia de que un 56,5% de los pacientes del estudio que comentamos tuviera un FG < 60 ml/min/1,73 m² constituye una verdadera llamada de atención acerca de la magnitud de este problema. El porcentaje es prácticamente idéntico al publicado en un reciente estudio inglés (prevalencia de FG < 60 ml/min = 57%)¹⁰. En este contexto, el fallo renal modifica no sólo la respuesta a la administración de líquidos, sino también la relación del balance hidrosalino con la hemodinámica y la respuesta terapéutica, con particular referencia a los diuréticos.

En consonancia con otra tendencia general⁹, el estudio confirma la correlación significativa entre anemia, función renal e IC. Sin embargo, se trata de datos de cortes transversales y en un futuro será necesario disponer de resultados evolutivos para contestar a las preguntas clave, es decir, si la estabilización de la disfunción renal en pacientes con IC tiene un impacto favorable en la presencia de anemia y si, viceversa, la corrección de la anemia tiene un papel en la supervivencia de pacientes con IC y en el ritmo de deterioro de la función renal. En el aspecto particular de la anemia, también son incógnitas lo que ocurre en los pacientes con IR funcional o prerrenal, las variaciones de requerimientos de eritropoyetina (EPO) a lo largo de la evolución de la IC y el comportamiento de la producción endógena y de la respuesta hemopoyética a la EPO en presencia de cuadros de ICR severa. Es importante destacar que estamos ante cuadros de presentación más sutil de lo que se creía, y hay series en las que incluso con valores de creatinina en sangre (Crs) < 2 mg/dl, un 45% de los pacientes pre-

senta valores de hematocrito < 36% y hasta un 8% puede tener valores < 30%¹¹.

Estos aspectos traen al primer plano de importancia el método utilizado para estimar la disfunción renal. Desde el punto de vista estrictamente práctico, queda clara la indicación de realizar una estimación del FG en vez de guiarse por la mera creatinina (Cr) plasmática, recordando que es necesario que el FG haya descendido hasta cerca del 60% para que se haga claramente evidente en los valores de Cr plasmática. Grigorian-Shamagian et al³ llaman la atención sobre el número considerable de pacientes con disfunción renal moderada con Cr plasmática aparentemente normal; esta situación es especialmente notable en la población anciana. Como dato específico, el grupo con CCr de 30-60 ml/min tiene una Crs de 1,4 ± 0,3 mg/ml, una cifra que puede fácilmente pasar desapercibida a un observador no entrenado. Esta falta de fiabilidad de la Crs para valorar la verdadera afección de la función renal resalta la importancia de contar con técnicas de fácil aplicación para calcular el CCr. En la actualidad, se está imponiendo en las unidades cardiológicas el uso de las fórmulas de Cockcroft-Gault y del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD 1 y 2). De las fórmulas mencionadas, la primera tiende a sobrestimar el FG, mientras que las segundas, aunque más complejas y clásicamente utilizadas en pacientes con IR establecida, están actualmente validadas, tanto para la población sana como para los pacientes con IC¹² y no requieren el dato del peso corporal; sin embargo, tienden a infravalorar el FG. En cualquier caso, el punto clave es realizar siempre una estimación del FG en el paciente con IC, por todas las consecuencias que puede conllevar una IR no diagnosticada, a la que se ha denominado, gráficamente, «IR oculta». Este término intenta atraer la atención hacia individuos que, por su masa y/o su catabolismo muscular reducidos, presentan cifras de Cr en un rango normal o mínimamente elevado, pero un FG considerablemente disminuido.

Una observación de interés adicional del estudio de Grigorian-Shamagian et al³ es que la prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en los enfermos con IR atenúa el impacto negativo de ésta sobre el pronóstico cardiovascular, confirmando así informaciones previas obtenidas en pacientes con cardiopatía isquémica¹³ o hipertensos que desarrollan IR⁶. En lo concerniente al efecto de los IECA, es crítico el estado del volumen circulante eficaz (VCE). Así, aunque los mecanismos homeostáticos están destinados a proteger a los individuos contra la depleción de volumen, lo hacen al precio de que el riñón adquiera una dependencia máxima del sistema renina-angiotensina-aldosterona y pueda ser, por tanto, más sensible al tratamiento con IECA. Además, la adaptación neurohormonal determina la sobreestimulación de los mecanismos de conservación de volumen que anula, a su vez, la flexibilidad en el tratamiento

de líquidos y electrolitos. Esto implica la retención obligatoria de un porcentaje anormalmente alto de la ingesta hidrosalina y hace inevitables los edemas si esta última no se controla. Por ello, es recomendable que el uso de IECA en la ICR se comience en dosis bajas. Más aún, antes de administrar el IECA puede interesar que, transitoriamente, la depleción del VCE no sea máxima, ya sea reduciendo los diuréticos o permitiendo una ingesta controlada y breve de sal. Una medida de utilidad adicional en pacientes con IC e IR consiste en dar preferencia a los IECA de vida media más corta (p. ej., captopril) o que no requieren metabolismo renal (p. ej. fosinopril). Sobre esta base, puede decirse que en la ICR hay dos subpoblaciones de pacientes diferenciables por su respuesta al tratamiento con IECA: los que necesitan concentraciones de angiotensina II elevadas para preservar el FG y, por tanto, tienden a empeorar con los IECA, y los que tienen deterioro de FG por IC descompensada y mejoran con IECA. En este sentido, y aunque no proporcionan datos sobre el estado del VCE previo, Grigorian-Shamagian et al realizan una aportación interesante al tema de la utilidad de los IECA, sobre el cual los datos disponibles son escasos³.

Además de los IECA, otros aspectos del tratamiento son susceptibles de aplicaciones específicas en la ICR. El primero de ellos es el uso de diuréticos. Aquí deben resaltarse algunos puntos de interés principal: *a*) la presencia de IR añadida a la IC debe poner en consideración el uso de dosis sustancialmente más elevadas de diuréticos del asa, así como su administración en infusión, y *b*) las combinaciones de diuréticos con actividad predominante en diferentes segmentos nefronales siguen siendo una piedra de toque del tratamiento. Un valor de CCr < 30-40 ml/min, si bien desaconseja su uso sin el apoyo de diuréticos del asa, no es indicación expresa para la suspensión de diuréticos tiacídicos o distales, los cuales todavía pueden contribuir a la potenciación del efecto de la furosemida o la torasemida.

Por otra parte, la presencia de ICR redobla el interés por nuevos tipos de herramientas terapéuticas, que ofrecen la posibilidad de efectos diuréticos y/o natriuréticos sin favorecer el fallo prerrenal por depleción del VCE o los trastornos electrolíticos típicos de los diuréticos. En primer lugar, se está en vísperas del empleo clínico generalizado de los antagonistas de la arginina-vasopresina, llamados coloquialmente «vaptanes». Éstos ofrecen en la actualidad 2 alternativas posibles: los antagonistas de los receptores V2 puros, como el tolvaptán, que actúan exclusivamente sobre la eliminación renal de agua, y los que combinan antagonismo V2 con V1a, como el conivaptán, que se opone al efecto vasoconstrictor sistémico de la arginina-vasopresina, potencialmente importante en la IC. Estos fármacos tienen su mayor campo de acción en 2 escenarios clínicos: en condiciones de hiponatremia, a la que pueden mejorar drásticamente, y en la resistencia al

tratamiento con diuréticos del asa, en especial en presencia del *braking phenomenon*, de hipertrofia de las células del túbulo colector y de la farmacodinamia alterada por la propia IC¹⁴. En general, el beneficio que cabe esperar consiste en un aumento del gasto cardíaco, una reducción de las resistencias periféricas totales y de la presión arterial media —como resultado del antagonismo V1a—, así como una disminución de la congestión, una reducción de la precarga y un aumento de la concentración de sodio plasmático, como consecuencia del efecto anti-V2. En un estudio reciente¹⁵ se comparan por primera vez los efectos del tolvaptán (30 mg, 1 dosis diaria) con los de la furosemida (80 mg/día) en un grupo de pacientes con IC leve-moderada. Los resultados muestran que, aunque el efecto diurético es similar, la furosemida disminuye el flujo sanguíneo renal y tiende a provocar alteraciones del sodio y el potasio plasmáticos. No se han publicado aún datos comparativos de este tipo en individuos con cuadros de IC más grave.

Un segundo grupo de fármacos con aplicación en la ICR son los péptidos natriuréticos, como el ANP (carperitida) y BNP (nesiritida) humano recombinante. Estos compuestos, que se han empleado para la IC descompensada, están siendo investigados para la protección miocárdica y renal en diferentes circunstancias predisponentes al fallo combinado como, por ejemplo, en la cirugía cardíaca¹⁶. Sin embargo, hay dudas acerca de la utilidad de estos fármacos en presencia de fallo renal, e incluso se ha propuesto que este último podría empeorar o precipitarse con el uso de nesiritida. Sin embargo, en un estudio reciente no se demuestra un impacto significativo de nesiritida sobre la función renal¹⁷.

Un último tipo de fármacos que se debe tener en cuenta, no sólo por su efecto antianémico sino también por sus propiedades citoprotectoras miocárdicas y renales, son los agentes estimuladores de la eritropoyesis (*erythropoietic stimulating agents*, ESA). El reconocimiento del valor de evitar la anemia en la ICR^{8,10} está llevando a una mayor utilización de ESA, así como del hierro por vía intravenosa, en forma principalmente de sacarato y gluconato ferroso. Los ESA apuntan hacia una nueva concepción del tratamiento de la IC y la IR, en el que efectos hemodinámicos se suman a acciones regenerativas¹⁸.

La identificación temprana del paciente con enfermedad cardiovascular e IR conjunta es la piedra angular que puede permitir la modificación del mal pronóstico de estos enfermos. El tratamiento de los pacientes con ICR implica una colaboración eficaz entre cardiólogos, nefrólogos e internistas. Comprender *cuál es el mejor equilibrio posible para un determinado individuo* supone el conocimiento previo de los mecanismos de adaptación homeostásica, para tratar de impedir fases pendulares de llenado, que causan descompensación cardíaca, y vaciado, que deterioran la función re-

nal. El planteamiento terapéutico debe guiarse por objetivos realistas. Así, en el caso de un enfermo con fallo sistólico grave, el propósito puede limitarse a suprimir la disnea de reposo, mientras que en un individuo con enfermedad tricuspídea y anasarca puede plantearse disminuir los edemas solamente hasta el punto que no impidan realizar las actividades básicas de la vida diaria. Los tiempos del paciente pueden no ser los tiempos del médico o del hospital: el énfasis que parece necesario para el mantenimiento del equilibrio y la gradualidad de los cambios no es muchas veces compatible con las exigencias de un régimen de altas rápidas, si no hay una fuerte conexión con la asistencia primaria. En relación directa con el estudio de Grigorian-Shamagian et al³, es importante resaltar que no se dispone de datos suficientes acerca de la combinación de IC e IR en pacientes ambulatorios tratados tanto en asistencia primaria como en consulta especializada de cardiología. Un trabajo prospectivo que analizase este tema sería de gran interés epidemiológico y fisiopatológico.

En los pacientes con ICR, la transmisión precisa de la información relevante, con especial hincapié en la que se dé al médico que tratará al enfermo tras el alta, pero también la que tiene que recibir el propio paciente para su autocuidado, es un aspecto de máxima prioridad y terreno abonado para los más grandes aciertos y errores. En la evolución extrahospitalaria, algo a veces tan poco tenido en cuenta como la calidad del informe de alta y la comunicación directa entre los médicos responsables del enfermo en el hospital y en el área, son herramientas valiosas para el cumplimiento de los objetivos. Una explicación de por qué se empleó una medicación y no otra, una dosis y no otra, o una descripción del perfil de función renal durante el ingreso, pueden constituir datos prácticos valiosos. Asimismo, algunos elementos de educación de los pacientes y sus allegados pueden rendir excelentes resultados en términos preventivos, con ejemplos tales como la eliminación de los antiinflamatorios no esteroideos o la actitud ante sucesos potencialmente descompensadores.

En conclusión, resaltamos la importancia de concienciarse que el paciente con IR e IC presenta una entidad diferenciada de la que deben definirse sus aspectos peculiares y pautas útiles de manejo específico, teniendo en cuenta el elemento multifactorial y promoviendo un equilibrio individualizado de factores renales y hemodinámicos. Conseguir este equilibrio puede modificar el pronóstico negativo que nos revela la evidencia reciente^{3,6,7,13}.

BIBLIOGRAFÍA

- Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1780-3.
- De Santo NG, Cirillo M, Perna A, Pollastro RM, Frangiosa A, Di Stazio E, et al. The kidney in heart failure. *Semin Nephrol*. 2005;25:404-7.
- Grigorian-Shamagian L, Varela-Román A, Pedreira-Pérez M, Gómez-Otero I, Virgós-Lamela A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:99-108.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruther SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al; for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1999;351:1755-63.
- Segura J, Campo C, Gil P, Roldan C, Vigil L, Rodicio JL, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1616-22.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altamir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:48-52.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1775-80.
- De Silva R, Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J*. 2005; Dec 19; [Epub ahead of print].
- Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:803-12.
- O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, Jardine AG, Neilly JB, McDonagh TA. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* [serie en Internet]. 2005 Dic [publicado 19 Dic 2005]. 2006;8:63-7.
- Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Ezekowitz J, Norris CM, Tonelli M, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1587-91.
- Golestaneh L, Talreja A, Le Jemtel TH. Vasopressin antagonists in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2004;1:190-6.
- Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, Ouyang J, Zimmer CA, Orlandi C, et al. Vasopressin-2 receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:F273-F8.
- Silver MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:14-21.
- Cheng JW, Merl MY, Nguyen HM. Effect of nesiritide on renal function: a retrospective review. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21:1857-63.
- Chatterjee PK. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet*. 2005;365:1890-2.