

SINDROMUL CARDIORENAL – O SCURTA REVIZIE A LITERATURII DE SPECIALITATE

CARDIORENAL SYNDROME - A SHORT REVIEW BASED ON CURRENT UNDERSTANDING

prof.univ.dr. Mariana Rădoi, drd Mihai Greavu,
 Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Braşov,
 Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Braşov
 Autor corespondent: Mihai Greavu, e-mail: greavumihai@yahoo.com

Abstract:

Maintenance of blood volume, vascular tone, and hemodynamic stability depends on a set of elegant interactions between the heart and kidney. For some time, physicians have recognized that severe dysfunction in either of these organs seldom occurs in isolation. However, only recently have we attempted to define and apply the widespread concept of the cardio-renal syndrome (CRS). Despite our growing use of the term, there is still some debate as to its true definition. More important, the process itself remains enigmatic; our understanding of the complex physiological, biochemical, and hormonal derangements that encompass the CRS is woefully deficient and may lead to improper medical management of patients.

Key-words: cystatin C, cardiorenal syndrome, chronic kidney disease

Introducere

Sindromul cardiorenal (SCR) reprezintă termenul folosit pentru a descrie condițiile clinice în care disfuncția renală și cea cardiacă coexistă. Acest sindrom semnifică interacțiunea dintre cord și rinichi, atunci când disfuncția unuia antrenează disfuncția celuilalt [1;3]. Orice agresiune directă sau indirectă asupra cordului sau rinichilor poate iniția sau perpetua afectarea lor combinată, materializată prin alterări structurale sau funcționale.

Clasificare

Există un sistem de clasificare a SCR ce încorporează 5 subtipuri în funcție de organul ce a generat injuria și de modul de instalare a acesteia, acut sau cronic (tabel 1) [1].

Tipul	Sindromul	Afectarea primară	Afectarea secundară
1	Cardiorenal acut	Insuficiență cardiacă acută	Leziune renală acută
2	Cardiorenal cronic	Insuficiență cardiacă cronică	Insuficiență renală cronică
3	Renocardiac acut	Leziune renală acută	Insuficiență cardiacă acută
4	Renocardiac cronic	Insuficiență renală cronică	Insuficiență cardiacă cronică
5	Secundar	Afecțiune sistemică	Insuficiență cardiacă și renală

Tabel 1. Clasificarea sindromului cardiorenal

1. Sindromul cardio-renal acut (tipul 1) se definește ca înrăutățirea acută a funcției cardiace (insuficiență cardiacă acută, sindrom coronarian acut) care duce la leziune și/sau disfuncție renală.

2. Sindromul cardio-renal cronic (tipul 2) constă în modificări cronice ale funcției cardiace (insuficiență cardiacă cronică, boală coronariană cronică) care, în timp, sunt în măsură să determine afectare morfologică și/sau disfuncție renală.

3. Sindromul reno-cardiac acut (tipul 3). Înrautățirea acută a funcției renale (leziune renală acută) duce la afectare și/sau disfuncție cardiacă.

4. Sindromul reno-cardiac cronic (tipul 4). Boala cronică renală determină treptat leziune și/sau disfuncție cardiacă.

5. Sindroame secundare cardio-renale (tipul 5). Sunt boli sistemice care determină leziuni simultane și/sau disfuncții în ambele organe: cord și rinichi.

SCR a atras de mult timp atenția cardiologilor și nefrologilor în special pentru că această patologie asociază o morbiditate și mortalitate crescută.

Disfuncția renală are o prevalență crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă și sa dovedit

că aceasta reprezintă un marker puternic și independent al prognosticului nefavorabil [2; 4]. Similar, pacienții cu insuficiență renală sunt mai predispuși afectării cardiovasculare decât cei fără disfuncție renală. Într-un studiu recent se arată că aproximativ 44% din pacienții cu BRC în stadiul final au decedat datorită unor cauze cardiovasculare [5]. De asemenea arată că 50% din pacienții hemodializați vor suferi un infarct miocardic în următorii 2 ani [5].

Pe de altă parte există studii ce arată că tratamentul disfuncției renale poate îmbunătăți funcția cardiacă.

Fiziopatologia SCR

Teoria clasică leagă deteriorarea funcției renale în cazul pacienților cu insuficiență renală de hipoperfuzia renală datorată debitului cardiac scăzut [11; 13]. Fluxul inadecvat activează sistemul renină angiotensină aldosteron, rezultând retenție lichidiană, presarcină crescută și implicit agravarea insuficienței cardiace.

Totuși studii mai recente susțin că această explicație este mult prea îngustă și incompletă.

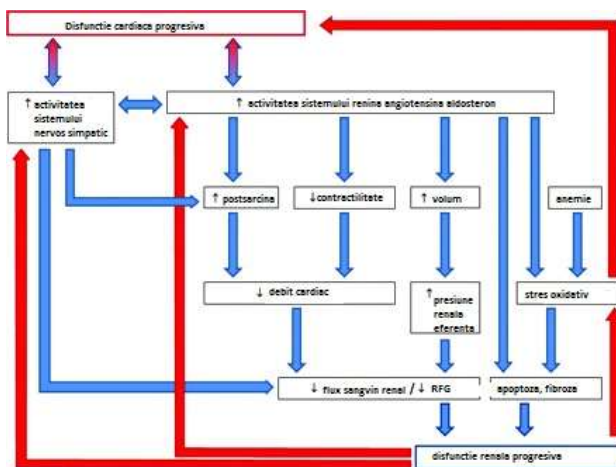


Fig 1. Mecanismele ce subliniază relația dintre insuficiența cardiacă și disfuncția renală.

Săgețile albastre indică mecanismele prin care IC poate duce la disfuncție renală iar săgețile roșii arată căile prin care insuficiența renală poate duce la insuficiența cardiacă.

Sistemul renină angiotensină aldosteron în SCR

Prin stimularea cronică a sistemului renină angiotensină aldosteron (SRAA) din cadrul insuficienței cardiace și renale rezultă efecte fiziopatologice severe ce afectează funcția ambelor sisteme [14; 17]. Dintre efectele

negative ale angiotensinei II putem enumera creșterea pre și post sarcinii din care va rezulta și creșterea consumului miocardic de oxigen. Unul dintre efectele negative recent descoperite al angiotensinei II îl reprezintă promovarea inflamației vasculare. Angiotensina II activează NADPH oxidaza la nivelul celulelor endoteliale, al celulelor musculare netede, celulelor tubulare renale și cardiomiocitelor, ceea ce duce la formarea radicalilor liberi de oxigen, mai ales a superoxidazei [6; 8]. Tot mai multe studii prezintă legătura dintre radicalii liberi de oxigen și procesul de îmbătrânire, inflamație și disfuncție progresivă de organ. Superoxidul este un antagonist al efectelor oxidului nitric care este responsabil de vasodilatație și natriureză și de asemenea reduce biodisponibilitatea acestuia [2; 4]. Stresul oxidativ afectează sinteza ADN-ului și determină producția citokinelor proinflamatorii cum ar fi interleukina 1 (IL1), interleukina 6 (IL6) și TNF alfa.

Sistemul nervos simpatic în SCR

Inițial activarea sistemului nervos simpatic (SNS) are un rol protector în insuficiența cardiacă. Scopul este de a menține debitul cardiac prin efecte cronotrope și inotrope pozitive asupra miocardului [14;18]. Totuși activarea SNS aduce și o serie de efecte negative asupra sistemului cardiovascular și renal. Activarea SNS are ca efect reducerea densității receptorilor beta de la nivelul miocardului și reducerea sensibilității acestora la pacienții cu insuficiență cardiacă și/sau renală [16; 19]. De asemenea catecolaminele au o contribuție importantă în hipertrofia ventriculară stângă dezvoltată la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) [19; 20]. Tot activarea SNS duce la creșterea apoptozei miocitelor [20] și la eliberarea crescută de neuropeptid Y.

Hipertensiunea venoasă intraabdominală în SCR

Insuficiența cardiacă este marcată de o creștere a presiunii venoase centrale ce reduce gradientul de perfuzie la nivelul patului capilar renal [22]. Studii recente arată că presiunea venoasă renală crescută poate duce la o reducere sau chiar oprire a filtrării glomerulare [22; 23] și că această creștere a presiunii venoase este chiar mai importantă decât hipoperfuzia renală prin scăderea presiunii arteriale. Compresia extrin-

secă a venelor renale a dus de asemenea la compromiterea funcției renale [16; 20].

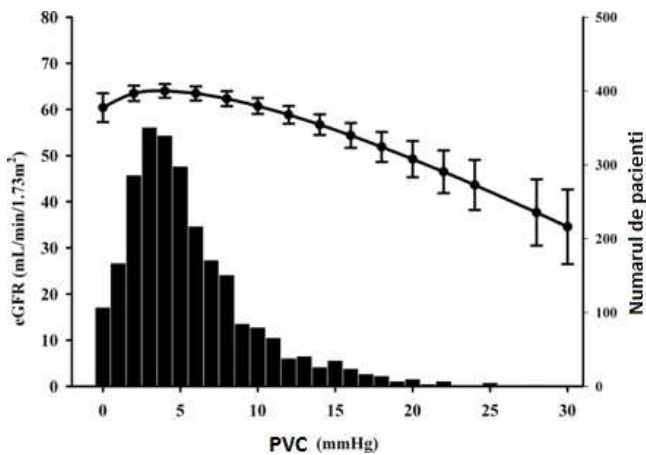


Fig. 2 Distribuția presiunii venoase centrale (PVC) și relația acesteia cu RFGe într-un studiu pe 627 pacienți cu IC. Există o corelație clară între PVC și disfuncția centrală la pacienții cu IC.

Presiunea venoasă intraabdominală este considerată crescută când atinge valoarea de peste 8 mmHg [23]. Reducerea presiunii venoase intraabdominale cu ajutorul diureticelor a fost corelată cu îmbunătățirea funcției renale [13; 22].

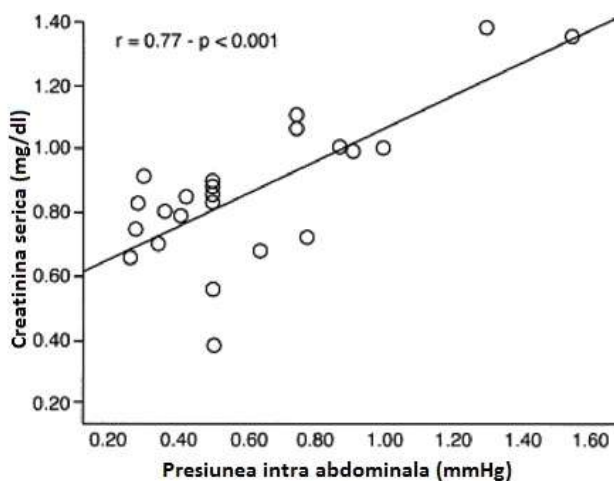


Fig. 3 Relația dintre modificarea presiunii venoase intraabdominale și valorile creatininei serice. Creșterea presiunii venoase intraabdominale asociază disfuncție renală.

În studiul ESCAPE, pacienții cu insuficiență renală au prezentat o creștere semnificativă a presiunii venoase centrale în comparație cu cei fără afectare renală [12; 21].

În plus, presiunea venoasă jugulară crescută este asociată cu creșterea valorii creatininei serice.

Sindromul de anemie cardiorenală

Descris în urmă cu un deceniu de Silverberg et al ca o condiție indusă de disfuncția renală sau cardiacă dar care la rândul ei duce la exacerbarea disfuncției oricărui din cele două sisteme de organe [15; 10]. Anemia este prezentă la 30% dintre pacienții cu SCR [14]. În studiul Candesartan in Heart Failure a fost sugerat că anemia poate fi un factor independent de prognostic negativ la pacienții cu IC [16; 19]. Totuși lipsesc studiile mari controlate randomizate și deocamdată nu sa ajuns la un consens în această privință.

Anemia la pacienții cu ICC și/sau IRC are o etiologie multifactorială dar deficitul de fier este pe primul loc în ambele afecțiuni [17]. Tratatamentul cu Fe aduce beneficii la acești pacienți iar studiul FAIR-HF (Ferinject Assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure) a demonstrat ca există o îmbunătățire semnificativă a simptomatologiei pacienților cu ICC [18]. Cu toate acestea, ghidurile Europene de management ale ICC descriu corectarea anemiei la acești pacienți ca terapie nestabilă ca rutină.

Rolul agenților stimulanți ai eritropoietinei (EPO) este de asemenea controversat. Nivelul EPO este redus în IRC dar este frecvent crescut în IC. Studii recente arată că există un rol protector al EPO față de apoptoza miocitelor [20; 7]. Într-un studiu efectuat pe un lot de 226 de pacienți cu IC și anemie, tratamentul cu agenți stimulanți ai EPO a dus la îmbunătățirea capacității de efort prin creșterea oxigenării datorită unei cantități crescute de hemoglobină [6; 9]. Există totuși și studii care asociază IC cu nivele crescute de EPO și că acest fapt asociază un prognostic negativ al supraviețuirii, independent de nivelul de hemoglobină [8; 11]. Studiile mari, multicentrice au demonstrat că o corectare a anemiei în stadiile incipiente ale IRC nu reduce riscul pacienților de a dezvolta complicații cardiovasculare [4; 6; 9]. În concluzie tratamentul de rutină cu agenți stimulanți ai EPO pentru a crește nivelul de hemoglobină la pacienții cu IC, nu are dovezi clare și nu exista un consens pe această temă.

Direcții de viitor în SCR

Diagnosticarea precoce a SCR poate fi făcută prin introducerea în strategiile de management a unor noi biomarkeri ce pot evalua disfuncția renală incipientă. Dintre aceștia, putem enumera interleukina 18, KIM 1 și cistatina C, markeri ce pot avea un rol important în viitor pentru diagnosticul și managementul SCR. Tratamentul în SCR reprezintă o provocare exacerbată mai ales de natura heterogenă a pacienților.

Concluzii

Prognosticul pacienților cu SCR nu este uniform în cele 5 subtipuri și este dependent de natura patologiei de bază. Prognosticul cel mai nefavorabil rămâne în cazul afectării cronic a ambelor sisteme de organe. SCR a fost folosit mai ales pentru a descrie pacienții cu disfuncție renală secundară afectării cardiovasculare. Acest grup de pacienți prezintă un risc crescut de morbiditate și mortalitate. Dificultățile întâmpinate în SCR apar mai ales în metodele de diagnostic și tratament.

Bibliografie:

- [1] Adams K.F., Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L., et al. - Characteristics and outcomes of patients hospitalised for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) *American Heart Journal*. 2005;149:209–216
- [2] Burt R.K., Gupta-Burt S., Suki W.N., Barcenas C.G., Ferguson J.J., van Buren C.T. - Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Annals of Internal Medicine*. 1989; 111(8): 635–640
- [3] Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A., Joles J.A., Braam B. - The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' *European Heart Journal*. 2005;26(1):11–17
- [4] Cannon P.J. - The kidney in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1977; 296(1): 26–32
- [5] Forman D.E., Butler J., Wang Y., et al. - Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(1):61–67
- [6] Ferreira S.R.C., Moisés V.A., Tavares A., Pacheco-Silva A. - Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002; 74(11):1580–1587
- [7] Geisberg C., Butler J. - Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006; 73(5):485–491
- [8] Greaves K., Chen R., Ge L., et al. - Mild to moderate renal impairment is associated with increased left ventricular mass. *International Journal of Cardiology*. 2008; 124(3):384–386
- [9] Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. - Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(12):799–805
- [10] Heywood J.T. - The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Failure Reviews*. 2005; 9(3):195–201
- [11] Hillege H.L., Girbes A.R.J., de Kam P.J., et al. - Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000; 102(2):203–210
- [12] Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S., et al. - Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(7):589–596
- [13] McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W. - Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109(8):1004–1009
- [14] NHLBI Working Group. Cardiorenal connections in heart failure and cardiovascular disease. *National Heart, Lung and Blood Institute Website*, October 2009
- [15] National Institutes of Health. Annual Data Report. Bethesda, Md, USA: USRDS; 1997. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases
- [16] Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A., et al. Cardiorenal interactions. Insights from the ESCAPE trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(13):1268–1274
- [17] Parfrey P.S., Harnett J.D., Foley R.N., et al. Impact of renal transplantation on uremic

- cardiomyopathy. Transplantation. 1995; 60(9): 908–914
- [18] Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P., et al. - Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. Nephrology Dialysis Transplantation. 1992;7(2):7–35
- [19] Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. - Cardiorenal syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(19):1527–1539
- [20] Ronco C., McCullough P., Anker S.D., et al. - Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. European Heart Journal. 2010;31(6):703–711
- [21] Shlipak M.G., Massie B.M. - The clinical challenge of cardiorenal syndrome. Circulation. 2004;110(12):1514–1517
- [22] Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., et al. - Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(7):2034–2047
- [23] Wali R.K., Wang G.S., Gottlieb S.S., et al. - Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(7):1051–1060
- [24] Weinfeld M.S., Chertow G.M., Stevenson L.W. - Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. American Heart Journal. 1999;138(2):285–290

ACKNOWLEDGEMENT: This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD), ID 76945 financed from the European Social Fund and by the Romanian Government.