

SINDROMUL CARDIORENAL – REVISTA LITERATURII

CARDIORENAL SYNDROME – A REVIEW

Elena Bivol¹, Liviu Grib¹, Boris Sasu²

¹ IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina Cardiologie, Departamentul Medicină Internă

² IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Departamentul Medicină Internă

Rezumat

Coexistența insuficienței cardiace și renale în dezvoltarea sindromului cardiorenal este o problemă cu semnificație crescândă în practica clinică, datorită morbidității și mortalității sporite. Sindromul cardiorenal exprimă interacțiunea reciprocă și detrimențială între disfuncția cardiacă și renală, acută și cronică. Deși în ultima perioadă s-a înregistrat un progres imens în acest domeniu, mecanismele patogenetice de bază și criteriile de diagnostic sunt insuficient definite pentru a permite utilizarea lor clară în practica clinică. Scopul nostru este de a prezenta progresele recente în sindromul cardiorenal, cu o atenție deosebită asupra clasificării, fiziopatologiei cât și a noilor recomandări de diagnostic. Am realizat revista literaturii în baza de date PubMed în septembrie 2015. Cuvîntul cheie folosit pentru căutare a fost "sindrom cardiorenal" cu limitare la persoane umane și limba engleză. În a doua căutare am revizuit articolele publicate în revista "Cardiorenal Medicine" în perioada ianuarie 2010 – ianuarie 2016 (publicare online).

Summary

The coexistence of heart and renal failure in the form of cardiorenal syndrome is a problem of growing significance in everyday clinical practice because of high morbidity and mortality. Cardiorenal syndrome describes the reciprocally detrimental interaction between both acute and chronic cardiac and renal dysfunction. There has been huge progress on this topic in the last period, nevertheless underlying pathways and diagnostic criteria are not enough explained to allow their use into clinical practice. The aim of our review is to present recent advances in the cardiorenal syndrome, with special attention to the classification, pathophysiology as well as the new diagnostic recommendations. We performed literature search in the PubMed database in September 2015. The key word used for search was "cardiorenal syndrome" limited to English language and humans. In the second search we reviewed articles published in the journal "Cardiorenal Medicine" from January 2010 - January 2016 (online publication).

Introducere

Prevalența patologiilor cardiace și renale în Europa este în continuă creștere. Circa 5% dintre internările de urgență se datorează insuficienței cardiace (IC) [13] și aproximativ la 20% dintre acești pacienți se depistează afectare renală. În IC afectarea renală este cea mai frecventă comorbiditate, pe de altă parte mortalitatea de cauză cardiovasculară (CV) la pacienți cu boală cronică renală (BCR) atinge 40% [1]. În orice context, afectarea cardiorenală (disfuncția combinată cardiacă și renală) este însoțită de mortalitate și morbiditate înaltă.

Sindromul cardiorenal (SCR), în absența unei definiții general acceptate, era perceput anterior ca disfuncția renală apărută secundar disfuncției cardiace cronice (de ex. insuficiență cardiacă). Această definiție nu a reușit să explice multitudinea de situații în care disfuncția cardiacă coexistă cu cea renală. În 2008 Ronco et al. au propus divizarea sindromului în 5 tipuri (Tabelul 1), clasificare recomandată și în raportul Conferinței de Consens ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) din 2009 [1], pentru a evidenția căile patogenetice diferite ale SCR și a defini disfuncția organică primară sau secundară.

Grupul de consens **definește** SCR ca "afecțiune cardiacă sau renală, în care disfuncția acută sau cronică într-un organ poate induce disfuncție acută sau cronică în celălalt". S-a ales acest tip de exprimare pentru a putea explica natura și caracterul bidirecțional al afecțiunii.

Tabelul 1

Clasificarea sindromului cardiorenal propusă de Ronco et al. bazată pe etiologia disfuncției

| Tip SCR | Denumire | Descriere | Exemplu |
|---------|--------------------|---|--|
| 1 | Cardiorenal acut | Disfuncția cardiacă acută induce leziune renală acută | Sindromul coronarian acut induce insuficiență cardiacă acută și respectiv, disfuncție renală |
| 2 | Cardiorenal cronic | Insuficiența cardiacă cronică induce disfuncție renală | Insuficiență cardiacă congestivă |
| 3 | Renocardiac acut | Leziunea renală acută induce disfuncție cardiacă acută | Cardiomiopatia uremică secundară insuficienței renale acute |
| 4 | Renocardiac cronic | Insuficiență cronică renală induce disfuncție cardiacă | Hipertrofia ventriculului stîng și insuficiență cardiacă diastolică secundară insuficienței renale |
| 5 | Secundar | Afecțiune sistemică ce induce afectare cardiacă și renală | Șoc septic, vasculită, lupus, diabet zaharat (DZ). |

Epidemiologie

SCR acut, tip 1. Există multe studii ce au investigat disfuncția renală în insuficiența cardiacă acută. Majoritatea acestor studii

sunt retrospective, cu analiza datelor din registre, cu examinarea "înrautățirii funcției renale". Apare în insuficiență cardiacă acută (ICA), sindrom coronarian acut, șoc cardiogen, edem pulmonar și se întâlnește în 27-40% cazuri [1, 2, 19]. Prevalența SCR la pacienți cu ICA este de 28% (studiu retrospectiv realizat de Krumholz et al. pe 1681 subiecți); 39% (studiu retrospectiv realizat de Gottlieb et al. pe 1002 subiecți) sau 37% (studiu prospectiv realizat de Logeart et al. pe 416 subiecți) [7]. În cadrul sindromului coronarian acut prevalența descrisă a SCR este de 9.6% (studiu retrospectiv realizat de Goldberg et al. pe 1038 subiecți); 43.2% (studiu retrospectiv realizat de Newsome et al. pe 87094 subiecți) sau 19.4% (studiu retrospectiv realizat de Parikh et al. pe 147007 subiecți) [8]. Severitatea disfuncției ventriculare stîngi corelează direct cu incidența și severitatea insuficienței renale, astfel în șoc cardiogen ajungînd pînă la 70% dintre cazuri [1].

SCR cronic, tip 2 apare cînd o afecțiune cardiacă cronică duce la disfuncție renală cronică. Exista multiple studii observaționale ce descriu coexistența insuficienței cardiace cronice (ICC) și bolii cronice renale (BCR), însă includerea în studiu de obicei se bazează pe prezența unei patologii (de ex.: ICC) și se descrie prevalența celeilalte (de ex.: BCR) [1, 3, 20]. Un studiu meta-analitic axat pe interrelația insuficiență cardiacă - afectare renală a raportat o prevalență de 63% a afectării renale ușoare și 20% a afectării renale moderate. În plus, s-a observat o creștere de 7% a mortalității pentru fiecare scădere a ratei filtrării glomerulare cu 10 ml/min [1, 3]. Acest tip de studiu nu poate identifica care a fost patologia primară, pentru a putea clasifica corect SCR. În așa situații, s-a sugerat folosirea termenului de SCR tip 2/4 [3, 5, 20]. Campbell et al., în trialul DIG, care a investigat 7788 pacienți ambulatori cu insuficiență cardiacă congestivă au depistat rata estimativă a filtrării glomerulare <60ml/min/1.73m² în 45% cazuri [7]. Un alt studiu, axat pe pacienți ambulatori cu insuficiență cardiacă congestivă, a stabilit ca 39% dintre pacienții cu IC CF IV NYHA și 31% dintre pacienții cu IC CF III NYHA au avut disfuncții renale severe (clearance-ul creatininei <30ml/min) [3]. Bhatia et al. au descris o incidență de 45% a scăderii ratei estimative a filtrării glomerulare la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă cu afectarea fracției de ejeție a ventriculului stîng [8].

Sindromul renocardiac (SRC) acut, tip 3 - apare în insuficiență renală acută (IRA) contrast-indusă, nefropatii induse medicamentose, intervenții chirurgicale masive, insuficiență renală secundară intervențiilor cardiace, rabdomioliza sau nefropatii infecțioase. Este dificil de apreciat incidența/prevalența acestui tip din cauza diferenței majore dintre factorii și mecanismele ce au dus la IRA. Totodată, incidența estimativă raportată este de 1-40% [8, 21]. Mai des se întâlnește în nefropatia indusă de contrast, iar riscul apariției SCR crește dacă pacientul are DZ sau antecedente CV, în aceste cazuri doar la 0.2-1.1% subiecți insuficiență renală poate progresa pînă la apariția necesității de transplant renal [7]. O altă situație ar fi IRA asociată chirurgiei cardiace, IRA contribuie la încărcare volemică și disfuncții cardiace latente. Incidența acestui subtip este de 0.3-29.7%, deși este discutabil dacă poate fi considerat SCR tip 3 pur sau se poate încadra și în SCR tip 1 [1].

SCR cronic, tip 4, apare la pacienți cu BCR primară. Incidența depinde de gravitatea BCR și de riscul populației. Cheung et al., în studiul HEMO au depistat o incidență de 80% a bolilor cardiace la pacienți cu insuficiență renală terminală. Pacienții în etate, cei cu DZ sau cu tratament îndelungat pentru BCR aveau

prevalența bolilor cardiace mai înaltă [7]. În același studiu la o monitorizare de 3.7ani - 39.8% au fost respitalizați pe motiv CV (39.4% dintre ei - deces de cauză cardiovasculară). Mortalitatea CV la pacienți cu BCR este de 10-20 ori mai înaltă comparativ cu cei fără BCR [1]. Studiul NHANES (17061 subiecți) descrie o prevalență de 4.5% (RFGe ≥ 90 ml/min/1.73m²); 7.9% (RFGe 70-89ml/min/1.73m²); 12.9% (RFGe <70ml/min/1.73m²). În studiul USRDS realizat pe 1091201 subiecți, Foley et al. descrie o incidență de 4-7/100 pacienți/an pentru infarctul miocardic acut și 31-52/100 pacienți/an pentru afecțiunile cardiace cronice [7, 8].

SCR secundar, tip 5, este caracterizat de prezența unei afecțiuni sistemice acute/cronice ce induce concurent atît disfuncție renală cît și cardiacă. Incidența depinde de tipul și durata maladiei preexistente: sepsis, DZ, lupus eritematos, amiloidoza, mielom multiplu, ciroza hepatică, sclerodermie, vasculită, HIV, chimioterapie, tumori maligne, sarcină, consum de cocaină/heroină, etc. La pacienți cu sepsis, insuficiența renală s-a depistat în 11-64% cazuri, iar în 30-80% cazuri s-a observat creșterea troponinelor cardiace, ceia ce corelează cu reducerea funcției cardiace [7].

Patogenie

SCR acut (tip 1)

Retenția salină și activarea sistemului nervos simpatic (SNS) induc creșterea presiunii sangvine, care poate agrava brusc funcția ventriculului stîng (prin afectarea presiunii de umplere) conducînd la congestie pulmonară. Datele registrului ADHERE arată că congestia pulmonară este cauza spitalizării în ICA și 50% dintre subiecți aveau tensiunea arterială ≥ 140 mmHg. Congestia renală cronică, în timp, duce la atenuarea reflexelor vasculare cu alterarea ulterioară a funcției renale [9]. Deși administrarea diureticelor de ansă asigură o diureză promptă și înlăturarea congestiei, ele duc la activarea semnificativă a SNS și a sistemului renină-angiotenzină-aldosteron (SRAA), activarea reflexelor renovasculare și retenție salină - aceasta fiind veriga inițială și principală a dezvoltării SCR. Activarea SNS și SRAA are loc după administrarea a 1-2 doze de diuretice de ansă, și în următoarele cîteva ore la pacienții susceptibili poate fi depistat SCR prin scăderea răspunsului la diuretice și mai tîrziu prin creșterea creatininei [10]. "Fereastra" terapeutică este foarte îngustă - controlul echilibrului lichidian și tensiunii arteriale pînă la formarea cercului vicios [9].

Printre alte mecanisme implicate, mai sunt: activarea neurohormonală; răspunsul hipotalamo-hipofizar la stres, inflamație și eliberarea de citokine și interleukine cu efect angiohipertrofic și fibrotic; mecanisme iatrogenetice; stresul oxidativ; insuficiența mecanismelor de autoreglare. Deși SCR tip 1 este cel mai studiat, mecanismele patogenetice încă nu sunt definitiv conturate [1, 9, 10].

SCR cronic (tip 2)

La pacienții cu IC la care apar modificări ale funcției renale există interacțiuni intrinseci între aceste două organe (cross talk organic) ce pot avea complicații severe [1, 10]. Oricare dintre mecanismele care stau la baza IC, plus comorbiditățile existente, și/sau tratamentul administrat afectează funcția renală cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței renale [1, 3].

Patogenia sindromului cardiorenal (SCR) este multifactorială incluzînd leziunile structurale cauzate de ateroscleroză, modificări hemodinamice, efecte neurohormonale și

componente inflamatorii [3, 10].

✓ Ipoteza debitului cardiac scăzut. Pe parcursul ultimelor decade se consideră că deteriorarea progresivă a funcției renale în IC este rezultatul direct al scăderii fluxului renal cauzat de scăderea debitului cardiac. Fluxul renal aferent inadecvat activează SRAA ce duce la retenție volemică, creșterea presarcinii și afectarea funcției de pompă [10]. Studiile recente afirmă că deși este corect, acest mecanism nu explică pe deplin tabloul SCR. Studiul ESCAPE (The Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) a evaluat conduita prin cateterizarea ghidată a arterei pulmonare la circa 400 pacienți; nu au fost depistate corelații între funcția renală și indexul cardiac și la ameliorarea indexului cardiac funcția renală nu s-a modificat [3, 13], în plus, a fost demonstrată alterarea funcției renale în pofida fracției de ejecție păstrate.

✓ Activarea sistemului Renină-Angiotenzină-Aldosteron (SRAA) – Activarea SRAA la scăderea perfuziei renale este un mecanism protector în situații periculoase (de ex.: hemoragia). La stimularea cronică - în IC sau insuficiență renală apar urmări nefaste asupra ambelor organe: cord sau rinichi. Angiotensina II posedă multiple efecte negative asupra sistemului cardiovascular la pacienți cu IC, crește atât pre- cât și postsarcina cu creșterea ulterioară a necesarului miocardului de oxigen [10]. Angiotensina II activează NADPH oxidaza în celulele endoteliale, în tubulii renali și cardiomiocite cu eliberarea radicalilor liberi responsabili de îmbătrânire, inflamație și disfuncție organică progresivă [3].

✓ Activarea SNS - SNS activat inițial are rol protector, supraactivarea, însă, reduce densitatea beta-adrenoreceptorilor miocardici și sensibilitatea adrenoreceptorilor atât în IC cât și în insuficiență renală [13]. SNS induce apoptoza cardiomiocitelor și crește eliberarea Neuropeptidului Y care este un promotor de creștere vasculară și accelerează ateroscleroza, induce vasoconstricție și interferează cu funcțiile sistemului imun normal.

✓ Hipertensiunea intraabdominală. Pacienții cu IC prezintă creșterea presiunii venoase centrale ce reduce gradientul de perfuzie al capilarelor renale. A fost stabilit că pacienții cu IC și modificări renale aveau presiunea venoasă centrală mai crescută decât cei fără alterarea funcției renale [3]; de-asemeni, atât creșterea presiunii venoase centrale cât și a presiunii jugulare a corelat cu creșterea nivelului creatininei [10].

✓ Sindromul cardiorenal anemic. Anemia apare frecvent la pacienți cu IC și la 30% dintre pacienții cu SCR fiind cauzată de progresia insuficienței renale și a insuficienței cardiace, dar și de deficitul de fier după cum susțin autorii studiului FAIR-HF (Ferinject Assesmentin patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure) [3]. La acest moment rolul și tratamentul anemiei în SCR rămâne controversat.

SRC acut (tip 3)

Au fost propuse două mecanisme prin care IRA ar putea induce disfuncție cardiacă:

✓ Direct – prin acțiunea directă asupra cordului. Studiile experimentale pe modele de ischemie renală, au arătat că IRA induce inflamație cu expresia de citokine și infiltrarea leucocitelor în cord, apoptoza și afectarea funcției cardiace [4,10].

✓ Indirect – efectele IRA asupra unor organe la distanță, indirect afectează cordul. Modificările patofiziologice

semnificative, dezechilibrul hidro-elecolitic și uremia, stau la baza insuficienței de organ la distanță. Afectând funcția cardiacă, și ulterior agravează funcția renală [10].

Factorii patogenetici principali în apariția ICA sunt retenția hidrosalină acută, încărcarea volemică și efectele intermediare ale uremiei.

SRC cronic (tip 4)

BCR induce disfuncție cardiacă prin provocarea sau agravarea a 3 mecanisme principale: supraîncărcare volemică, supraîncărcare tensională și cardiomiopatie.

Retenția cronică hidrosalină crește încărcarea volemică a cordului cu creșterea presiunii parietale, aceasta ducând la creșterea cronică a nivelului peptidelor natriuretice produse de miocard. În uremie cronică crește și nivelul altor markeri (p-cresol, marinobufagenin) ce afectează contractilitatea și relaxarea miocardului, cu dezvoltarea disfuncției sistolice și diastolice [10]. Modificările histopatologice ale miocardului în SCR tip 4 include: hipertrofia ventriculului stâng, demontarea joncțiunilor lipsă, expresia crescută a colagenului tip 1, fibronectinei și vimentinei ce duc la fibroză, creșterea densității capilare și calcificare tisulară crescută – așa numita "cardiomiopatia BCR" (CKD cardiomyopathy) [5, 10]. Forma exagerată a SCR tip 4 – BCR terminală, se asociază cu o rată crescută a accidentelor cardio- și cerebro-vasculare.

SCR secundar (tip 5)

Acest subtip nu are organ primar sau secundar de afectare. Se consideră că mecanismul predominant de afectare este dereglarea microcirculației ce duce la creșterea troponinelor, peptidelor natriuretice, disfuncția ventriculului stâng concomitent cu insuficiența altor organe. Pe de altă parte, uremia și scăderea debitului urinar din insuficiență renală, vor agrava disfuncția cardiacă. Nivelul crescut al neurohormonilor, în special al catecolaminelor, cauzează leziuni semnificative asupra cordului și rinichilor.

Diagnostic

Prevalența bolilor CV în populația europeană este în continuă creștere. Odată cu avansarea în vârstă crește rata morbidității și mortalității. Pentru comoditatea evaluării și comparării pacienților este necesară stratificarea/divizarea după gravitatea sindromului, din cauza complexității sale, însă, pînă la acest moment nu există un consensus de clasificare a gravității însă se recomandă utilizarea clasificărilor specifice pentru ICC (NYHA), pentru IRA (AKIN/RIFLE) și pentru BCR (KDOQI) [1].

Diagnosticul SCR este de obicei fragmentat, centrat pe un singur organ și nu pe o abordare multidisciplinară. În 2010, pentru prima dată este format un consensus al ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) ce vine să ofere recomandări standardizate pentru diagnosticul, prevenirea și managementul afecțiunii, și cel mai important, recomandă conlucrarea nefrologilor cu cardiologii pentru optimizarea rezultatului propus [1].

Astfel, pentru stabilirea diagnosticului SCR ne vom conduce de următoarele recomandări:

SCR tip 1

- Evaluarea patologiei cardiace - după criteriile recomandate de ESC, AHA/ACC;

- Evaluarea patologiei renale – criteriile RIFLE-AKIN;

- Biomarkeri cardiaci: troponine, CK-MB, BNP, NT-proBNP;
- Biomarkeri renali: Cistatina C, creatinina, NGAL, Kim-1, NAG, IL-18;

SCR tip 2

- Evaluarea patologiei cardiace - după criteriile recomandate de ESC, AHA/ACC;
- Evaluarea patologiei renale – criteriile KDOQI;
- Biomarkeri cardiaci: BNP, NT-proBNP, proteina C-reactivă;
- Biomarkeri renali: creatinina serică, Cistatina C, uree, acid uric, proteina C-reactivă, scăderea RFG;

SCR tip 3

- Evaluarea patologiei renale - după criteriile RIFLE-AKIN;
- Evaluarea patologiei cardiace – criteriile ESC, AHA/ACC;
- Biomarkeri cardiaci: BNP, NT-proBNP;
- Biomarkeri renali: creatinina serică, Cistatina C, NGAL, KIM-1, NAG, IL-18;

SCR tip 4

- Evaluarea patologiei renale - după criteriile KDOQI;
- Evaluarea patologiei cardiace– criteriile recomandate de ESC, AHA/ACC;
- Biomarkeri cardiaci: BNP, NT-proBNP, proteina C-reactivă;
- Biomarkeri renali: creatinina serică, Cistatina C, uree, acid uric, scăderea RFG;

SCR tip 5

- Diagnosticul patologiei de bază conform criteriilor specifice patologiei;
- Evaluarea patologiei renale - după criteriile RIFLE-AKIN, KDOQI ;
- Evaluarea patologiei cardiace– criteriile recomandate de ESC, AHA/ACC;
- Biomarkeri cardiaci: BNP, proteina C-reactivă, procalcitonina;
- Biomarkeri renali: creatinina serică, NGAL, NAG, KIM-1, IL-18.

Simpla coexistență a patologiei cardiace și a bolii renale poate confirma prezența SCR, însă nu este suficientă pentru stabilirea tipului SCR. Conform grupului de lucru al Conferinței a 11-a de Consens ADQI (2013), pentru confirmarea SCR (cu excepția tip 5) este necesar: 1) coexistența patologiei renale și cardiace la pacient; 2) cauzalitatea temporară (ex. debutul documentat sau presupus al insuficienței cardiace precede debutul afectării renale); și 3) plauzabilitate patofiziologică (ex. manifestarea și gradul afectării renale poate fi explicat prin patologia cardiacă existentă) [3].

Investigații imagistice:

Radiografie toracică – evaluează congestia pulmonară și încărcarea volemică pentru aprecierea severității IC [11].

Ecocardiografie – informații despre anatomia și funcția/kinetica cordului, diferențiază IC cu fracția de ejeție păstrată sau redusă. De obicei ecocardiografia este suficientă ca diagnostic imagistic de rutină [11, 15].

Ecocardiografie de stress/PET CT (tomografie computerizată cu emisie de pozitroni) – evaluarea extinderii ischemice și a viabilității miocardului. Utilizare limitată din cauza costului ridicat [11].

Coronaroangiografie – „standardul de aur” pentru evaluarea anatomiei coronarelor. Risc de nefropatie de contrast sau sindrom cardiorenal fals pozitiv.

Ultrasonografie – evaluează volumul, ecogenitatea renală, vena cavă; contribuie la clasificarea corectă a sindromului; diferențiază insuficiența renală acută de cea cronică, exclude patologii de structură ale rinichiului.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară – studierea funcției și structurii cordului în cazuri particulare (de obicei este suficientă ecocardiografia) și examinarea vaselor renale.

Biomarkeri cardiaci:

Peptidul natriuretic de tip B (BNP) și N-terminal proBNP (NT-proBNP) sunt secretați de miocard ca răspuns la stresul parietal din hipertensiunea arterială, ischemia subclinică, hipertrofia cardiacă și fibroza miocardică; au un rol important în homeostaza volemică și a sodiului. Încărcarea volemică este cel mai puternic stimul al secreției BNP și proBNP [1, 2, 3].

Troponinele cardiace – markeri sensibili ai necrozei miocardice. În IC, există o pierdere progresivă a miocitelor datorită necrozei sau apoptozei celulare. Acești markeri pot identifica leziunea miocardică subclinică [1, 13].

Troponinele înalt sensibile – permit stratificarea riscului pacienților cu IC.

Biomarkeri renali:

Creatinina este un marker accesibil, însă poate varia cu până la 5% pe parcursul unei zile, are o latență de 2-3 zile (se modifică cu o întârziere de 2-3 zile), este influențată de infecții, procese inflamatorii, consum de carne, greutate, rata filtrației glomerulare (RFG) măsurată poate scădea până la 50% până creatinina ajunge la limita de sus a normei (adică RFG estimată va fi în normă). În ultima perioadă apar biomarkeri mai specifici și mai sensibili ai modificării funcției renale [1, 3].

Cistatina C - marker de leziune tubulară proximală, utilizat mai frecvent pentru depistarea precoce a afectării renale [1, 2, 12]. Este liber filtrat în glomeruli, se reabsoarbe complet și este degradat în tubuli, de aceea nivelul său în sânge este considerat marker ideal pentru aprecierea ratei filtrării glomerulare [12]. Majoritatea studiilor sugerează că nivelul cistatinei nu este influențat de vîrstă, sex, masă musculară sau dietă; este net superior creatininei în depistarea precoce a afectării renale, depistarea afectării renale preclinice sau în stările acute. Pînă acum, însă, nu se cunoaște rolul comparativ al cistatinei cu cel al creatininei în luarea deciziilor de diagnostic/tratament la pacienți cu IC cronică stabilă sau relativ stabilă.

KIM-1 (Kidney injury molecule 1) – este detectat în leziunea epiteliului tubilor proximali și se modifică rapid în insuficiență cronică acută; rol predictiv pentru pacienții cu risc de deteriorare rapidă a funcției renale; scade după tratament antihipertensiv. Există dovezi limitate despre valoarea KIM-1 la pacienți cu IC [1, 12].

NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) – enzima formată în tubul proximal ca răspuns la leziuni tubulare. Este marker sensibil de afectare renală acută sau agravare a disfuncției renale. În IC congestivă crește semnificativ, avînd important rol prognostic independent de rata filtrării glomerulare [1, 12, 13].

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) este secretat de pulmoni, rinichi, trahee, stomac și colon, de aceea este mai puțin specific; poate crește în procese inflamatorii,

sepsis sau cancer. Este liber filtrat în glomeruli, se reabsoarbe complet în tubulii proximali. Este marker de afectare renală acută sau agravare a disfuncției renale. În IC crește, însă fără rol prognostic demonstrat.

Alți markeri:

Albuminuria – evaluează permeabilitatea glomerulară.

Interleukina-18 – citokină proinflamatorie, precedă creșterea creatininei, însă este secretată mai puțin decât NGAL. Crește în insuficiență renală acută, însă nu sunt studii suficiente ce ar demonstra rolul său predictiv la agravarea afectării renale în IC.

Proteina C-reactivă înalt sensibilă – valoare prognostică în afecțiunii CV.

Copeptin – este porțiunea C-terminală a prohormonului vasopresinei – biomarker prognostic important în IC, dar și în albuminurie și insuficiență renală.

Insulinorezistența, leptina, adiponectina, homocisteina, procalcitonina, adrenomodulina, interleukina-6, interleukina-1, factorul de necroză tumorală α – markeri cu rol discutabil în SCR.

Din cauza inaccesibilității pe scară largă și a costului ridicat al biomarkerilor specifici sindromului; a daunelor grave ce le provoacă (crește mortalitatea postinfarct) apare necesitatea evidențierii factorilor predispozanți (HTA, DZ, obezitatea și bolile metabolice, cașexia, afecțiunile renale preexistente, proteinuria, uremia, anemia, chimioterapia, deficiențe minerale și osoase, dezechilibre electrolitice și acidobazice, etc).

Tratament

Tratamentul este complex și incomplet definit [1]. Esențial este tratamentul corect al patologiei cardiace cu reducerea sau înlăturarea cauzelor care au dus la apariția/progresia disfuncției renale și viceversa.

Diuretice

Hipervolemia este manifestarea cea mai proeminentă în SCR. Normalizarea statutului volemic se poate obține prin restricție de sodiu sau prin utilizarea diureticelor. Deși mult timp administrarea diureticelor a fost considerată strategia esențială în acest sindrom, există foarte puține date care să confirme efectul lor benefic asupra mortalității. Datele registrului ADHERE relatează că la pacienții cu ICA, la internare, 81% administrau tratament diuretic cronic. Alte studii au demonstrat scăderea ratei filtrării glomerulare datorate furosemidului [13, 14], și creșterea mortalității cardiovasculare [17]. Marker al prognosticului nefavorabil la pacienți cu IC poate fi considerată rezistența la diuretice, cel mai probabil cauzată de doze inadecvate de diuretic, aport crescut de sodiu, încetinirea absorbției intestinale a diureticului din cauza edemului mucoasei intestinale, reducerea clearance-ului diureticului [12] sau administrarea concomitentă de antiinflamatoare nesteroidiene prin scăderea sintezei prostaglandinelor natriuretice și vasodilatatori [17]. În asemenea cazuri: 1) se va crește doza de furosemid, nu și frecvența administrării; 2) se vor administra diuretice intravenos pentru a evita biodisponibilitatea și absorbția scăzută. Un articol-review Cochrane confirmă că la administrarea furosemidului i/v continuu se obține o diureză net superioară administrării în bolus, de asemeni s-a notat reducerea mortalității și duratei de spitalizare. Alte opțiuni ar fi suplimentarea tiazidelor sau a albuminei cu conținut scăzut de sare ce crește excreția sodiului.

Vasodilatatoare

Nitroglicerina i/v sau Nesiritid (Peptid natriuretic atrial tip B uman recombinant).

Efectele detrimentală asupra rinichiului sunt mai mici decât ale diureticelor, ele scad rapid presiunea venoasă centrală și diminuează necesarul de oxigen al miocardului fără scăderea tensiunii arteriale (în doze mici), pot reduce rezistența vasculară sistemică, presiunea ventricolului stâng, ameliorează debitul cardiac. Reducerea presiunii venoase centrale poate diminua presiunea de perfuzie renală, însă nu se cunoaște care este efectul pe termen lung asupra supraviețuirii și funcției renale [12].

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC)

Este cunoscut că IEC reduc mortalitatea la pacienți cu IC [18], însă majoritatea acestor studii au exclus pacienții cu afectare renală moderat-severă. Studiul CONSENSUS (The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival) a demonstrat că la pacienți cu afectare renală moderată la inițierea enalaprilului apare o creștere substanțială a nivelului creatininei. În pofida creșterii inițiale a creatininei la o parte dintre acești pacienți s-a remarcat ameliorarea prognosticului pe termen lung, de aceea IEC nu ar trebui excluși din tratament, dar se vor administra cu precauție și se va monitoriza atent funcția renală în perioada inițierii și titrării medicației [17, 22].

Beta-blocanții

Deși au rol în IC prin scăderea activității simpatică, utilizarea în cadrul SCR este limitată de modificările hemodinamice. La stabilizarea pacientului, se poate reiniția administrarea lor în doze mici [15].

Suport inotrop pozitiv – controversat

Deși se cunoaște că Milrinona, Levosimendanul și Dopamina îmbunătățesc indexul cardiac și în doze "renale" (mici) crește perfuzia renală, studiul OPTIME-HF (The Outcome of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations for Chronic Heart Failure) a demonstrat că influențează benefic fluxul renal și debitul cardiac, dar nu influențează și mortalitatea [12, 17].

Statine

Se administrează pentru efectul hipolipemiant, dar mai ales pentru îmbunătățirea funcției endoteliale prin creșterea disponibilității oxidului nitric, diminuarea inflamației vasculare și a stresului oxidativ [17].

Antagoniștii vasopresinei

Vasopresina induce vasoconstricție și reabsorbția apei prin cuplarea sa cu receptorii specifici V1a (vasculari) și V2 (renali). Antagoniștii selectivi V2 (Tolvaptan) activează clearance-ul apei libere. Studiul EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonist in Heart Failure Outcome study with Tolvaptan), parte a cercetării ACTIV, a confirmat efectul precoce benefic la pacienți cu ICA, deși pe termen lung nu au fost diferențe semnificative comparativ cu placebo [12].

Antagoniștii adenozeinei

Sunt agenți noi care promovează diureza prin cuplarea cu receptorii A1, pot ameliora fluxul renal și cresc excreția sodiului [12, 16]. Eficacitatea și securitatea preparatului la moment se evaluează.

Ultrafiltrarea

Este o metodă tot mai frecvent utilizată la pacienți cu IC. Cantitatea de sodiu și de apă eliminată prin ultrafiltrare este mult mai mare decât cea eliminată prin diureza forțată, în plus scade durata spitalizării, scade rata de respitalizare și mortalitatea [16,

17, 22]. Ultrafiltrarea scade presiunea în atriul drept și artera pulmonară, crește debitul cardiac și ameliorează schimbul de gaze. Ultrafiltrarea agresivă, însă, poate converti o disfuncție renală non-oligurică în insuficiență renală oligurică.

La agravarea insuficienței renale poate fi necesară administrarea preparatelor de calciu, agonști ai vitaminei D, preparate de fier sau eritropoietină.

Probleme nesoluționate

Deși s-au făcut progrese remarcabile în studiul SCR, este necesară implementarea noilor biomarkeri ce ar permite diagnosticarea precoce înainte de apariția modificărilor renale/ cardiace ireversibile, care ar contribui mai mult la încetinirea progresiei complicațiilor cardiorenale, cu impact negativ asupra duratei și calității vieții pacientului. De asemeni, nu există criterii pentru aprecierea severității și evoluției SCR; în practica clinică se apreciază severitatea insuficienței renale din cadrul sindromului prin clasificările afectării renale RIFLE/AKIN, K/

DOQI și a insuficienței cardiace prin criteriile propuse de ACC/AHA și ESC.

Tratamentul SCR implică utilizarea diureticelor, vasodilatatoarelor, ultrafiltrației, toate aceste tactici oferă scădere volemică rapidă, însă până la acest moment nu este cunoscut impactul lor real asupra funcției renale și supraviețuirii.

Se necesită cercetări suplimentare pentru determinarea strategiilor terapeutice efective, sigure și cost-eficiente.

A fost stabilit că la tratamentul fragmentat, pe patologii, starea pacientului se agravează: tratamentul intensiv cu diuretice de ansă pentru insuficiență cardiacă agravează disfuncția renală, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie, spironolactona sau vasodilatatoare, de asemeni pot agrava disfuncția renală, pe de altă parte, insuficiența renală poate afecta clearance-ul medicamentelor și apare necesitatea revizuirii dozelor [1, 13]. În practica clinică este foarte necesară conlucrarea cardiologilor, nefrologilor și a interniştilor pentru atingerea unui scop comun – siguranța pacientului.

Bibliografie

1. Ronco C et al. " Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative", *European Heart Journal* (2010)31, 703–711 doi:10.1093/eurheartj/ehp507
2. Haase M., Müller C. "Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 99–116; DOI: 10.1159/000349969*
3. Cruz D et al. "Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)" *Contrib Nephrol. 2013;182:117-36. doi: 10.1159/000349968.*
4. Bagshaw S., Hosteb E." Cardiorenal Syndrome Type 3: Pathophysiologic and Epidemiologic Considerations" *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 137–157 DOI: 10.1159/000349971*
5. Pateinakis P et al. "Review Article: Cardiorenal Syndrome Type 4—Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management" *International Journal of Nephrology, 2011, Article ID 938651 doi:10.4061/2011/938651*
6. Mehta R., Rabb H. et al. "Cardiorenal Syndrome Type 5: Clinical Presentation, Pathophysiology and Management Strategies from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)", *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 174–194; DOI: 10.1159/000349970*
7. Cruz D.N., Bagshaw S.M. "Review Article Heart-Kidney Interaction: Epidemiology of Cardiorenal Syndromes" *International Journal of Nephrology, Volume 2011, Article ID 351291, 11 pages, doi:10.4061/2011/351291*
8. Bagshaw S., Cruz D, Aspromonte N., Ronco C. for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group "Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference", *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1406–1416 doi: 10.1093/ndt/gfq066
9. Ronco C., Cicoira M. et al. State-Of-The-Art Paper "Cardiorenal Syndrome Type 1 Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure" *Journal of the American College of Cardiology, Vol. 60, No. 12, 2012. 1031-1042; http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.077*
10. McCullough P., Kellum J. et al. "Pathophysiology of the Cardiorenal Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)", *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 82–98, DOI: 10.1159/000349966*
11. Teodoru M., Teodoru A. et al "Rolul imagisticii în managementul sindromului cardiorenal", *AMT, vol. II, nr. 2, 2012, pag. 80*
12. Ronco C, Cruz D.N. "Biomarkers in cardio-renal syndromes (Rassegna)" *Ligand Assay* 14 (4) 2009.
13. Shah B. N., Greaves K. "The Cardiorenal Syndrome: A Review". *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 920195. doi: 10.4061/2011/920195
14. Bock, Gottlieb "Cardiorenal Syndrome: New Perspectives", *Circulation.* 2010; doi: 10.1161/circulationaha.109.886473
15. Manolis A., Papadimitriou P. et al "Cardiorenal Syndrome: A Glimpse Into Some Intricate Interactions", *Hospital Chronicles* 2013, 8(1): 3–15
16. Shlipak M., Massie B "The Clinical Challenge of Cardiorenal Syndrome", *Circulation.* 2004; 110: 1514-1517. doi: 10.1161/01.CIR.0000143547.55093.17
17. Liu PP. Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist's perspective. *Can J Cardiol* 2008; 24(Suppl B): 25B-29B.
18. Shiba N., Shimokawa N "Chronic kidney disease and heart failure—Bidirectional close link and common therapeutic goal" *Journal of Cardiology* (2011) 57, 8—17
19. Gigante A et al. "Prevalence and Clinical Features of Patients with the Cardiorenal Syndrome Admitted to an Internal Medicine Ward" *Cardiorenal Med* 2014; 4: 88–94; DOI: 10.1159/000362566
20. Damman K et al. "Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis" *European Heart Journal* (2014) 35, 455–469; doi:10.1093/eurheartj/ehz386
21. Clementi A. et al. "Review Article: Advances in the Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 3" *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2015, 8 page, doi: http://dx.doi.org/10.1155/2015/148082
22. Qiang Fu et al. "Review article: Cardiorenal syndrome: pathophysiological mechanism, preclinical models, novel contributors and potential therapies" *Chinese Medical Journal* 2014; 127 (16)