



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

Síndrome cardiorenal tipo 1: diagnóstico y  
tratamiento en el paciente refractario

Cardiorenal Syndrome Type 1: Diagnosis and  
Treatment in the Refractory Patient

Autor

Jesús Javier Caudevilla Sanjuan

Director

Ignacio Giménez López

Departamento de Fisiología | Facultad de Medicina

2024-2025

## Índice

Resumen.....	3
Abstract .....	4
Introducción .....	5
Material y métodos .....	6
Resultados .....	7
Definición y clasificación del SCR .....	7
Nuevos parámetros diagnósticos.....	11
Biomarcadores en el SCR tipo 1 .....	11
Dx con imagen.....	15
Tratamiento de primera línea en el síndrome cardiorrenal tipo 1 .....	18
Tratamiento en el paciente refractario.....	20
Fármacos para el bloqueo secuencial de la nefrona.....	20
Otros fármacos.....	23
Medidas de descongestión invasiva.....	24
Nuevos caminos de tratamiento .....	25
Conclusiones .....	28
Bibliografía .....	29

## Resumen

La patología cardíaca y renal tiene una alta prevalencia en la población general y la interrelación entre ambas se conoce tiempo atrás bajo el nombre del síndrome cardiorrenal (SCR). El SCR tipo uno, definido como un fallo cardíaco agudo responsable de provocar una disfunción renal aguda, es tratado normalmente con diuréticos de asa, siendo poco eficaz en un porcentaje importante de pacientes, y provocando así deterioros en la calidad de vida del paciente y en su supervivencia.

Este trabajo tiene como objetivo revisar las herramientas diagnósticas y terapéuticas principales con las que contamos para afrontar este problema.

Por un lado, los métodos de diagnóstico tales como biomarcadores o pruebas de imagen que permitan objetivar el cuadro de forma precoz para instaurar un mejor tratamiento a la mayor brevedad y que nos ayuden a establecer el grado de congestión y gravedad del paciente.

Por otro lado, los diferentes tratamientos que permitan vencer la resistencia diurética, revisando el tratamiento de primera línea con las dosis y las variantes más utilizadas, así como los fármacos que bloquean la nefrona a otros niveles y la posibilidad de usar terapias extracorpóreas en casos seleccionados.

Por último, se revisarán las líneas de investigación más novedosas en este campo en las que se está trabajando y que puedan ayudar a combatir este síndrome en un futuro cercano.

## Palabras Claves

Síndrome cardiorrenal tipo 1, biomarcadores, empeoramiento de la función renal, fallo cardíaco agudo, resistencia diurética, ultrafiltración, bloqueo secuencial de la nefrona.

## Abstract

Cardiac and renal diseases have a high prevalence in the general population, and the interaction between both has long been recognized under the term cardiorenal syndrome. Type 1, defined as acute heart failure leading to a secondary to acute kidney injury, is usually treated with loop diuretics. However, this approach is often ineffective in a significant percentage of patients, leading to a deterioration in both quality of life and overall survival.

This paper aims to review the main tools currently available to address this clinical challenge.

On the one hand, diagnostic methods such as biomarkers and imaging techniques that allow for early detection of the condition and help to assess the degree of congestion and severity of the patient's status.

On the other hand, the various treatment strategies to overcome diuretic resistance are discussed, including first-line therapy, commonly used dosing schemes and variations, as well as drugs that target other segments of the nephron and the possible use of extracorporeal therapies in selected cases.

Finally, the most recent and promising lines of research in this field are reviewed, with the aim of identifying potential future strategies to combat this syndrome more effectively in the near future.

## Key words

Cardiorenal syndrome type 1, biomarkers, worsening renal function, acute heart failure, diuretic resistance, ultrafiltration, sequential nephron block.

## Introducción

El corazón y el riñón están íntimamente relacionados a nivel fisiológico, por lo que para mantener la homeostasis corporal ambos órganos deben funcionar de manera coordinada y eficaz.

Esta conexión y las consecuencias clínicas derivadas de la disfunción de uno sobre el otro se conoce desde mediados del siglo XIX, cuando Robert Bright describió cambios estructurales cardíacos en pacientes con enfermedad renal crónica, sentando las bases para numerosos estudios posteriores sobre el síndrome cardiorrenal. (1)

Para hacernos una idea de la magnitud de esta enfermedad, la prevalencia de insuficiencia cardíaca se estima alrededor de 64.3 millones de adultos alrededor del mundo. De estos, cerca de un 50% padecen además enfermedad renal crónica, definida como un filtrado glomerular (FG) menor a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (2)

No obstante, esta revisión se centra en el deterioro agudo de la función cardíaca que concomitantemente produce un daño renal agudo, lo que constituye la definición clásica del síndrome cardiorrenal tipo 1 (SCR1)

Los estudios sobre la incidencia de este suceso son más escasos y varían considerablemente en función de los criterios diagnósticos utilizados para definir la lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés). Lo más frecuente es encontrar, en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, una disminución aguda del FG en un 20–30 % de los casos (3)

El tratamiento actual del SCR1 se basa principalmente en el uso de diuréticos del asa, con el objetivo de reducir la congestión y aliviar los síntomas. No obstante, en un porcentaje significativo de pacientes, este tratamiento resulta insuficiente, siendo la resistencia a diuréticos la principal causa de fallo terapéutico. Esta se define como el fallo para aumentar la salida de volumen y sodio suficiente para eliminar el exceso de volumen, edema y congestión usando una dosis completa de diuréticos de asa (4)

Ante este reto terapéutico, resulta fundamental optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico. Se han estudiado numerosos marcadores y pruebas de imagen para detectar esta patología desde su comienzo y poder clasificarla correctamente. Igualmente, se han propuesto numerosos tipos de tratamientos diferentes tales como un bloqueo secuencial de la nefrona, ultrafiltración o terapias renal de remplazo. Analizar todos estos métodos diagnósticos y terapéuticos es el objetivo de esta revisión.

## Material y métodos

Para la realización de este trabajo se realizó una búsqueda inicial a través de los motores de búsqueda y bases de datos Google académico y Pubmed empleando las palabras clave “cardiorenal syndrome type 1”, “treatment” y “biomarker” junto al operador booleano “AND”.

Inicialmente los criterios de inclusión fueron: idioma inglés o español y fecha de publicación de menos de diez años desde la fecha de elección del tema del trabajo. Debido a la gran cantidad de trabajos que cumplían estos criterios se hizo una selección según título y resumen.

Tras la búsqueda y revisión inicial se realizó una segunda búsqueda más específica en las mismas plataformas utilizando más palabras clave tales como “worsening renal function”, “acute heart failure”, “diuretic resistance”, “sequential nephron block”, “furosemide”, “ultrafiltration” junto a los marcadores booleanos: “AND” y “OR”.

Por último, tras terminar la primera versión del trabajo, se realizó una última búsqueda usando herramientas basadas en la inteligencia artificial tales como el buscador académico “Semantic Scholar” y el motor de respuestas “Perplexity” buscando las actualizaciones más punteras sobre el síndrome cardiorrenal.

Para la realización de la bibliografía se ha utilizado el gestor bibliográfico “Mendeley” usando las normas Vancouver

# Resultados

## Definición y clasificación del SCR

El síndrome cardiorenal se define como un trastorno fisiopatológico en el cual la disfunción aguda o crónica de un órgano puede inducir disfunción aguda o crónica del otro. Se reconocen cinco tipos en función del órgano que se altera primero y la rapidez con la que se instaura el problema (5)

Tabla 1 Clasificación del síndrome cardiorenal y principales desencadenantes

Tipos de síndrome cardiorenal		
Clasificación	Descripción	Desencadenantes
<b>Tipo 1</b> (cardiorrenal agudo)	Disfunción cardíaca aguda que provoca daño renal agudo	Infarto agudo de miocardio Arritmias Taponamiento cardíaco
<b>Tipo 2</b> (cardiorrenal crónico)	Disfunción cardíaca crónica que provoca enfermedad renal crónica	Miocardiopatía dilatada Valvulopatía
<b>Tipo 3</b> (renocardiaco agudo)	Lesión renal aguda que provoca fallo cardíaco	Glomerulonefritis primaria Obstrucción tracto urinario
<b>Tipo 4</b> (renocardiaco crónico)	Fallo renal crónico que provoca disfunción cardíaca	Insuficiencia renal crónica
<b>Tipo 5</b> (cardiorrenal secundario)	Disfunción cardíaca y renal secundaria a enfermedad sistémica	Sepsis Diabetes Vasculitis

Centrándonos en el tipo 1, la disfunción cardíaca aguda que provoca una lesión renal aguda, los desencadenantes más frecuentemente asociados son el infarto agudo de miocardio, el shock choque cardiogénico, el taponamiento y la insuficiencia cardíacos descompensada, siendo esta última la más típica. Los mecanismos fisiopatológicos que explican cómo se provoca la lesión renal son numerosas y siguen en estudio, no obstante explicaremos brevemente aquí los más importantes:

Ante un fallo cardíaco agudo, se produce disminución del gasto cardíaco y sobrecarga de volumen, provocando hipoperfusión y/o congestión venosa. Estas dos situaciones que acaban con una reducción del flujo renal son detectadas por el sistema yuxtaglomerular que para combatirlo libera renina y pone en marcha el sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), uno de los mecanismos cruciales en la etiología de esta patología.

En un principio se liberan sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II y vasodilatadores como la prostaglandina I<sub>2</sub>, aumentando la constricción en las arteriolas eferentes y dilatando las aferentes, manteniendo de esta forma el filtrado glomerular en rangos normales. Cuando el empeoramiento de la función renal se hace más evidente, bien sea por una situación clínica más grave o por el mantenimiento prolongado en el tiempo, el efecto constrictor supera al dilatador en ambas arteriolas, provocando una caída del filtrado rápida y marcada. Además, por los cambios que se producen en el flujo renal, en los que se incrementa a nivel de la corteza renal y se reduce en la médula, se produce también un aumento de la retención de agua y sodio favoreciendo la congestión.

Además, la acción prolongada de este sistema también acaba por promover hipertrofia celular, apoptosis y fibrosis tanto en tejido cardíaco como en tejido renal, así como estimula la producción de especies reactivas de oxígenos (ROS) (6)

Esta sobre generación de ROS, así como de especies reactivas del nitrógeno, son otra causa probada de la patogénesis de este síndrome ya que aumento del estrés oxidativo por estas especies y por diversas citoquinas inflamatorias acaba provocando numerosos efectos deletéreos como fibrosis intersticial, vasoconstricción renal, obstrucción capilar y daño celular

Experimentos in vitro han demostrado más apoptosis en líneas celulares de monocitos incubado en plasma de pacientes con síndrome cardiorenal agudo que en el incubado en plasma de pacientes con únicamente daño cardíaco agudo. (7) También se han encontrado cantidades de interleucinas 6 y 18 y mieloperoxidasa en valores de 1.5 a 5 más altos en los pacientes con este síndrome que en los que presentan sólo un fallo cardíaco agudo sin deterioro renal.(8)

Otro de los factores importantes en la fisiopatología de este síndrome es la congestión venosa, la cual confiere un peor pronóstico en todos los tipos de síndrome cardiorenal.

Recientemente se ha propuesto la hipótesis del “taponamiento renal” como otro mecanismo fisiopatológico en el que el aumento de la presión intraperitoneal, intracapsular y perirrenal favorecen la aparición de este síndrome, siendo la congestión venosa y la obesidad factores los factores más importantes en este mecanismo (9)

El aumento de la presión intraabdominal, que en el fallo agudo cardíaco puede observarse por la presencia de ascitis o aumento de volumen en el sistema esplácnico, puede comprimir los riñones y las venas renales por un efecto directo de masa del líquido.

Además, el aumento de presión dentro del parénquima renal producido también en el daño cardíaco agudo (AHF, por sus siglas en inglés) condiciona también un factor para el fallo renal al aumentar el volumen en un órgano que por la cápsula que lo rodea no puede expandirse.

En cuanto al aumento de la presión perirrenal, el aumento del tejido adiposo en la fascia perirrenal se ha relacionado con arterioesclerosis, hipertensión y activación continuada del SRAA, todo ello llevando a reducción de la perfusión renal y congestión renal. (10)

Una vez conocidos los aspectos fisiopatológicos más relevantes sobre este síndrome, debemos conocer los valores de daño renal a partir de los cuales podemos considerar que nos encontramos ante esta enfermedad.

Tradicionalmente el daño renal agudo (AKI, por sus siglas en inglés) se define como un aumento igual o mayor a 0.3-0.5 mg/dl en la creatinina sérica. No obstante, se ha comprobado que aumentos menores a estos ya aumentan el tiempo de hospitalización y las complicaciones durante esta.

Buscando unificar la definición y clasificar el proceso se han propuesto diferentes sistemas estandarizados tales como RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-stage Kidney Disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) o KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Todos estos criterios describen el AKI en tres niveles, “riesgo”, “lesión” y “fallo” en función de los niveles de creatinina y cada uno establece una cronología en específico; aumentos en las primeras 48 horas en caso del AKIN, durante los primeros 7 días y mantenido por más de 24 horas según RIFLE, o cualquiera de los dos criterios anteriores según KDIGO.

Tabla 2 Clasificación del AKI según las diferentes escalas

Diferentes sistemas para la clasificación del daño renal agudo				
Sistema	Estadio	Cambios creatinina sérica	Cambios en producción de orina	Características de cada sistema
AKIN	1	Aumento de Cr en $\geq 1.5$ -2 veces la basal o $\geq 0.3$ mg/dl	$<0.5$ ml/kg/h en 6-12 horas	Requiere que la función renal se reduzca en menos de 48 horas
	2	Aumento de Cr en $> 2$ -3 veces	$<0.5$ ml/kg/h en $\geq 12$ h	
	3	Aumento en $>3$ veces o Cr sérico $\geq 4$ mg/dl con aumento agudo $>0.5$ mg/dl	$<0.3$ ml/kg/h en $\geq 24$ h o anuria en $\geq 12$ h	
RIFLE	Riesgo	Aumento de Cr en 1.5 veces o descenso del FG $> 25\%$	$<0.5$ ml/kg/h en 6-12 horas	Requiere que los cambios ocurran en 1-7 días y se mantengan por más de 24 horas. Esta clasificación tiene dos estadios más: pérdida si el problema perdura más de 4 semanas y etapa final si dura más de 3 meses.
	Lesión	Aumento de Cr en 2 veces o descenso del FG $> 50\%$	$<0.5$ ml/kg/h en $\geq 12$ -24h	
	Fallo	Aumento de Cr en 3 veces, descenso del FG $> 75\%$ o Cr sérico $\geq 4$ mg/dl con aumento agudo $>0.5$ mg/dl	$<0.3$ ml/kg/h en $\geq 24$ h o anuria en $\geq 12$ h	

KDIGO	1	Aumento de Cr basal en 1.5-1.9 veces o $\geq 0.3$ mg/dl	<0.5 ml/kg/h en 6-12 horas	Requiere menos de 48 horas para el aumento de $\geq 0.3$ mg/dl o menos de 7 días para el aumento de Cr basal en 1.5-1.9 veces
	2	Aumento de Cr basal en 2-2.9 veces	<0.5 ml/kg/h en $\geq 12$ h	
	3	$\geq 3$ la Cr basal o aumentos $\geq 4$ mg/dl	<0.3 ml/kg/h en $\geq 24$ h o anuria en $\geq 12$ h	

De estos, el más moderno y usado es el último nombrado. Aunque siguen haciendo falta estudios más grandes y concluyentes sobre cuál de estos es más útil, sí que se ha encontrado evidencia sobre la capacidad de estos sistemas estandarizados de encontrar pacientes con un AKI más severo si lo comparamos con la definición clásica (11)

Para añadir complejidad al asunto, gracias a estudios más recientes, podemos afirmar que no siempre los incrementos de creatinina en el AHF son un signo de peor pronóstico y es que esto puede ser debido a la respuesta fisiológica ante una decongestión adecuada.

A raíz de esto, algunos autores prefieren utilizar el término “empeoramiento de la función renal (WRF, por sus siglas en inglés)” para hablar de los aumentos de creatinina en estos pacientes y así poder diferenciar el AKI real cuando se acompaña de cambios clínicos negativos o pseudo-AKI cuando se produce WRF pero mejoría clínica con el tratamiento diurético. (12)

## Nuevos parámetros diagnósticos

Ante un paciente que no responde al tratamiento correctamente, solemos pensar que la solución es aumentar el tratamiento o cambiarlo por uno diferente. Si bien esto es una estrategia evidentemente útil, no nos podemos olvidar del diagnóstico temprano como otra vía para combatir a la enfermedad refractaria. Esto se puede hacer explorando nuevos métodos que consigan diagnosticar al paciente antes, para así instaurar un tratamiento de forma precoz y aumentar las posibilidades de que este funcione. Con relación a esto, durante la última década se ha investigado sobre numerosos biomarcadores que se alteran durante el SCR tipo 1.

### Biomarcadores en el SCR tipo 1

El biomarcador ideal sería aquel que fuese rápido, accesible y proporcionase datos que no puedan ser obtenidos por otros medios. Actualmente ninguno de los estudiados cumple todos estos preceptos, no obstante desarrollaremos los más interesantes.

La familia de péptidos natriuréticos son una serie de hormonas sintetizadas principalmente en los cardiomiocitos que se liberan tras el aumento de presión y volumen en las cavidades cardiacas ejercen su función uniéndose a receptores específicos y activando la guanilato ciclasa, produciendo así diferentes efectos positivos tales como el incremento del FG, de la excreción de sodio, y la atenuación del SRAA. Además, juega un papel importante en el diagnóstico del AHF no por su correlación positiva si no por presentar un alto valor negativo cuando los valores son menores a 100 pg/ml para el Péptido natriurético cerebral (BNP) o a 300 pg/ml para la Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP)

En cuanto a un posible uso pronóstico, según el estudio “Prognostic value of NT-proBNP and CA125 across glomerular filtration rate categories in acute heart failure” en el que evaluaron los niveles de BNP y Ca125 en casi 5000 pacientes con AHF, el NT-proBNP se relaciona de manera positiva y lineal con el aumento de riesgo de muerte por cualquier causa y por causa cardiaca en pacientes con un  $FG \geq 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ , pero por debajo de este filtrado no se encontró asociación significativa entre el valor de NT-proBNP y el riesgo de mortalidad. (13)

Concluyendo, vemos como este marcador no es el idóneo ya que su función pronostica no es significativa en filtraciones glomerulares bajas, hecho que ocurre en gran parte de los pacientes con SCR tipo 1. Pese a esto se debe de seguir usando por su gran valor predictivo negativo.

El Ca125 es una glicoproteína de la familia de las mucinas, producida por diferentes tipos de mesotelios como la pleura o el pericardio. Es conocido principalmente por su papel como marcador en procesos malignos como el cáncer de ovario aunque está ganando protagonismo en el SCR como un marcador de retención de líquido y actividad inflamatoria en el AHF. (14)Esta glicoproteína además tiene un bajo coste y una vida media elevada (cerca de 1 semana)

El estudio comentado sobre el NT-proBNP muestra en este caso que la elevación de CA125 tiene una asociación positiva y no lineal con el aumento del riesgo de muerte por cualquier causa, y que esta asociación no se ve influenciada por la función renal. También demostró ser importante como marcador pronóstico de tiempo de hospitalización ya que valores más altos de esta molécula se relacionaron con hospitalizaciones más prolongadas y transiciones más lentas entre diuréticos intravenosos y orales (13)

Además, el estudio aleatorizado CHANCE-HF (Carbohydrate Antigen-125–Guide Therapy in Acute Heart Failure) comparó el tratamiento basado en los niveles de esta glicoproteína versus el tratamiento convencional en pacientes dados de alta por AHF, aumentando en treinta los días libres de nuevos eventos en un año en los tratados buscando un CA125 menor o igual a 35 U/ml. (15)

La creatinina es un producto metabólico de la creatina, un ácido orgánico nitrogenado generado principalmente en el riñón e hígado y metabolizado en los tejidos musculares cardíaco y esquelético para la producción de energía. La creatinina es filtrada en los glomérulos con la peculiaridad de no ser reabsorbido durante el proceso. Gracias a este detalle, su papel actual como marcador diagnóstico es claro. De hecho es la molécula que la mayor parte de definiciones actuales usan para definir el daño renal agudo, parte fundamental del SCR. Sin embargo, su uso como marcador pronóstico es más complicado. Tras comenzar el tratamiento con diuréticos, este producto de desecho puede aumentar en respuesta al aumento de diuresis y natriuresis, siendo esto por una respuesta fisiológica a la pérdida de sal que provoca vasoconstricción de la arteria renal aferente y de esta forma reducción en la filtración glomerular.

Diversos estudios han demostrado que cuando los pacientes presentan una buena respuesta a diuréticos, la aparición de empeoramiento de la función renal (WRF, por sus siglas en inglés) no se asocia a peores resultados(16), mientras que si no hay buena respuesta a diuréticos y WRF sí que empeora el pronóstico.

No obstante, antes cambios extremos en la creatinina sérica, definidos como duplicar los valores previos, o una creatinina sérica absoluta mayor a 3.5 mg/dl se recomienda

precaución por no tener suficientes datos para obtener ninguna conclusión clínicamente significativa. (17)

Un estudio en el que se comparó, en pacientes con AHF recibiendo tratamiento diurético, la relación entre los cambios en la función renal según la creatinina y el daño renal según otros biomarcadores específicos de daño renal que desarrollaremos más adelante como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la N-Acetil glucosamina (NAG) y la Molécula de Lesión Renal-1 (KIM-1) sin encontrar ninguna asociación significativa. Probando así de nuevo que el WRF en contexto de una diuresis agresiva no se correlaciona con daño renal agudo real. (18)

Visto esto, si bien la creatinina es importante en esta patología, tiene que evaluarse junto a más factores como la respuesta al tratamiento.

La cistatina C es un inhibidor endógeno de las cisteína proteasas que es producido por todas las células nucleadas. Se filtra libremente, se reabsorbe por completo y no se secreta en los túbulos renales. Por todo esto, se utiliza como biomarcador de daño renal agudo, siendo en varios estudios más fiable que la creatinina sérica. Esto se acentúa más en pacientes con sarcopenia donde “las directrices para la mejora de los resultados globales en la enfermedad renal” prefieren la cistatina sobre la creatinina por verse esta última influenciada por la cantidad de músculo del paciente. (19)

Sin embargo, la cistatina también se ve afectada por otros factores como enfermedades tiroideas, uso de esteroides o el tabaco, por lo que es necesario realizar más estudios para saber cuál es más útil o si se obtienen mejores resultados combinando ambas moléculas como indican algunos autores. En los últimos años se han desarrollado nuevas ecuaciones como la fórmula CKD-EPI 2021 para calcular el filtrado glomerular utilizando la cistatina C además de la creatinina y que no dependen de la raza (20)

La proteína NGAL, miembro de la familia de lipocalinas, en condiciones normales se reabsorbe en el túbulo proximal, encontrándose en estado estacionario en pacientes sanos en unas concentraciones menores a 20 ng/mL en suero y en orina y se absorbe casi enteramente en el túbulo contorneado proximal. Ante una lesión renal isquémica o nefrotóxica, se produce NGAL por las células epiteliales del túbulo distal renal por lo que, especialmente su forma urinaria, es utilizada como marcador de daño renal.

Pese a esto, su uso como biomarcador en el SCR tipo 1 tampoco está claro. En la literatura algunos estudios encuentran asociaciones entre niveles más elevados de NGAL plasmática y peor pronóstico en pacientes con AHF mientras que otros estudios como AKINESIS (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury

During Acute Heart Failure Hospitalizations) no encontraron relación clara ni mejoría de este biomarcador al uso de la creatinina, siendo ambos marcadores modestos de la aparición de WRF. (21,22)

La combinación del estudio del inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2) y de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7) son uno de los últimos biomarcadores en proponerse como tales. Ambos son marcadores de arresto celular en fase G1 de la célula yTIMP-2 además está involucrado en la fisiopatología de la lesión por isquemia-reperfusión. Los dos se expresan, generan y secretan en las células de los túbulos renales en las primeras fases de un WRF.

Ambos biomarcadores parecen identificar el riesgo de padecer daño renal agudo en un AHF y valores más elevados se asocian a mayor mortalidad y necesidad de diálisis a los 9 meses desde el ingreso, aunque más estudios hacen falta para verificar los prometedores resultados.(23)

Ya hay kits diagnósticos como el desarrollado por Nephrocheck® que permiten medir estos dos biomarcadores y calcular su propia ecuación “AKIRisk” para ver el riesgo de desarrollar daño renal agudo. Por su precio, estos materiales no están disponibles en la gran mayoría de hospitales pero en un futuro si se consigue abaratar costes podría incluirse en los análisis de estos pacientes de forma rutinaria (24)

Los micro RNAs también están siendo estudiados en múltiples patologías tanto cardíacas como renales ya que están involucrados en múltiples procesos como fibrosis miocárdica, apoptosis, inflamación o remodelación cardíaca.

En concreto el microRNA-21 se puede relacionar a todos los tipos de síndromes cardiorrenales y se ha asociado a fibrosis tanto cardíaca como renal a través de diferentes mecanismos como activación de colágeno, de la expresión de la alfa-actina en miofibroblastos cardíacos o la inhibición del receptor NOTCH2 en el riñón.

Además de la posible función diagnósticas objetivando los niveles de este mRNA, se está estudiando la supresión de este como posible tratamiento a base de oligonucleótidos antisentido. En el 2020 se realizó un estudio sobre el oligonucleótido antisentido CDR132L que inhibe el mRNA-132, implicado en el fallo cardíaco más crónico. En este estudio se demostró seguridad y buena tolerancia del fármaco al igual que se apreciaron ciertas mejorías funcionales cardíacas (25)

Más estudios hacen falta para conocer los efectos de otros oligonucleótdios que permitan combatir el mRNA-21 y otros microRNA relacionados con el SCR1 como son el mRNA-208 y el mRNA-320 (26)

Las proteínas transportadoras de ácidos grasos del hígado (L-FABP) se expresan tanto en los hepatocitos como en las células epiteliales de los túbulos renales. Participan en el transporte de ácidos grasos y son esenciales en la generación de energía en las células de los túbulos renales. En el daño agudo renal, la sobre producción de especies reactivas de oxígeno produce daño en la pared de estas células y los productos de desecho se excretan en la orina unidos a las proteínas L-FABP. Los pocos estudios en los que se ha intentado probar su papel diagnóstico han tenido resultados positivos, considerándose como uno de los pocos predictores independientes de AKI y estando además valores más altos asociados a más riesgo de rehospitalización (27,28)

## Dx con imagen

Las pruebas diagnósticas de imagen también pueden ayudar en el paciente congestivo refractario diagnosticándolo de forma más temprana u objetivando una respuesta al tratamiento de forma más precoz que los métodos tradicionales como el de cuantificar los cambios en el filtrado glomerular y la creatinina.

Ante un fallo cardiaco agudo, especialmente si la función renal falla, la alteración pulmonar más temprana es el aumento de la presión hidrostática capilar que provoca congestión del lecho vascular pulmonar. Con una radiografía simple es posible ver hallazgos radiológicos que nos aproximen al estado de congestión pulmonar que sufre el paciente; redistribución vascular hacia los lóbulos superiores y distensión de las venas de estos lóbulos, agrandamiento y pérdida de definición de estructuras hiliares, líneas septales en lóbulos inferiores (líneas A y B de Kerley). También se puede apreciar cardiomegalia o derrames pleurales o incluso opacidades en el parénquima pulmonar si nos encontramos ante un edema pulmonar.(29)

Estos hallazgos radiológicos, sobre todo los primeros, pueden aparecer antes que otras alteraciones clínicas o bioquímicas, por lo que detectarlos podría permitir instaurar un tratamiento más agresivo de forma más temprana mejorando así el pronóstico. Sin embargo su uso para monitorizar el tratamiento no es tan bueno, ya que los hallazgos pueden permanecer días después de la recuperación hemodinámica.(29)

La medición del diámetro de la vena cava inferior (VCI) y su variación con la respiración reflejan la elasticidad del vaso. Ante una situación de fallo cardiaco agudo descompensado, la sobrecarga de volumen provoca una dilatación de la VCI y una menor variación de esta con la respiración. Una VCI mayor a 21mm de diámetro se ha

relacionado con peores pronósticos y WRF por lo que su medición puede mejorar las tomas de decisiones al conocer de forma rápida el estado de volemia.

En el 2020 se desarrolló la escala VExUS, una herramienta multiparamétrica diseñada para establecer la gravedad de la congestión en el fallo cardiaco y el riesgo de desarrollar AKI en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. (30) Además del papel diagnóstico, también podría agilizar cambios en el tratamiento al poder monitorizar los cambios en el estado congestivo en tiempo real. La escala se basa en una evaluación ecográfica de la VCI y un Doppler de las venas hepáticas, portal y las venas parenquimatosas renales.

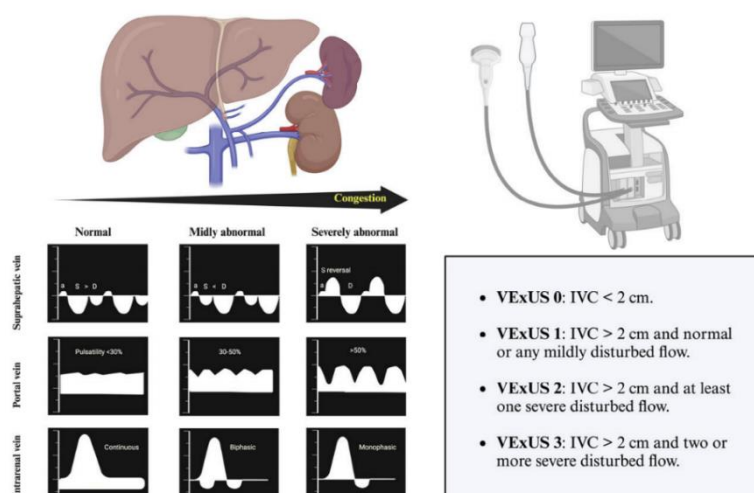
Las venas hepáticas muestran dos ondas retrogradadas (A y V) y dos ondas negativas antegradadas (S y D) que indican el flujo de sangre desde y hacia el corazón. En condiciones normales la onda S tiene un valor mayor a la onda D. En un paciente con congestión la onda D supera a la S mientras que si la congestión es muy severa la onda S puede llegar a tener valores negativos a los normales. En esta última situación hay que descartar una regurgitación tricúspidea severa pues en este caso también se observaría la negativización de la onda S

La vena porta de forma fisiológica no muestra pulso, mostrándose pulsátil en situaciones de congestión. En este caso las limitaciones se encuentran en pacientes con cirrosis o con un índice de masa corporal bajo.

En las venas intrarrenales el flujo normal es continuo, volviéndose irregular en situaciones de congestión venosa.

Analizando todos estos parámetros se puede categorizar a los pacientes en 4 estados; VExUS 0 ( sin congestión) cuando la VCI presenta un diámetro inferior a 2 cm, VExUS 1 (ligera congestión) cuando la VCI está alterada y el resto de las mediciones con Doppler son normales o una ligeramente alterada, VExUS 2 (congestión moderada) si la VCI y una medida del Doppler están claramente alteradas, VExUS 3 (congestión severa) si la VCI y más de una de las medidas restantes están alteradas.(31)

Ilustración 1 Clasificación VExUS. Onda A: contracción auricular; Onda S: sístole ventricular; Onda D: diástole ventricular (23)



Esta clasificación ha demostrado más especificidad a la hora de predecir la aparición de daño renal agudo en comparación al uso de uno solo de los parámetros (30).

En cuanto al papel predictivo de respuesta al tratamiento, puede tener un papel importante en detectar resistencia diurética temprana. Múltiples estudios muestran mejorías en la puntuación VExUS con un tratamiento efectivo, relacionándose esto con un mejor pronóstico. Un reciente estudio comparó el tratamiento del paciente con SCR1 guiado por VExUS con el tratamiento guiado por la clínica y estudios analíticos habituales concluyendo que, si bien no hubo cambios en la recuperación de la función renal, se consiguió una descongestión dos veces más rápida en el tratado según VEXuS, estando esto relacionado con mejores resultados cardiorrenales.(32)

En cuanto a las limitaciones de esta escala encontramos el necesitar muchas medidas dependientes del operador que pueden variar según la habilidad del profesional, por lo que algunos autores prefieren la evaluación por ultrasonidos solo de un elemento como la VCI o una vena intrarrenal al no cambiar mucho los resultados y facilitar la evaluación (33)

En relación con esto, el Doppler de la vena femoral también está siendo investigado como posible predictor de congestión. La vena femoral guarda gran relación anatómica con la VCI por su cercanía y por la trayectoria que siguen por lo que cambios en el flujo de estas también deberían notarse en la femoral. En un estudio, que utilizó como gold standard la medición de la presión venosa central por métodos invasivos, se comparó el diagnóstico de la congestión venosa, utilizando tanto la escala VExUS como el Doppler femoral, obteniendo el primero una sensibilidad de 78% y especificidad de 81.8% y el segundo una sensibilidad de 80.5% y especificidad del 71.2%. (34)

Todos estos métodos por ultrasonidos mencionados llevan estudiándose pocos años por lo que más estudios hacen falta para saber cuál resulta ser más efectivo, pero por los resultados provisionales parece ser un potencial pilar importante en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con SCR o cualquier fallo cardiaco congestivo.

## Tratamiento de primera línea en el síndrome cardiorrenal tipo 1

En el tratamiento general del síndrome cardiorrenal se suelen seguir dos estrategias principales, una enfocada en reducir la congestión, basada sobre todo en el uso de diuréticos y medidas más agresivas como la ultrafiltración y otra enfocada en mejorar la función cardíaca a partir de modulación neurohormonal, inhibición del SRAA, vasodilatadores...

En el SCR tipo 1 ya que la mayoría de las pacientes presentan una sobrecarga de volumen, el bloqueo de la reabsorción de agua y sodio en los túbulos renales utilizando diuréticos suele ser el primer paso a seguir.

Una parte importante de la reabsorción de agua se produce gracias al mecanismo de concentración de la orina que implica a los cotransportadores sodio-potasio-cloro del asa de Henle que reabsorben sodio generando un gran potencial osmótico que provoca reabsorción del agua a nivel del túbulo colector por parte de las acuaporinas. Por ello, los diuréticos de asa son los elegidos en primera instancia al tener más potencial diurético que otros que actúan en otra parte de la nefrona.

De todos ellos, es la furosemida el más frecuentemente usado. La dosis inicial suele ser de 40mg intravenosa si el paciente no tomaba previamente diuréticos o duplicar la dosis que tomaba previa al episodio actual. En pacientes que presentan oliguria o anuria se puede usar la prueba de stress a la furosemida, el cual consiste en utilizar un bolo de 1 o 1.5 mg/kg de furosemida según si es la primera vez que consume diuréticos o no y observar la respuesta. Si en las dos horas la diuresis es mayor a 150-200ml la siguiente dosis se podrá bajar y dar en 6-8 horas. Por otro lado si no llega a esas cifras de diuresis se le administrará otra dosis igual inmediatamente y si a las dos horas siguientes sigue sin llegar a los requisitos se considerará que el paciente no es respondedor a la furosemida por lo que otros mecanismos como el bloqueo secuencial de nefrona deberán considerarse.(11)

En los pacientes que sí que responden la forma de administrar la furosemida sigue a debate. El estudio DOSE trató a pacientes con AHF con furosemida tanto en bolo como en perfusión continua encontrando que no había diferencia significativa en los niveles de creatinina de los pacientes ni en los síntomas percibidos por estos en ambos grupos. La dosis total recibida si que fue menor en los pacientes tratados por perfusión continua, siendo de 480mg en esto caso respecto a los 592mg que fueron necesarios de media

en los tratados por bolos. Tampoco hubo diferencias significativas en la probabilidad de desescalar el tratamiento a vía oral en las primeras 48 horas

Este estudio también comparó el tratamiento con dosis bajas (iguales a las que tomaba el paciente previamente) y con dosis altas (dos veces y media la dosis previa) encontrando mayor pérdida de líquido y alivio de la disnea en el segundo grupo aunque sin encontrar cambios significativos en los cambios de creatinina en ambos grupos. (35)

Para observar la eficacia de este tratamiento también se han sugerido diferentes estrategias. Por ejemplo, en 2021 se desarrolló una ecuación predictiva de la respuesta natriurética (NRPE, por sus siglas en inglés) donde con una toma de orina a las dos horas de empezar el tratamiento intravenoso se intenta predecir la respuesta en base a la concentración de sodio urinario. Valores menores a 50 mmol de sodio indican una mala respuesta y la necesidad de aumentar la dosis. Otros estudios relacionan valores menores a 60 mmol con estancias más largas y pérdida de peso más bajas. (11,36)

La furosemida por vía subcutánea también se ha sugerido como forma de administración con una biodisponibilidad similar a la intravenosa y que puede administrarse sin necesidad de encontrarse en el hospital, aunque más estudios hacen falta para ver sus posibilidades terapéuticas en el SCR. (37)

Otros diuréticos de asa también han sido probados para tratar este síndrome. Por ejemplo, la torasemida la cual presenta más biodisponibilidad oral y una vida media dos veces más larga. También parece tener efectos sobre la producción de aldosterona, el remodelado ventricular y la activación simpática. El reciente estudio TRANSFORM-HF comparó si el tratamiento con este fármaco reducía la mortalidad en pacientes con fallo cardíaco respecto a la furosemida sin encontrar diferencias significativas pese a las mejores características teóricas (38)

Concluyendo, observamos como en un porcentaje importante de pacientes el tratamiento simplemente con diuréticos no produce los resultados deseados por lo que necesitamos explorar más opciones terapéuticas.

## Tratamiento en el paciente refractario

### Fármacos para el bloqueo secuencial de la nefrona

La resistencia diurética se puede definir como la disminución en el efecto diurético máximo que termina limitando la excreción de sodio y cloruro. Está asociada al uso de fármacos diuréticos y se relaciona con un mayor riesgo de hospitalizaciones y un aumento de la mortalidad. Diversos factores se han propuesto como responsables, siendo la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, la remodelación tubular y el fenómeno de frenado los más comúnmente asociados. El fenómeno de frenado se refiere a la disminución del efecto diurético tras dosis sucesivas.

También influye la tendencia del riñón a reabsorber sodio de forma agresiva, denominada como "avidez de sodio" y que ocurre sobre todo tras situaciones como activación neurohormonal, activación del sistema nervioso simpático y del SRAA, factores relacionados con la fisiopatología del propio SCR. En este estado, pese al uso de diuréticos de asa a altas dosis, se retiene sodio en los segmentos distales de la nefrona, respondiendo los riñones como si se encontrasen en un estado de depleción de volumen cuando hay una sobrecarga de líquido extracelular. Además diversos estudios han demostrado asociación entre una menor excreción de sodio durante las primeras dos/seis horas tras la administración de diuréticos de asa y un aumento en la mortalidad (39,40)

Ante todos estos efectos deletéreos, una opción terapéutica es el bloqueo secuencial de la nefrona. La furosemida actúa a nivel del asa de Henle, quedando tres segmentos más sobre los que poder actuar: túbulo contorneado distal, túbulo conector y túbulo colector. Estudios demuestran mejoras en hasta el 60% de los pacientes con resistencia diurética siguiendo esta estrategia (11)

A continuación se desarrollarán los principales fármacos sobre los que se ha estudiado su papel en esta entidad.

Las tiazidas son un grupo de diuréticos que actúan en el túbulo contorneado distal bloqueando el cotransportador sodio-cloro. De entre todos ellos, los más utilizados son la clorotiazida, la metolazona y la hidroclorotiazida.

En el estudio CLOROTIC (Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure) compararon la seguridad y efectividad de añadir hidroclorotiazida al

tratamiento con furosemida intravenosa en pacientes con AHF. Los pacientes a los que se les administró la tiazida fueron más propensos a perder más peso frente al placebo a las 72 horas (2.3 kg vs 1.5 kg respectivamente) aunque no hubo diferencias significativas en la mejoría de la disnea. Al alta también hubo más pérdida de peso en el primer grupo pero sin llegar a ser estadísticamente significativa.

En el grupo de pacientes con tiazida hubo más casos de WRF respecto al placebo aunque sin peores resultados clínicos a los 90 días lo que va de la mano con la idea contemporánea de que la relación entre esas dos variables depende de la respuesta a diuréticos. (41)

Los principales efectos secundarios a tener cuenta de este grupo de fármacos es la hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia y la hiperuricemia por lo que una estrecha vigilancia es necesaria.

Clásicamente, no se recomendaba utilizar tiazidas en FG menores a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> aunque en los últimos años diferentes estudios han demostrado que también puede ser efectivo en estos casos.(11)

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) tales como la espirolactona, la eplerenona o la finerenona son antagonistas competitivos de la aldosterona, bloqueando su función en las células principales de los túbulos colectores. Si bien su uso es más indicado en patología crónica ya que requiere dos o tres días para que los ligeros efectos diuréticos que producen puedan objetivarse, tienen un papel cardioprotector. Además, estos fármacos tienen un efecto ahorrador de potasio, por lo que son especialmente interesantes en los pacientes que presenten hipopotasemia.

El estudio ATHENA-HF.( Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure) comparó la adición de espirolactona al tratamiento habitual con furosemida en pacientes con AHF versus placebo y si bien no encontró mejoría clínicamente significativa en el grupo con MRAs, esto pudo ser debido a la poca duración del estudio (cuatro días) aunque tampoco se asoció a más efectos secundarios (42)

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que actúa principalmente en el túbulo proximal, bloqueando el intercambiador de sodio-hidrogeno 3 e inhibiendo la reabsorción de sodio y bicarbonato produciendo así una acidosis metabólica. Su función diurética pura es escasa pero su efecto acidificante es interesante por la alcalosis que producen las tiazidas y los diuréticos de asa.

El estudio ADVOR (Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload) comparó la adición de acetazolamida en pacientes con AHF al tratamiento

habitual con furosemida versus placebo, encontrando un mayor aumento de la diuresis y de la descongestión en el primer grupo. La incidencia de efectos secundarios como hipopotasemia o hipotensión fue similar en ambos grupos y tampoco hubo diferencias en la mortalidad ni en las rehospitalizaciones a los tres meses. (43)

Los antagonistas de la vasopresina, tomando el tolvaptan como ejemplo más estudiado, bloquean las acuaporinas del túbulo colector favoreciendo así un aumento de diuresis a expensas de pérdida de agua libre. Estudios han intentado demostrar los beneficios de este fármaco para este síndrome encontrando en los pacientes una pérdida de peso más rápida respecto al placebo pero sin mejorar las tasas de mortalidad ni rehospitalización. En pacientes con hiponatremia sí que se han demostrado beneficios cardiovasculares. (11)

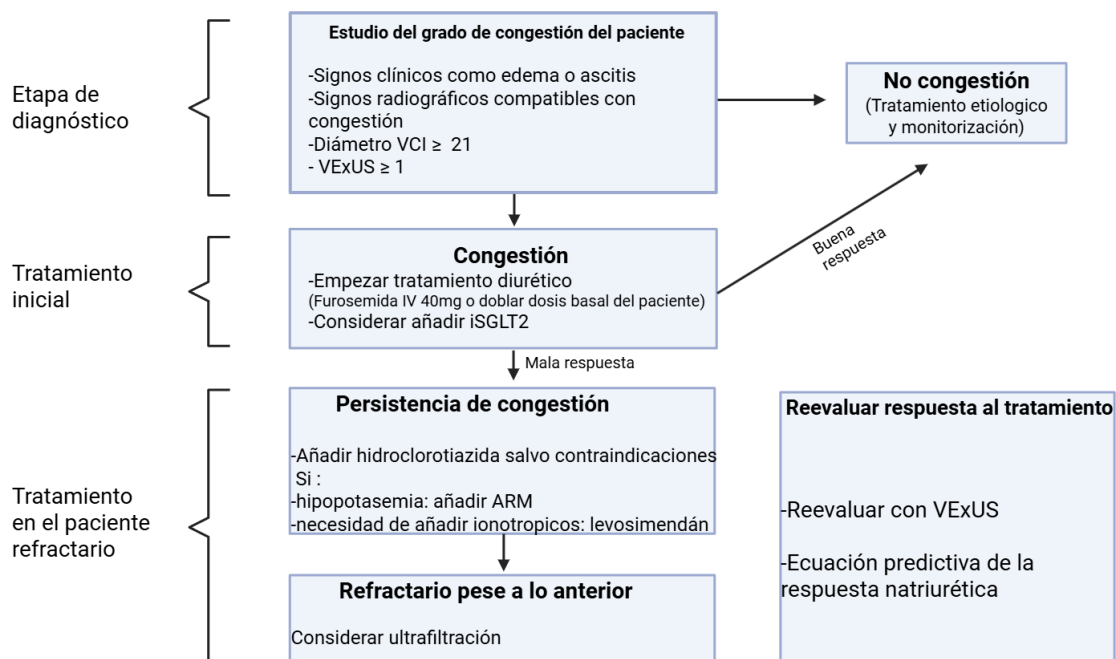
Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT-2) tales como la dapaglifozina o la empaglifozina han ganado relevancia en el tratamiento de múltiples patologías en los últimos años. El transportador sobre el que actúa este fármaco es responsable de la absorción de sodio en el túbulo proximal por lo que se ha hipotetizado que podría aumentar la diuresis si se añade al tratamiento con diuréticos convencionales. Inicialmente su uso estaba restringido a pacientes diabéticos pero con el paso del tiempo y de los estudios, ha demostrado muy buenos resultados en pacientes con insuficiencia cardiaca de larga evolución.

En cuanto su uso en el fallo cardiaco agudo, el estudio EMPULSE (Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure ) estudió si su uso tenía beneficios clínicos comparado con el placebo consiguiendo diferencias estadística y clínicamente positivas significativas a los 90 días desde el ingreso, siendo los resultados consistentes tanto en pacientes que debutaron con un episodio cardiaco de novo como en aquellos con una descompensación de su patología cardiaca de base y en aquellas con y sin diabetes. (44)

Otro estudio investigó sobre su potencial específicamente en pacientes refractarios, comparándolo con la metolazona como opción más usada de bloqueo secuencial. Los resultados no arrojaron diferencias significativas en la pérdida de peso ni cambios en el número de líneas B, ambos como medidas de descongestión. Además se necesitaron mayores dosis de furosemida en el grupo tratado con dapaglifozina para conseguir resultados parecidos. (45)

No obstante, por su irrefutable beneficio en la insuficiencia cardiaca, se recomienda empezar a administrar durante el ingreso y mantenido incluso tras una correcta descongestión si hay buena tolerancia.

## Ejemplo de algoritmo en el manejo del paciente con SCR tipo 1



### Otros fármacos

En casos de hipoperfusión por bajo gasto cardiaco, los fármacos ionotrópicos pueden ser de ayuda, pero solo en estos casos pues en situaciones de euvolemia están asociados a peor pronóstico a largo plazo. Contamos con tres tipos de agentes ionotrópicos, los agonistas betaadrenérgicos como la dobutamina o la adrenalina, los inhibidores de la fosfodiesterasa dos como la milrinona o los sensibilizadores de calcio como el levosimendán.

Históricamente, ha sido la dobutamina el más usado de estos pero estudios más recientes no han conseguido demostrar mejor pronóstico a largo plazo (46) además de presentar numerosos efectos secundarios.

El levosimendán es un fármaco que ejerce su acción aumentando la sensibilidad de la troponina C al calcio en los cardiomiocitos, además de actúa sobre los canales de potasio sensibles al ATP en las células musculares lisas. De esta forma además de mejorar la función ventricular parece producir vasodilatación preglomerular, aumentando el flujo renal.

Las recomendaciones actuales establecen que en caso de realmente necesitar añadir ionotrópicos a estos pacientes, el levosimendán debe considerarse como la primera opción (47)

La albúmina intravenosa se ha hipotetizado como tratamiento ya que la furosemida se transporta unida a esta proteína, de forma que suplementarla en ciertos casos podría ser interesante. Un meta-análisis demostró que la furosemida administrada junto a albúmina incrementa la diuresis en 31.45 ml/hora y la excreción de orina en 1.76mEq/hora respecto a la administración diurética. No obstante la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento es muy amplia en los distintos estudios analizados al haber también mucha variabilidad en los pacientes escogidos. Estudiando cada subgrupo de pacientes, los resultados clínicamente significativos se encontraron en aquellos que presentaban una hipoalbuminemia menor a 2.5mg/dL o aquellos que estaban recibiendo ya dosis mayores a 30 gramos (48)

Otros muchos fármacos han sido propuestos como candidatos al tratamiento de estos pacientes sin conseguir buenos resultados en una cantidad consistente de estudios. Vasodilatadores como el nesiritide o la seralaxina han sido estudiados sin disminuir la mortalidad respecto al placebo. (49,50) Antagonistas de la adenosina como la rolofilina tampoco han conseguido ningún efecto protector claro pese a los primeros estudios prometedores.(6)

## Medidas de descongestión invasiva

La ultrafiltración (UF) ha sido propuesta como un tratamiento válido para la congestión sistémica en estos pacientes cuando la respuesta a diuréticos es pobre.

Esta técnica consiste en un proceso de eliminación de líquidos y solutos a través de membranas semipermeables. Teóricamente de esta forma, se elimina sodio y fluidos de manera perfectamente controlada, sin producir alteraciones electrolíticas y se esquiva la activación neurohormonal que puede producir el uso repetido de diuréticos. Numerosos estudios se han realizado para comprobar la verdadera eficacia de este tratamiento ya que los más grandes muestran resultados prácticamente opuestos. El estudio UNLOAD (Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure) que comparó el tratamiento con UF versus el tratamiento con diuréticos, reveló más pérdida de peso en el primer grupo a las 48 horas pero sin una mejora de la disnea percibida en los pacientes y sin cambios significativos en los niveles de creatinina a los 90 días entre ambos grupos aunque sí que se objetivo un menor número de reshospitalizaciones en los tratados con ultrafiltración. En cambio, el estudio CARRESS-HF con un método y enfoque parecido, no encontró cambios en el peso a las 96 horas y además un aumento en la creatinina en los pacientes sometidos a ultrafiltración. (51,52)

En base a resultados tan dispersos, una revisión sistemática realizada por autores españoles fue publicada en el 2024 con el objetivo de aclarar la eficacia de esta técnica. Los resultados fueron que los pacientes sometidos a ultrafiltración se asociaron a niveles más bajos de creatinina al alta aunque sin diferencias en el filtrado glomerular. La pérdida de peso también fue mayor pero sin llegar a ser estadísticamente significativa. También se observaron menores tasas de rehospitalización pero no cambios en el número de días de la primera hospitalización ni en la mortalidad a corto plazo. Igualmente más estudios son necesarios, pues sólo 13 cumplieron los criterios para ser incluidos en esta revisión (53)

En resumen, la ultrafiltración puede ser de utilidad en casos concretos pero no debemos olvidar los riesgos añadidos que asocia como infecciones asociadas a catéter o complicaciones derivadas de la anticoagulación necesaria para realizar el proceso.

## Nuevos caminos de tratamiento

La ciencia sigue buscando nuevas rutas terapéuticas para poder mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Hay evidencia de la elevación que se produce en la actividad del sistema nervioso simpático en este síndrome. Además se han practicado estudios iniciales en pacientes con hipertensión resistente donde una ablación de los nervios renales produce cambios positivos pequeños pero duraderos. A raíz de esto, se han empezado a realizar estudios en ratones con fallo cardiaco y renal, encontrando mayor excreción de sodio y de agua en los sometidos a una denervación renal bilateral. (54)

Todo esto parece indicar que el eliminar la influencia de la inervación renal puede producir una mejor movilización de líquidos en situaciones de fallo cardiaco aunque todavía hacen falta muchos estudios en pacientes reales para confirmar esta hipótesis tanto en eficacia como en seguridad a largo plazo.

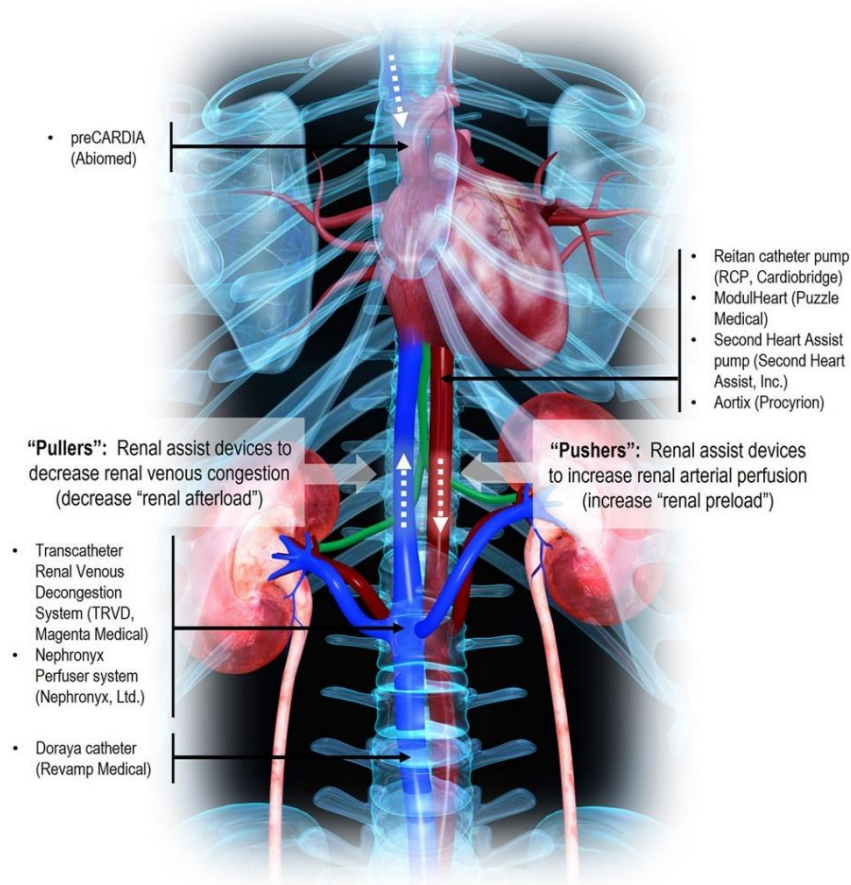
Recordando la hipótesis del “taponamiento renal” revisada en la fisiopatología del síndrome cardiorrenal, también se ha hipotetizado la descapsulación como posible método de tratamiento, ya que podría mejorar la función renal en estos casos. Esta operación quirúrgica se realizaba hasta principio del siglo veinte como tratamiento de abscesos o de la oliguria quedando obsoleta tras encontrarse mejores tratamientos para estas patologías. En los últimos años se han realizado estudios en lechones para tratar la isquemia renal aguda y en ratas con fallo cardiaco congestivo con resultados positivos, aunque transitorios en el segundo caso por presentar los cápsulas renales de

los roedores al igual que en los humanos células mesenquimales que regeneraron la cápsula en poco más de 7 días (55,56).

No obstante, más estudios podrían ayudar a clarificar si esta hipótesis puede llegar a tener beneficios terapéuticos como algunos autores defienden.

También se están desarrollando dispositivos de asistencia renal. Estos se clasifican en “pushers” si su objetivo es mejorar la perfusión renal arterial independientemente de vasopresores o ionotropos y “pullers” si están diseñados para reducir la congestión venosa renal. Se pueden usar tanto separados como en conjunto.

*Ilustración 3 Principales tipos de dispositivos de asistencia renal y su lugar de implantación (60)*



Por ejemplo uno de los “pullers” mas conocidos es el *sistema preCARDIA* un dispositivo que ocluye de manera temporal la vena cava superior reduciendo de esta forma la precarga para combatir la sobrecarga de fluidos. El primer estudio con humanos utilizando esta estrategia, el estudio VENUS-HF, donde se implantó este sistema en 30 pacientes con AHF para ver su seguridad y eficacia, no mostró efectos adversos graves

en ningún caso y consiguió un descenso de la presión auricular derecha del 34% y un aumento de la diuresis del 130% respecto a los valores previos al tratamiento. (57)

En cuanto a los “pushers” el dispositivo *Aortix* es probablemente sobre el que más estudios se están realizando en la actualidad. Este dispositivo es una bomba percutánea que se coloca en la aorta descendente, lugar donde impulsa el flujo, aumentando la perfusión sistémica y renal y reduciendo la poscarga. En un estudio multicéntrico donde 18 pacientes recibieron este tratamiento, se consiguió mejorar la sensación subjetiva de disnea, así como disminuir los niveles de creatinina pese al aumento de diuresis, además de reducir la presión venosa central en un 39%. (58) El estudio DRAIN-HF (Diuretics Alone vs. Aortix Endovascular Device for Acute Heart Failure) (NCT05677100) que espera ser completado a mediados de 2026, pretende comparar la eficacia de este tratamiento comparándolo con el estándar de tratamiento médico en pacientes con síndrome cardiorenal y resistencia diurética.

Otro tipo de dispositivos que se están desarrollando son los llamados “fluid shifter” que actúan sobre el eje microcirculatorio-intersticio-linfático, el cual en la situación patológica del SCR está alterado por el aumento de presión venosa y por fallos en el aclarado linfático y provoca congestión intersticial. Dentro de esta categoría, se encuentra la terapia de eliminación directa de sodio donde a través de un catéter peritoneal se administra una sustancia (agua estéril con dextrosa al 10% y cero sodio) que mueve el sodio y el líquido del intersticio al peritoneo de donde se retira tras un tiempo variable. En dos estudios con 18 pacientes donde se utilizó esta técnica a través del sistema *Alfapump* se encontró una mejora de la respuesta diurética que no se atenuó tras 16 semanas desde la finalización del tratamiento y también hubo mejoras en diferentes biomarcadores como el Ca-125 (59)

Muchos más dispositivos se están desarrollando dentro de estas tres últimas categorías comentadas y los resultados de los primeros estudios son, en general, muy prometedores. No obstante, hay serias limitaciones tales como los pocos pacientes sobre los que se hacen los estudios, los objetivos primarios que establecen los estudios que en su mayoría son sobre la seguridad del dispositivo y relegan el estudio sobre su utilidad a un segundo plano y los conflictos de intereses evidentes al patrocinar el fabricante casi todos de estos estudios. También faltan estudios que evalúen la capacidad de estas terapias de mantener sus resultados una vez acabados los procedimientos. Pero pese a todo ello, parece ser uno de los campos sobre los que más se está invirtiendo en la actualidad y que podrían cambiar el algoritmo de tratamiento de estos pacientes en un futuro no muy lejano. (60,61)

## Conclusiones

**Primera:** El síndrome cardiorenal es una entidad de una alta prevalencia que pasa sin diagnosticar en muchas ocasiones por la gran heterogeneidad que hay en los criterios de inclusión

**Segunda:** Numerosos biomarcadores han demostrado tener utilidad a la hora de aproximar el diagnóstico pero ninguno es lo suficientemente bueno como para poder utilizarse de manera única, por lo que se recomienda utilizar una combinación en función de las características del paciente y de los recursos de los que disponga el hospital

**Tercera:** Los métodos diagnósticos de imagen como VExUS están ganando popularidad en los últimos años por la posibilidad de conocer el estado de congestión del paciente de forma rápida y precisa por lo que es necesario que haya especialistas en el hospital con las capacidades para realizar este tipo de técnicas de manera correcta.

**Cuarta:** La resistencia diurética representa un desafío terapéutico habitual, y su manejo inicial debe basarse en estrategias como el bloqueo secuencial de la nefrona y una valoración precoz de la respuesta al tratamiento.

**Quinta:** En el bloqueo secuencial de la nefrona, las tiazidas son el grupo farmacológico que más se usa acompañando a la furosemida, pero no debemos olvidar la existencia de otros grupos que también pueden ser de utilidad si individualizamos al paciente de forma correcta.

**Sexta:** La ultrafiltración, pese a en algunos estudios no tener especiales buenos resultados, puede seguir siendo de utilidad en ciertos casos, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos y las características de cada paciente.

**Séptima:** Por la alta prevalencia de la enfermedad, el mal pronóstico que puede acarrear y la complejidad que conlleva el correcto diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, es clave la cooperación tanto de cardiólogos como de nefrólogos, pudiéndose llegar a crear, como algunos médicos desean, una unidad específica de síndrome cardiorenal

**Octava:** Nuevas técnicas diagnósticas como los microRNA y de tratamiento como la denervación renal o el dispositivo de implantación renal se están estudiando de forma exhaustiva con prometedores resultados por lo que, con suerte, en un futuro cercano el pronóstico de esta enfermedad pueda mejorar.

## Bibliografía

1. Bright R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev.* 1836 Jul 1;25(49):23–35.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018 Nov;392(10159):1789–858.
3. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2015 May;68(5):426–35.
4. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension.* 2020 Oct;76(4):1045–54.
5. 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 Mar 1;31(6):703–11.
6. Fu K, Hu Y, Zhang H, Wang C, Lin Z, Lu H, et al. Insights of Worsening Renal Function in Type 1 Cardiorenal Syndrome: From the Pathogenesis, Biomarkers to Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Dec 14;8.
7. Pastori S, Virzì GM, Brocca A, de Cal M, Clementi A, Vescovo G, et al. Cardiorenal Syndrome Type 1: A Defective Regulation of Monocyte Apoptosis Induced by Proinflammatory and Proapoptotic Factors. *Cardiorenal Med.* 2015;5(2):105–15.
8. Virzì GM, Breglia A, Brocca A, de Cal M, Bolin C, Vescovo G, et al. Levels of Proinflammatory Cytokines, Oxidative Stress, and Tissue Damage Markers in Patients with Acute Heart Failure with and without Cardiorenal Syndrome Type 1. *Cardiorenal Med.* 2018;8(4):321–31.
9. Boorsma EM, ter Maaten JM, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Renal Compression in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2022 Mar;10(3):175–83.
10. Naumnik B, Myśliwiec M. Renal consequences of obesity. *Med Sci Monit.* 2010 Aug;16(8):RA163-70.
11. Rodríguez-Espinosa D, Guzman-Bofarull J, De La Fuente-Mancera JC, Maduell F, Broseta JJ, Farrero M. Multimodal Strategies for the Diagnosis and Management of Refractory Congestion. An Integrated Cardiorenal Approach. Vol. 13, *Frontiers in Physiology.* Frontiers Media S.A.; 2022.
12. Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJ V. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014 Dec 2;35(48):3413–6.
13. de la Espriella R, Bayés-Genís A, Llàcer P, Palau P, Miñana G, Santas E, et al. Prognostic value of NT-proBNP and CA125 across glomerular filtration rate categories in acute heart failure. *Eur J Intern Med.* 2022 Jan;95:67–73.

14. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2020 May;8(5):386–97.
15. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, Bosch MJ, Merlos P, García-Blas S, et al. Carbohydrate Antigen-125–Guided Therapy in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016 Nov;4(11):833–43.
16. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, Griffin M, Konstam MA, Udelson JE, et al. Rates of Reversal of Volume Overload in Hospitalized Acute Heart Failure: Association With Long-term Kidney Function. *American Journal of Kidney Diseases.* 2022 Jul;80(1):65–78.
17. Emmens JE, ter Maaten JM, Matsue Y, Figarska SM, Sama IE, Cotter G, et al. Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response. *Eur J Heart Fail.* 2022 Feb 2;24(2):365–74.
18. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation.* 2018 May 8;137(19):2016–28.
19. Pinsino A, Fabbri M, Braghieri L, Bohn B, Gaudig AJ, Kim A, et al. The difference between cystatin C- and creatinine-based assessment of kidney function in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022 Oct 27;9(5):3139–48.
20. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine.* 2021 Nov 4;385(19):1737–49.
21. Maisel AS, Wettersten N, Van Veldhuisen DJ, Mueller C, Filippatos G, Nowak R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury During Acute Heart Failure Hospitalizations The AKINESIS Study. 2016.
22. Damman K, Valente MAE, Van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, O’Connor CM, Metra M, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and predicting clinically relevant worsening renal function in acute heart failure. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 8;18(7).
23. Schanz M, Shi J, Wasser C, Alscher MD, Kimmel M. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. *Clin Cardiol.* 2017 Jul 1;40(7):485–91.
24. Ilaria G, Kianoush K, Ruxandra B, Francesca M, Mariarosa C, Davide G, et al. Clinical adoption of Nephrocheck® in the early detection of acute kidney injury. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* 2021 Jan 17;58(1):6–15.
25. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2021 Jan 7;42(2):178–88.
26. Huang CK, Bär C, Thum T. miR-21, Mediator, and Potential Therapeutic Target in the Cardiorenal Syndrome. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology.* Frontiers Media S.A.; 2020.

27. OKUBO Y, SAIRAKU A, MORISHIMA N, OGI H, MATSUMOTO T, KINOSHITA H, et al. Increased Urinary Liver-Type Fatty Acid–Binding Protein Level Predicts Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2018 Aug;24(8):520–4.
28. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, Siligato R, Gallo A, Santoro D, et al. Cardiorenal syndrome: New pathways and novel biomarkers. Vol. 11, *Biomolecules.* MDPI; 2021.
29. Cardinale L. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol.* 2014;6(6):230.
30. Beaubien-Souigny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020 Dec 9;12(1):16.
31. Campos-Sáenz de Santamaría A, Albines Fiestas ZS, Crespo-Aznarez S, Esterellas-Sánchez LK, Sánchez-Marteles M, Garcés-Horna V, et al. VExUS Protocol Along Cardiorenal Syndrome: An Updated Review. *J Clin Med.* 2025 Feb 17;14(4):1334.
32. Islas-Rodríguez JP, Miranda-Aquino T, Romero-González G, Hernández-Del Rio J, Camacho-Guerrero JR, Covarrubias-Villa S, et al. Effect on Kidney Function Recovery Guiding Decongestion with VExUS in Patients with Cardiorenal Syndrome 1: A Randomized Control Trial. *Cardiorenal Med.* 2024;14(1):1–11.
33. Torres-Arrese M, Mata-Martínez A, Luordo-Tedesco D, García-Casasola G, Alonso-González R, Montero-Hernández E, et al. Usefulness of Systemic Venous Ultrasound Protocols in the Prognosis of Heart Failure Patients: Results from a Prospective Multicentric Study. *J Clin Med.* 2023 Feb 6;12(4):1281.
34. Bhardwaj V, Rola P, Denault A, Vikneswaran G, Spiegel R. Femoral vein pulsatility: a simple tool for venous congestion assessment. *Ultrasound J.* 2023 May 10;15(1):24.
35. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2011 Mar 3;364(9):797–805.
36. Rao VS, Ivey-Miranda JB, Cox ZL, Riello R, Griffin M, Fleming J, et al. Natriuretic Equation to Predict Loop Diuretic Response in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb;77(6):695–708.
37. Osmanska J, Petrie MC, Docherty KF, Lee MMY, McMurray JJ V, Campbell RT. Subcutaneous furosemide in heart failure: a systematic review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025 Feb 8;11(1):94–104.
38. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure. *JAMA.* 2023 Jan 17;329(3):214.
39. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug 22;22(8):1438–47.
40. Hoen M, Hofman DE, Hompes BHA, Peeters LEE, Langenveld B, van Kimmenade RRR, et al. The role of urine sodium in acutely decompensated heart failure. *IJC Heart & Vasculature.* 2024 Dec;55:101509.

41. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Marteles M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023 Feb 1;44(5):411–21.
42. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep 1;2(9):950.
43. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 29;387(13):1185–95.
44. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022 Mar 28;28(3):568–74.
45. Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, Brooksbank KJM, Clark AL, Docherty KF, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *Eur Heart J*. 2023 Aug 14;44(31):2966–77.
46. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: The Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) Trial. *Int J Cardiol*. 2014 Mar;172(1):115–21.
47. Farmakis D, Agostoni P, Baholli L, Bautin A, Comin-Colet J, Crespo-Leiro MG, et al. A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2019 Dec;297:83–90.
48. Lee TH, Kuo G, Chang CH, Huang YT, Yen CL, Lee CC, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Dec 1;16(12):e0260312.
49. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jul 7;365(1):32–43.
50. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 22;381(8):716–26.
51. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb;49(6):675–83.
52. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 13;367(24):2296–304.
53. Guerrero Cervera B, López-Vilella R, Donoso Trenado V, Peris-Fernández M, Carmona P, Soldevila A, et al. Analysis of the usefulness and benefits of ultrafiltration in cardiorenal syndrome: A systematic review. *ESC Heart Fail*. 2025 Apr 22;12(2):1194–202.

54. Johns EJ. Functional insights into the cardiorenal syndrome. *Hypertension Research*. 2024 Jun 5;47(6):1747–9.
55. Cruces P, Lillo P, Salas C, Salomon T, Lillo F, González C, et al. Renal Decapsulation Prevents Intrinsic Renal Compartment Syndrome in Ischemia-Reperfusion–Induced Acute Kidney Injury: A Physiologic Approach\*. *Crit Care Med*. 2018 Feb;46(2):216–22.
56. Ito H, Hirose T, Sato S, Takahashi C, Ishikawa R, Endo A, et al. Pericyte detachment and renal congestion involve interstitial injury and fibrosis in Dahl salt-sensitive rats and humans with heart failure. *Hypertension Research*. 2023 Dec 16;46(12):2705–17.
57. Kapur NK, Kiernan MS, Gorgoshvili I, Yousefzai R, Vorovich EE, Tedford RJ, et al. Intermittent Occlusion of the Superior Vena Cava to Improve Hemodynamics in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure: The VENUS-HF Early Feasibility Study. *Circ Heart Fail*. 2022 Feb;15(2).
58. Cowger JA, Basir MB, Baran DA, Hayward CS, Rangaswami J, Walton A, et al. Safety and Performance of the Aortix Device in Acute Decompensated Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. *JACC Heart Fail*. 2023 Nov;11(11):1565–75.
59. Rao VS, Ivey-Miranda JB, Cox ZL, Moreno-Villagomez J, Ramos-Mastache D, Neville D, et al. Serial direct sodium removal in patients with heart failure and diuretic resistance. *Eur J Heart Fail*. 2024 May 31;26(5):1215–30.
60. Nathan S, Basir MB. Emerging Device Therapies for Cardiorenal Syndrome. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*. 2023 Nov;2(6):101210.
61. Meche V, Kundnani NR, Sharma A, Căpăstraru FM, Nistor D, Sarau CA, et al. Cardio-Renal Syndrome: Latest Developments in Device-Based Therapy. *J Clin Med*. 2024 Dec 20;13(24):7814.