

Área **Seleccione con una X**

Ciencias Exactas ( )

Ingeniería ( )

Ciencias Sociales: Educación ( ), Derecho ( ), Administración ( )

Ciencias de la Salud ( **X** )

Tipo **Seleccione con una X:**

Artículo de Investigación Original ( )

Artículo de revisión ( **X** )

Reporte de caso ( )

Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis ( )

## Manejo integral del síndrome cardiorenal tipo 2

### Comprehensive management of cardiorenal syndrome type 2

Gabriela Michelle Saico Bermeo<sup>1</sup>[\[https://orcid.org/0009-0004-1493-3968\]](https://orcid.org/0009-0004-1493-3968), Dr. Andrés Santiago Bueno Castro<sup>2</sup>[\[https://orcid.org/0009-0008-7581-4312\]](https://orcid.org/0009-0008-7581-4312).

<sup>1</sup> Universidad Católica de Cuenca, Facultad de medicina. Estudiante. Cuenca – Azuay - Ecuador

<sup>2</sup> Universidad Católica de Cuenca, Facultad de medicina. Docente. Cuenca – Azuay – Ecuador

<sup>1</sup>[mishelsaico@gmail.com](mailto:mishelsaico@gmail.com), <sup>2</sup>[email\\_2andresmedico2012@hotmail.com](mailto:email_2andresmedico2012@hotmail.com)

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

### CITA EN APA:

Recibido: 2023-01-15

Revisado: 2023-01-22 al 2023-02-11

Corregido: 2023-02-20

Aceptado: 2023-02-24

Publicado: 2023-03-10

Salud ConCiencia

ISSN: 2953-5247



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0 )

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

### Resumen.

**Introducción:** El síndrome cardiorenal (SCR) es una patología muy frecuente, constituida por un daño cardíaco y daño renal, que se presenta en individuos que tengan una patología base, como es el caso de Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC), en Ecuador no existen estudios acerca de la morbilidad de esta patología, sin embargo, esta enfermedad se presenta con un 54.1% de acuerdo a un estudio en Brasil, mientras que, otro estudio en Cuba, mostró que la mortalidad por tener el SCR fue de un 33.3%. El tratamiento es de soporte, basándose en biomarcadores, los cuales ayudarían a mejorar el pronóstico del paciente.

**Objetivo General:** Describir el manejo integral actualizado del síndrome cardiorenal tipo 2.

**Resultados:** Se aspira que los resultados dados en este estudio sean útiles para brindar un adecuado manejo farmacológico del SCR tipo 2, tratando así de disminuir las tasas de morbilidad en pacientes que lo padezcan. Se toma como referencia artículos dados en los últimos 5 años, para obtener información actual.

**Palabras claves:** Biomarcadores, Síndrome cardiorenal, tipo 2, tratamiento farmacológico.

### Abstract:

**Introduction:** Cardiorenal Syndrome (CRS) is a very common pathology, consisting of both cardiac and renal damage, occurring in individuals with underlying conditions such as Chronic Heart Failure (CHF). In Ecuador, there are no studies on the morbidity and mortality of this pathology. However, a study in Brazil showed a prevalence of 54.1%, while another study in Cuba reported a mortality rate of 33.3% for those with CRS. The treatment is supportive, based on biomarkers, which could help improve patient prognosis.

**General Objective:** To describe the updated comprehensive management of type 2 cardiorenal syndrome.

**Results:** It is hoped that the results of this study will be useful in providing proper pharmacological management of type 2 CRS, thereby aiming to reduce morbidity and mortality rates in affected patients. Articles from the last 5 years were referenced to obtain current information.

**Keywords:** Biomarkers, Cardiorenal Syndrome, Type 2, Pharmacological Treatment.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con SCR presentan un alto riesgo de morbilidad, debido a que en esta enfermedad existe daño tanto al corazón como el riñón, causando que otros órganos diana se vean afectados, dando como resultado un deterioro en la calidad de vida del individuo (1,2). No se puede considerar al corazón como un órgano aislado de los otros sistemas, ya que, si existe una disfunción cardíaca severa, esta afectaría directamente al volumen sanguíneo circulante provocando congestión e hipoxia (3).

Si bien no existe un estudio en Ecuador que determine la prevalencia exacta del SCR, se podría extrapolar de estudios realizados en Latinoamérica, en Cuba en el “Hospital General Universitario Carlos Manuel”, estudios demostraron que la prevalencia del SCR fue del 37.2% y su mortalidad del 33.3% (4). Otro estudio dado en el Hospital Público – Sao Paulo – Brasil, arrojó una prevalencia de que 54.1%, presentaba esta enfermedad (5).

La problemática principal para resolver es esta revisión bibliográfica es, disminuir las limitaciones de cada tratamiento al realizar una valoración integral y destacar objetivos claves para mejorar el pronóstico del paciente, existe mucha discordancia entre los múltiples manejos, que se pueden realizar, ya que no hay

herramientas eficaces que evalúen la eficacia del procedimiento (6). La población con SCR necesita de una intervención multidisciplinaria acorde a su patología de base, ya que, no se logrará una mejoría clínica del 100% mientras no se realice un trasplante, lo cual, no es viable debido a los altos costos y las alternativas en el tratamiento (7,8).

Desde el punto de vista médico se debería estandarizar las terapéuticas más aptas y con menos efectos secundarios para mejorar, tanto la calidad de vida del paciente como su afección económica. El tratamiento no solo es farmacológico, ya que se debería incluir una educación al paciente en donde se fomenten medidas de prevención del SCR (9). Después de intervenir, se podrá evaluar cómo funciona el manejo farmacológico para cada tipo de paciente y ver sus beneficios juntamente con ciertos biomarcadores, los cuales, se deberán protocolizar para obtener mejores resultados y terapéutica individualizada (10,11).

El SCR es multifactorial, entre ellos, la insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales causas, debido a que, si se tiene presente una disminución del gasto cardíaco se puede dar una hipoperfusión renal. La falta de flujo continuo al riñón genera la disminución de la eliminación renal de agua y sodio, elevando la presión venosa central.

Se sabe que el corazón es el encargado de la distribución de sangre a todo el organismo, por lo que, una falla en este órgano afecta a la perfusión de todos los sistemas, si este a su vez, es afectado por una enfermedad renal al retener flujo, crea un ambiente en el que se facilita la falla mecánica de la bomba, es claro que, se genera un círculo vicioso, en el cual, si no se trata los efectos de las enfermedades, todo esto confluye y ninguna intervención por aislado logrará desacelerar el daño múltiple en el cuerpo.

Existe una clasificación de este síndrome que consta de 5 tipos. El tipo 1 y 3 con síndromes agudos, mientras que el tipo 2 y 4 son crónicos y el 5 es variable, ya que, se asocia a otros trastornos sistémicos. Los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca crónica (ICC) tienen un diagnóstico tardío de su enfermedad, por la historia natural de la misma, en consecuencia, al momento de evaluar la tasa de filtración glomerular (TFG), se encontrará deteriorada, lo que hace que el tipo 2 de la enfermedad sea la más prevalente en pacientes hospitalizados por una patología cardíaca congestiva (12).

Por ende, el tratamiento del SCR tipo 2 multidisciplinario es indispensable, ya que, al ser una patología con sintomatología que se expresa cuando ya hay un daño importante en el organismo, no se podrá realizar una prevención secundaria, sin embargo, se centraría en una prevención terciaria, la cual evitaría las complicaciones y deterioro mayor en los órganos a largo plazo.

En Ecuador no existe un estudio que refleje cuál es el tratamiento adecuado para abordar este síndrome, manteniendo una tasa de morbimortalidad elevada.

El objetivo general de la investigación es Describir el manejo integral actualizado del síndrome cardiorrenal tipo 2. Y los objetivos específicos son: establecer fármacos actuales en el manejo del síndrome cardiorrenal tipo 2, definir los marcadores del pronóstico del paciente post – terapia, y reconocer las medidas preventivas del daño a órgano diana en el síndrome cardiorrenal.

## 2. DESARROLLO

### MARCO TEÓRICO

#### Definición

El SCR, surgió entre el año 2004 en donde el “Grupo de trabajo del Instituto Nacional del corazón, los pulmones y la sangre” buscaba como se relacionaba el corazón y el riñón, entonces de manera general, este término hacía referencia a la disfunción simultánea que existe entre estos dos órganos (13). La Organización Internacional - Iniciativa de Calidad de Enfermedades Aguda (ADQI) menciona dos clases de síndromes “cardiorrenal” y “reno cardíaco”, el primero se debe a una alteración principalmente cardíaca que conlleva a una alteración renal y el segundo resulta de una disfunción renal aguda o crónica que da un trastorno cardíaco (14).

En Estados Unidos el 30% de pacientes, que ingresan a los hospitales por una ICC como patología base, desencadenan una Enfermedad Renal Crónica (ERC) (15), solo un 9% alcanza a tener una buena función (6).

#### Fisiopatología

La fisiopatología del SRC tipo 2 - crónico, se da por múltiples causas, sean estas al tener bajos niveles de monóxido de carbono, disfunción endotelial, aumento de la presión venosa central (PVC), agresiones al riñón por el uso contante de fármacos (Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos), hipovolemias, cambios micro o macro vasculares, anomalías neuro humorales o alteraciones de la sensibilidad de vasodilatadores (péptido natriurético), todo esto puede provocar hipoperfusión, por un flujo renal sanguíneo disminuido, la tasa de filtrado glomerular descenderá y puede darse una necrosis y apoptosis dando como resultado a la ERC (15).

#### Biomarcadores renales

El diagnóstico de SCR debería ser basado previamente en biomarcadores, mismos que pueden ayudar a ver la función, es decir, la filtración e integridad glomerular y los de daño, estos pueden ser de gran utilidad ya que se podría interpretar el estado de salud de los pacientes. El problema sobre diagnosticar el SCR es que no se cuenta con biomarcadores específicos y, por ende, puede llegar a avanzar demasiado la patología. Existen marcadores de órgano diana como la cystatina – C (CysC) la cual indica como se encuentra la TFG del paciente debido a que es una proteinasa no glicosilada que se filtrará y catabolizará en el epitelio tubular renal, este marcador podría ser uno de los principales indicadores de la disfunción renal, incluso, se ha estudiado que la misma puede actuar como predictor de eventos cardiovasculares (CV). Por otro lado, se encuentra la molécula de daño renal 1 (KIM – 1) que funcionará como predictor de insuficiencia renal crónica en pacientes con SCR, esta aparece, después de un daño isquémico (16,17).

## **Biomarcadores cardíacos**

El daño cardiovascular puede ser evaluado según ciertos marcadores como, las troponinas cardíacas (TNC) la TNCI y la TNCT. Se ha observado que los valores de TNCT elevados, tienen un riesgo mayor de aproximadamente 6 veces más de presentar patologías cardiovasculares. A su vez, el péptido natriurético cerebral y el proBNPN-terminal (NTproBNP), son marcadores útiles para la ICC y predicen la mortalidad de un paciente. En la actualidad tenemos biomarcadores que son aptos e imprescindibles para analizar la funcionalidad cardiorrenal, entre ellos, la galectina -3, la cual participa en procesos asociados con fibrosis y disfunción renal. La supresión soluble de tumorigenicidad-2 (sST2) y la arginina vasopresor (AVP), esta última es una hormona que se activa frente a casos de ICC y actúa principalmente como vasoconstrictor a nivel renal, por ende, es la encargada de controlar los niveles de sodio y agua que serán excretados (18,19).

## **Tratamiento farmacológico**

El SCR es una patología frecuente que se presenta en el 50% aproximadamente de los pacientes con ICC. Existen estudios sobre la protocolización del tratamiento como se presenta en el estudio “Protocolo diagnóstico y tratamiento de la afectación renal en la insuficiencia cardíaca” realizado en España en donde se evidencia la necesidad de un tratamiento adecuado para una calidad de vida apta (6). Por otro lado, existe un estudio en México en donde se ha recopilado esta información en el 2021 para probar que un buen tratamiento con un seguimiento adecuado puede disminuir la mortalidad y retrasar el deterioro de la función cardiorrenal de una manera adecuada (8).

El tratamiento del SCR tipo 2, debe ser multidisciplinario debido a que existen varios factores en sinergia, que precipitan la descompensación del paciente. Las alteraciones hemodinámicas como, la hipertensión arterial (HTA) y la congestión renal producen disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG). Al ser una enfermedad fisiopatológicamente crónica, la terapéutica se basa en estatinas, antagonistas de aldosterona y de los receptores de angiotensina, etc.

## **Sacubitrilo/valsartán**

Como uno de los principales medicamentos a usar, el sacubitrilo/valsartán es seguro en pacientes con ICC, ya que, por su mecanismo de acción al inhibir a la neprilisina, enzima metaloendopeptidasa que limita a la acción del valsartán, reduce la presión arterial (PA) generando una mejoría a nivel cardíaco y por consecuencia a nivel renal (20). Se analizó el mecanismo de acción, el cual incluye estrés inflamatorio, oxidativo y un desequilibrio de los líquidos corporales, un ensayo PARADIGM – HF, usó a 8399 pacientes, comparó el uso de este fármaco con enalapril, el resultado fue favorable con el medicamento sacubitrilo/valsartán ya que redujo notablemente la TFG y, por ende, disminuyeron eventos cardiovasculares (21).

## **Diuréticos**

Para el control de la sintomatología congestiva de la ICC, los diuréticos son el pilar farmacológico, sean esta furosemida, torsemida o bumetanida, sin embargo, al existir una TFG menor se genera una resistencia a la eficacia de estos. Los diuréticos de ASA al tener que secretarse en la luz tubular; en un riñón patológico no alcanzará el sitio activo, por ende, su acción se verá aminorada (22). Es importante recalcar que los beneficios de los diuréticos son mejores cuando son dados de manera oral, en comparación a ser dados de una forma venosa, ya que, se ha demostrado que esto se asocia a un peor funcionamiento renal, lo que conlleva a que la IC y por ende a un riesgo de mortalidad alto (23).

En cuanto a los diuréticos tiazídicos, serán menos eficientes al tener un TFG reducida, ya que, al ejercer un efecto luminal en la nefrona, no logran el objetivo esperado. Los inhibidores del cotransportador de sodio – glucosa tipo 2 (ISGLT2) si bien no se consideran diuréticos, debido a su efecto glucosúrico, generará efecto natriurético, por lo que, su uso en el tratamiento de la IC se ha considerado en múltiples guías. En la última década existen medicamentos como: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, etc., estos han sido muy prácticos en Europa, durante los últimos 5 años, además de aportar con estos fármacos a la mejora de los niveles de glucosa y otros efectos de la Diabetes, se han encontrado beneficios para pacientes que predisponen de una Enfermedad Cardiovascular (ECV) en general, además aportan aspectos positivos en quienes tienen ERC (24,25). Otros diuréticos como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, manitol, no tiene utilidad al existir daño renal (26).

Los ISGLT2, si bien son otro pilar farmacológico para el SCR, no existe evidencia firme acerca de los efectos adversos, por ejemplo, como se mencionó anteriormente la dapagliflozina, disminuye parcialmente los eventos de Re-hospitalización de acuerdo con un estudio DELIVER, ya que su mecanismo se basa en la vasoconstricción y vasodilatación de los conductos aferentes y eferentes. Sin embargo, estos 3 últimos medicamentos también son participes para prevenir casos anemia o a su vez corregirlos, ya que posee un efecto estimulante en la eritropoyesis (27). Recientemente, se está tratando de añadir un nuevo medicamento, se trata de la remogliflozina, la cual solo ha sido aprobada en India, ayudando solo en casos de diabetes mellitus (DM), pero su efecto secundario es causar una necrosis tubular aguda, por lo que su uso se basa solo para el control del glucemia, un metaanálisis que uso a 8 pacientes diabéticos y con SCR, solo concluyo y recalco en los beneficios que este medicamento tiene para mejorar la fibrosis y efectos metabólicos, mas no dar aporte en la PA o en la función cardiaca o renal (28).

## **Antagonistas del receptor mineralocorticoide**

Otro grupo de fármacos usados en esta patología, son los antagonistas del receptor mineralocorticoide selectivo (AMRS) no esteroideo, actualmente existen 3 medicamentos, estos son usados para no solo tratar la PA, sino también, ensayos demuestran correlación al momento de dar apoyo en el SCR, tenemos a la finerenona, está compuesto a base de dihidronaftiridina, con alta selectividad hacia los receptores de mineralocorticoides (RM), pero sobre todo muestra afinidad a los receptores de hormonas

esteroides, su mecanismo de acción no solo está relacionado con la aldosterona, sino también con el cortisol, progesterona, hiperglicemia e hiperpotasemia. La importancia de este se da debido a que el receptor antes mencionado, contribuye a la progresión del daño renal crónica por incrementar la albuminuria y obtener una TFG inferior, incluso se ha demostrado que se asocia con una disfunción endotelial, aterosclerosis y daño cardíaco. Al ser este medicamento un antagonista no esteroideo presenta un papel importante, interfiriendo en la transcripción de inflamatorios y profibróticos (29,30). Entonces, al ser un cardioprotector, ha evidenciado que también participa contra el daños glomerular, vascular y tubular a nivel del riñón, un estudio hecho con 2000 pacientes demostró que finerenona, redujo totalmente el potasio sérico. En 2021, la FDA lo aprobó, ya que se concluyó que, a comparación de la espirolactona, múltiples estudios clínicos, obtuvieron que no solo es útil para el SCR, sino que puede ser tratado en pacientes que presenten otro tipo de enfermedades como DM tipo 2, además de reducir notablemente el riesgo de morbilidad (31).

También se encuentra a la esaxerenona, misma que pertenece al grupo de los AMRS no esteroideos y fue aprobada en el enero del 2019 - Japón, ya que, demostró que puede reducir la PA y la albuminuria, no solo en pacientes que presentan SCR, sino incluyendo a diabéticos. Estudios preclínicos, demostraron que los pacientes reducían su TFG en un 30%, por lo tanto, quedó comprobado que puede actuar con mayor peso en los túbulos renales y su efecto es el mismo al ser usada como un solo medicamento o combinado con bloqueadores de los canales de calcio (32,33). Un ensayo post hoc, ayudo a disminuir albuminuria en pacientes que presentaban nefropatía diabética, solo un 4% de los pacientes que fueron parte del proceso, tuvo que dejar el tratamiento ya que, presentaron hiperpotasemia. Mientras que el 96% de los pacientes presentaron remodelación cardíaca (28).

Por otro lado, existen antagonistas selectivos de la vasopresina tipo 2 (tolvaptán), que ha sido estudiado en los efectos de ICC, obteniendo beneficios favorables a corto plazo, como un incremento de los niveles séricos de sodio, TFG conservada y una recuperación clínica, si bien ayuda con la sintomatología, este medicamento no presenta mejoría en las tasas de morbilidad (34,35).

En conclusión, se sabe que el SCR tiene 5 tipos, se debe considerar su clasificación para brindar la terapéutica adecuada, en el caso del SCR tipo 2, se conoce que es de tipo crónico y que su tratamiento debe ser de soporte, los pacientes en riesgo se deberían enfocar en los biomarcadores cardiorrenales, para así, identificar de manera temprana al SCR. Finalmente el uso de la farmacología se basa en el uso de diuréticos, los ISGLT2, AMRS esteroideos y no esteroideos, son los principales candidatos que ayudan a mejorar tanto la disfunción cardíaca como la disfunción renal, no obstante, estos medicamentos no harán que se resuelva la enfermedad, sino que se mantenga estable, el SCR comprende una triada compleja, difícil de diagnosticar, pero al momento de diagnosticarle, saber usar el mecanismo de soporte de los fármacos, así también como el uso de biomarcadores que a larga data además de brindar información pronóstica, arrojarán si el tratamiento de base está dando efecto o no (36).

## RESULTADOS

**Tabla 1**

*Enfoques terapéuticos usados para el manejo del SCR tipo 2.*

Autor/Año	País	Metodología	Población	Resultados
De la Espriella et al., (37)	España	Revisión Narrativa	308	Estudio DOSE-AHF, usó a pacientes con IC, mismos que al usar furosemida resolvieron sus datos congestivos, sin causar deterioro en la función renal, en comparación con torasemida.
Núñez-Marín et al., (38)	España	Revisión Sistemática	17 estudios	Los pacientes geriátricos, han tenido beneficios con sacubitrilo/valsartán, al ser nefroprotector y con el uso de ISGLT2. No se recomienda tratar a estos pacientes con antiinflamatorios no esteroides (AINES).
Gao et al., (39)	China	Revisión Sistemática	121 estudios	Los ISGLT2, además de tener efectos de protección cardiorrenal, ayudan además a prevenir hipoglucemia, reducen glucotoxicidad y el peso corporal, en pacientes con DM.
Georgianos et al., (40)		Estudio doble ciego aleatorizado	807	Pacientes con SCR, DM2 y ERC estadio 3, fueron aleatorizados con finerenona o empaglifozina o terapia combinada, arrojó resultados como: albuminuria reducida a corto plazo y a largo plazo mejora en la insuficiencia renal y cardíaca.
McCallum et al., (41)	Boston	Estudio aleatorizado	4133	Se demostró que tolvaptan, reduce la TFG estimada, pero su efecto adverso se vio visualizado en los niveles de cloruro y sodio.
Robles et al., (42)	España	Ensayo Clínico	34	sacubitril/valsartán apto para la anemia su prevalencia pretratamiento fue de 64.7%, en comparación a su posterapia de un 38.4%. Aumentó la hemoglobina media en un 1.1g/dl.
Griffin et al., (43)	Estados Unidos	Estudio retrospectivo	20	empaglifozina combinada con diuréticos de asa, mejora la natriuresis y los niveles de volumen sanguíneo, sin embargo, también se apreció, que solo empaglifozina puede proteger la disminución del hematocrito.
Kurata et al., (44)	Japón	Revisión sistemática	197	dapagliflozina, reduce en un la TFG estimada y en un 39% disminuyó la muerte renal o cardiovascular. Primer medicamento renoprotector usado en pacientes sin y con DM.
Agarwal et al., (45)	Estados Unidos	Ensayo clínico	2200	canagliflozina fue comparada con finerenona, en donde se evidencio que canagliflozina tiene un mejor uso en relación al segundo medicamento, evidenciando menores eventos de hiperpotasemia, además de ser útil protegiendo a pacientes albuminúricos con DM.

**Tabla 2***Biomarcadores usados en el SCR tipo 2.*

Autor y año	País	Metodología	Biomarcador	Resultados
Rasgaswami et al., (46)	Estados Unidos	Revisión narrativa	CysC	Un valor sérico mayor de 1.55mg/L, fue asociado como un doble riesgo para rehospitalización y morbimortalidad cardiaca a largo o corto plazo. Estudio realizado en 60 pacientes, declaró que al tener un valor elevado de KIM-1, el riesgo de presentar una Insuficiencia renal aguda fue de 20.6 veces.
Nasova et al., (47)	Rusia	Ensayo clínico	KIM-1	Varios ensayos clínicos demostraron como primer biomarcador, útil en para el criterio de selección del tratamiento con IC. Se muestra elevado en la ERC.
Méndez et al., (48)	Barcelona	Revisión narrativa	NTproBNP	En 5000 pacientes con TFG <60 e ICC, determinaron que las TNC estuvieron elevadas el doble del valor normal, asociándolas con un mayor riesgo de muerte y hospitalización, independientemente de los valores NTproBNP.
Seliger 2020 (49)	Estados Unidos	Revisión sistemática	TNC	

### 3. DISCUSIÓN

El SCR es una patología compleja de diagnosticar, ya que, al no tener clara su fisiopatología esta se ha convertido en un reto al momento de brindar el tratamiento y optar por el mejor. Es interesante, ver que desde la antigüedad se fueron implementado medidas de manejo para el SCR, que iba principalmente desde la terapéutica de relajación hasta el consumo de hierbas ancestrales, puesto que, se creía que, al aplicar un fármaco, el médico solo trataría de curar la ICC o ERC, sin tener en consideración otras comorbilidades como: la PA, DM u otras enfermedades arteri coronarias<sup>50</sup>. Lo cual, va en contra de la terapéutica actual, ya que, en aquellas épocas, si bien es cierto no existía la adecuada evidencia que se enfocase en dos órganos: el corazón y el riñón, sino que, solo se tenía un enfoque para uno solo, por lo que, al momento de dar un manejo este fallaba<sup>51</sup>. Los tiempos cambian y la medicina evoluciona.

Nuestros resultados demuestran que actualmente el SCR tipo 2 necesita un manejo de soporte el cual se basa en medicamentos que protegen al sistema cardiovascular y renal. Un ensayo clínico, concluyó que tras aplicar sacubitril/valsartán, los valores de la hemoglobina media mejoraron y al mismo tiempo servía para prevenir la anemia<sup>42</sup>, pero los efectos de este fármaco se pueden potencializar al combinar con los ISGLT2, una revisión sistemática enfocada en el paciente adulto mayor, demostró que funciona como un nefroprotector a largo plazo, pero que, se debería anular la toma de AINES, ya que estos son nefrotóxicos, lo que causaría que no exista mejora en función renal<sup>38</sup>.

Sin embargo, otros estudios no están de acuerdo con que se mezcla a sacubitril/valsartán, optando por dar monoterapia de ISGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina) o combinarlos con un

diurético, ya que, son considerados como el pilar para tratar el SCR, por el simple hecho de ser antihiper glucémicos cumplen con la función de ser cardio y renoprotector en pacientes que presenten o no DM tipo 2. Esto se corroboró con los resultados de los diferentes tipos de estudios, ensayos y revisiones, en donde, estos 3 últimos fármacos reducen la TFC, muerte renal y eventos de reaparición CV44. En el estudio CREDENCE, se constata que de que existe protección renocardiaca, en pacientes albuminúricos45.

Entonces, estamos de acuerdo que los ISGLT2 son favorables para el manejo integral del SCR tipo 2 y que, sacubitril/valsartán también ha demostrado su eficiencia en esta patología, sin embargo, es importante mencionar el fármaco que no ha demostrado buenos resultados, como tolvaptan, que, si bien ayuda a disminuir la TFG, sus efectos adversos se evidenciaron en los cambios de niveles de sodio y cloruro, llevando a que las tasas de mortalidad se eleven41.

Es importante, tomar en cuenta que antes de aplicar la medida farmacológica, se debería guiar por los biomarcadores, que según nuestros ensayos confirman que si se tienen niveles de NT-proBNP, TNT, CysC, en el seguimiento de casi 2 años, hubo presencia de al menos una hospitalización ya que algunos pacientes presentaron IC y tras obtener los valores de estos marcadores49, ayudo a averiguar si es que exista un empeoramiento en la IC del SCR, o a su vez, indagar si el tratamiento aplicado en base a estos estaba haciendo efecto, con respecto a los biomarcadores renales, KIM-1 y CysC, suelen estar aumentados en pacientes con ERC e ICC, de igual forma determinan reingresos hospitalarios y si existe un deterioro en la patología.

Es interesante mencionar, que NT-proBNP, es actualmente el más usado en la mayor parte de estudios clínicos, no obstante, este no se encuentra disponible en el Ecuador, lo que desfavorece al momento de iniciar el tratamiento16,46,47,48.

Nuestro estudio tuvo ciertas limitaciones, entre ellas: 1) Tolvaptan posee pocos estudios aplicados a nivel de Latinoamérica, por lo que no permite hacer una comparación real frente a los diversos ensayos obtenidos con relación a sacubitril/valsartán, ISGLT2 y diuréticos. 2) No se tiene prevalencia y tasas de morbimortalidad a nivel del Ecuador, inclusive, de las revisiones obtenidas, la mayoría pertenece a Norteamérica, dificultando así, el hecho de poder contrarrestar al SCR tipo 2. 3) Las poblaciones, que formaron parte de ensayos clínicos, en su mayoría presentaban DM, dejando a un lado a personas con otras comorbilidades. Por último, no se encontraron estudios que investiguen la aplicación de los fármacos mencionados y el uso de los biomarcadores, dejando en pie de duda, si sería factible aplicar a los mismo.

#### 4. CONCLUSIONES

El SCR es una patología que hace referencia a un conjunto de trastornos que involucra al corazón y al riñón y que a largo plazo generará un daño multiorgánico. Este término se subdivide según su fisiopatología y su cronicidad, dentro del cual se destaca el SCR tipo 2. El tratamiento para este último tipo se basa en el uso de sacubitril/valsartán e ISGLT2 que, al funcionar como cardio y reno protectores, mostraron seguridad en pacientes con ICC y ERC, reduciendo reingresos hospitalarios, la morbimortalidad

y mejorando la TFG, entre otros. Además, poseen otros beneficios en casos como: anemia, hipoglucemia, obesidad, PA, etc., no solo en individuos con DM sino también en los que no tienen. Se puede dar a estos fármacos en monoterapia o terapia combinada, sin evidenciar efectos adversos importantes. Es sustancial mencionar que el SCR debe ir conjuntamente de la mano con los biomarcadores tanto cardiacos como renales, ya sea para la evaluación diagnóstica, el pronóstico o como guía al momento de aplicar en la terapéutica. En el Ecuador no existen estudios clínicos sobre el SCR, por ende, no se puede adaptar un correcto tratamiento a la población, se debería realizar guías clínicas con una adecuada evidencia.

## 5. RECOMENDACIONES

Se deberían realizar estudios clínicos sobre la eficacia del tratamiento con sacubitrilo/valsartán en población latinoamericana, debido a que la mayoría de los estudios, solo se han realizado en el exterior. Además, se podría comparar la función de este medicamento aislado frente a la combinación con los ISGLT2, ya que, ambos son pilares esenciales para un manejo sintomático.

Estudiar a profundidad como la asociación al tratamiento de un ISGLT2 o sacubitril/valsartán, mejorarían los valores de hemoglobina en pacientes anémicos o ya sea para para la prevención de la misma en personas con IC y como los valores adecuados de la hemoglobina ayudarían a mejorar la evolución clínica y pronóstico de la enfermedad.

Establecer guías que demuestren un tratamiento estandarizado en base a evidencias tipo A, para adaptarlas a un correcto diagnóstico y control del SCR tipo 2.

Organizar campañas a nivel nacional, brindando información acerca de la sintomatología del SCR tipo 2, las cuales guiarán a los usuarios a centros hospitalarios, los mismos que reportarían la prevalencia con la que es dada esta patología, a su vez obteniendo posibles tasas de mortalidad y morbilidad en Ecuador.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran que la fuente de financiación es propia.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses con su investigación.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

<i>Participar activamente en:</i>	<i>Autor 1.</i>	<i>Autor 2</i>
<i>Conceptualización</i>	X	
<i>Análisis formal</i>	X	
<i>Adquisición de fondos</i>	X	
<i>Investigación</i>	X	
<i>Metodología</i>	X	
<i>Administración del proyecto</i>	X	
<i>Recursos</i>	X	
<i>Redacción –borrador original</i>	X	

Redacción –revisión y edición	X	X
La discusión de los resultados	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X

## RECONOCIMIENTO A REVISORES: (Espacio a ser llenado por la editorial)

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor / de sección “XXX XXXX”, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

## REFERENCIAS

1. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. Vol. 25, *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders; 2018. p. 382–90.
2. McCallum W, Sarnak MJ. Cardiorenal Syndrome in the Hospital. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;18(7):933–45.
3. Pradhan S, Adnani H, Safadi R, Yerigeri K, Nayak S, Raina R, et al. Cardiorenal syndrome in the pediatric population: A systematic review. Vol. 15, *Annals of Pediatric Cardiology*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2022. p. 493–510.
4. Pérez Julio, Ortega Yalili, Batista Libiannis, Rodríguez Marian, Oliva Alberto. Evaluación pronóstica del síndrome coronario agudo en pacientes con síndrome metabólico. Bayamo; 2021.
5. Zhao LM, Lopes J de L, Lopes CT, Santos VB, Barros ALBL de. Fatores associados à síndrome cardiorenal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2021;34.
6. Chávez-Iñiguez JS, Sánchez-Villaseca SJ, García-Macías LA. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and management. Literature review. Vol. 92, *Archivos de Cardiología de Mexico*. Instituto Nacional de Cardiología Ignazio Chavez; 2022. p. 253–63.
7. Alprecht-Quiroz P, Zúñiga-Pineda B, Lara-Terán JJ, Cáceres-Vinueza S V., Duarte-Vera YC. Cardiorenal syndrome: Clinical and echocardiographic aspects. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90(4):503–10.
8. Muñoz RG, Fernández MP, Doyágüez PR, Magro MPM. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la afectación renal en la insuficiencia cardíaca. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2023;13(82):4863–5.
9. Rodríguez-Jiménez AE, Negrín-Valdés T, Cruz-Inerarity H, Machural-de la Torre PJ. Cardiorenal syndrome as predictor of in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2018;30(4):163–9.
10. Gallo G, Lanza O, Savoia C. New Insight in Cardiorenal Syndrome: From Biomarkers to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6).
11. Leite A de M, Gomes BF de O, Marques AC, Petriz JLF, Albuquerque DC, Spinetti PP de M, et al. Acute cardiorenal syndrome: ¿Which diagnostic criterion to use and what is its importance for

- prognosis? Vol. 115, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*; 2020. p. 127–33.
12. Verma D, Firoz A, Garlapati SKP, Sai Charaan Reddy Sathi T, Haris M, Dhungana B, et al. Emerging Treatments of Cardiorenal Syndrome: An Update on Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2021
  13. Pokhrel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR. Cardiorenal syndrome: A literature review. Vol. 13, *Experimental and Clinical Cardiology*. 2023. p. 165–70.
  14. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):251–65.
  15. Rozo-Ortiz EJ, Vargas LJ, Bautista-Moreno DG, Ortega-García SM, Valencia-Rincón LG, Hernández-Blanco LZ, et al. Cardiorenal syndrome: Diagnostic, therapeutic and prognostic approach. *Medicina Interna de Mexico*. 2021;37(6):971–81.
  16. Junho CVC, Trentin-Sonoda M, Panico K, dos Santos RSN, Abrahão MV, Vernier ICS, et al. Cardiorenal syndrome: long road between kidney and heart. Vol. 27, *Heart Failure Reviews*. Springer; 2022. p. 2137–53.
  17. Petra E, Zoidakis J, Vlahou A. Protein biomarkers for cardiorenal syndrome. *Expert Rev Proteomics*. 2019 Apr 3;16(4):325–36.
  18. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics*. 2022;12(4).
  19. Chung EYM, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM, et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. Vol. 9, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
  20. Quiroga B, de Santos A, Sapiencia D, Saharaui Y, Álvarez-Chiva V. Experiencia clínica con sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia renal: la visión del nefrólogo. *Nefrología*. 2019;39(6):646–52.
  21. Wang S, Wang Y, Deng Y, Zhang J, Jiang X, Yu J, et al. Sacubitril/valsartan: research progress of multi-channel therapy for cardiorenal syndrome. Vol. 14, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
  22. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304–17.
  23. Cox ZL, Rao VS, Testani JM. Classic and Novel Mechanisms of Diuretic Resistance in Cardiorenal Syndrome. Vol. 3, *Kidney360*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 954–67.
  24. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).

25. Hou YC, Zheng CM, Yen TH, Lu KC. Molecular Mechanisms of SGLT2 Inhibitor on Cardiorenal Protection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21).
26. Górriz JL, Rico MG, Nuñez J. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el paciente con insuficiencia renal avanzada. *Revista Española de Cardiología Suplementos.* 2019;18:31–9.
27. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, Boekels M, Khan A, Eldawy M, et al. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens—From a Cardiologist’s View. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine.* MDPI; 2022.
28. Jain R, Bhavatharini N, Saravanan T, Seshiah V, Jain N. Use of Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitor Remogliflozin and Possibility of Acute Kidney Injury in Type-2 Diabetes. *Cureus.* 2022
29. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. Vol. 55, *Annals of Medicine.* Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 502–13.
30. Pandey AK, Bhatt DL, Cosentino F, Marx N, Rotstein O, Pitt B, et al. non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Eur Heart J.* 2022;43(31):2931–45.
31. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. Vol. 179, *British Journal of Pharmacology.* John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 3220–34.
32. Liu W, Yu S. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Eliciting Cardiorenal Protection Is a New Option for Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Diseases.* 2023;9(1):12–25.
33. Lo KB, Rangaswami J, Vaduganathan M. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists and cardiorenal outcomes in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;38(4):845–54.
34. Tsukamoto S, Urate S, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, et al. Comparative Efficacy of Pharmacological Treatments for Adults With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2022;13.
35. Komiya S, Katsumata M, Ozawa M, Haze T, Kawano R, Ohki Y, et al. Efficacy of tolvaptan on advanced chronic kidney disease with heart failure: a randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26(9):851–8.
36. Georgopoulou T, Petrakis I, Dermitzaki K, Pleros C, Drosadaki E, Aletras G, et al. Cardiorenal Syndrome: Challenges in Everyday Clinical Practice and Key Points towards a Better Management. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
37. de la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, Górriz JL, Cobo Marcos M, Núñez J. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. *Nefrología.* 2022;42(2):145–62.

38. Núñez-Marín G, Martín-Sánchez FJ, Bonanad C. Cardiorenal Syndrome in Elderly: An Endless Loop Between Heart and Kidneys. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56(1):1–2.
39. Gao YM, Feng ST, Wen Y, Tang TT, Wang B, Liu BC. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors- Perspectives from metabolic reprogramming-NC-ND license. 2022
40. Georgianos PI, Agarwal R. The Nonsteroidal Mineralocorticoid-Receptor-Antagonist Finerenone in Cardiorenal Medicine: A State-of-the-Art Review of the Literature. Vol. 36, *American Journal of Hypertension*. Oxford University Press; 2023. p. 135–43.
41. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, Griffin M, Konstam MA, Udelson JE, et al. Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2020;8(7):537–47.
42. Robles NR, Campillejo RD, Valladares J, de Vinuesa EG, Villa J, Gervasini G. Sacubitril-Valsartan Improves Anemia of Cardiorenal Syndrome (CRS). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2021;19(1):93–7.
43. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028–39.
44. Kurata Y, Nangaku M. Dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022 Jul 4;17(4):275–91.
45. Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Ruilope LM, et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(7):1261–9.
46. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16): E840–78.
47. Nasonova SN, Zhironov I V, Ledyakhova M V, Sharf T V, Bosykh EG, Masenko VP, et al. Early diagnosis of acute renal injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Ter Arkh*. 2019;91(4):67–73.
48. Méndez AB, Azancot MA, Olivella A, Soler MJ. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. Vol. 15, *Clinical Kidney Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 1807–15.
49. Seliger S. The Cardiorenal Syndrome: Mechanistic Insights and Prognostication with Soluble Biomarkers. Vol. 22, *Current Cardiology Reports*. Springer; 2020.
50. Dai Xingping, Zhou Bing, Fan Stanley, Xiao B Han. Cardiorenal syndrome: a Bright idea with earlier roots. *British Journal of Cardiology*. 2021.
51. Pliquet RU. New Advances in Cardiorenal Syndrome—Ready for Prime Time? Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.