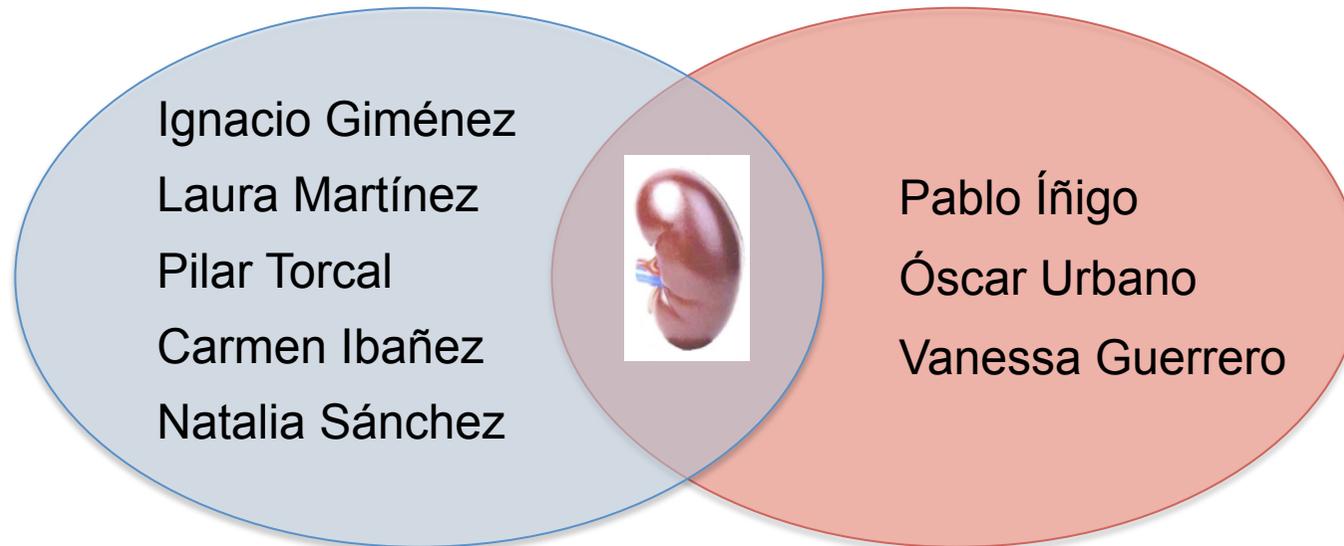


FISIOPHA

Fisiopatología Molecular de la
Hipertensión Arterial



Universidad
Zaragoza



Hospital Clínico Universitario
"Lozano Blesa" de Zaragoza

igimenez@unizar.es

21 marzo 2014

Fisiopatología y biomarcadores en el síndrome cardiorrenal

Dr. Ignacio Giménez

*Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Universidad de Zaragoza*



Universidad
Zaragoza



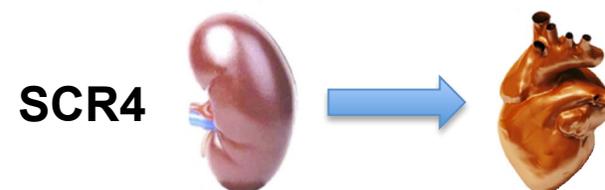
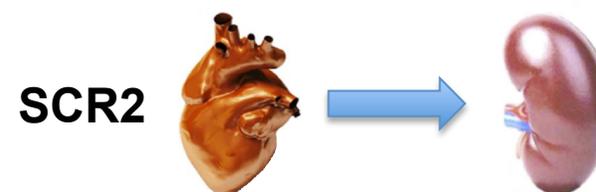
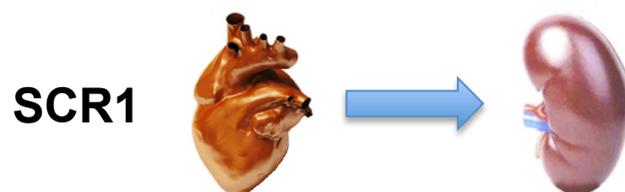
igimenez@unizar.es

22 marzo 2014

Síndrome Cardio-Renal (ADQI 2009)

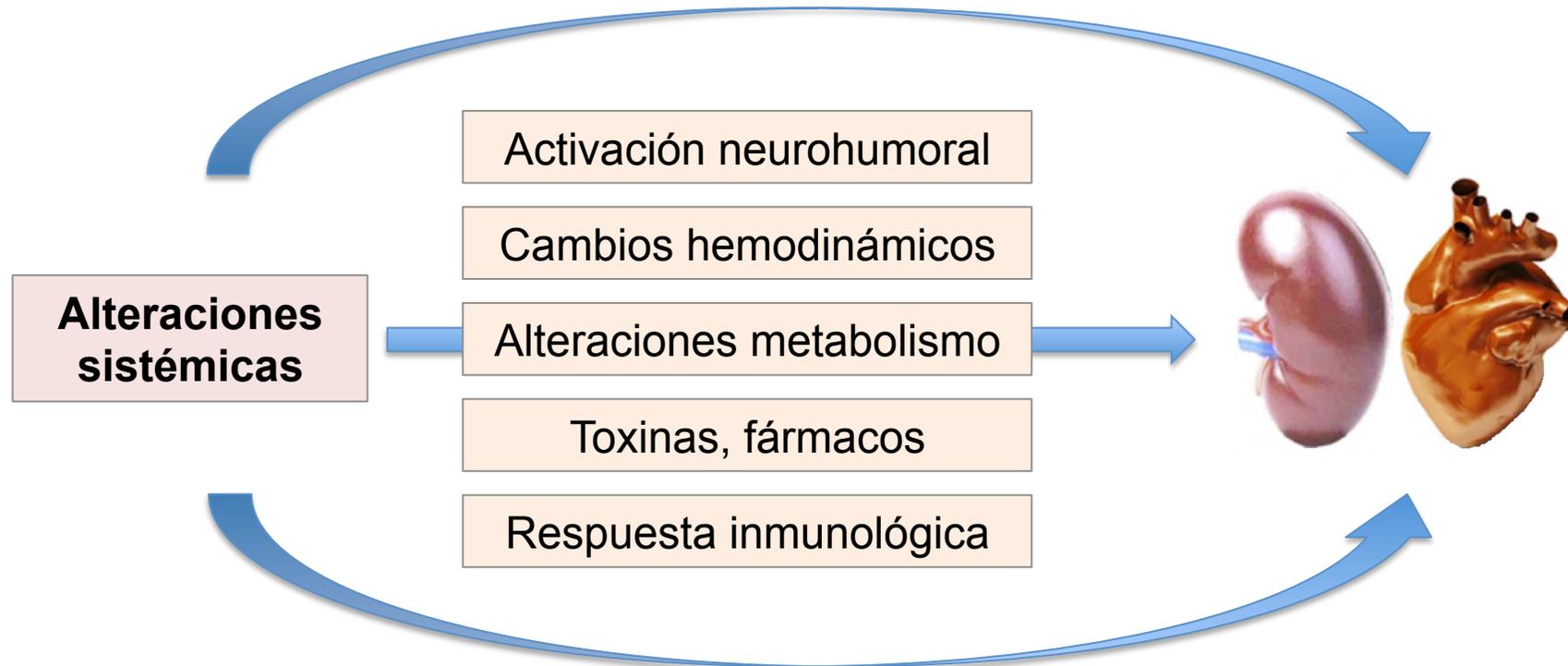
AGUDO

CRÓNICO

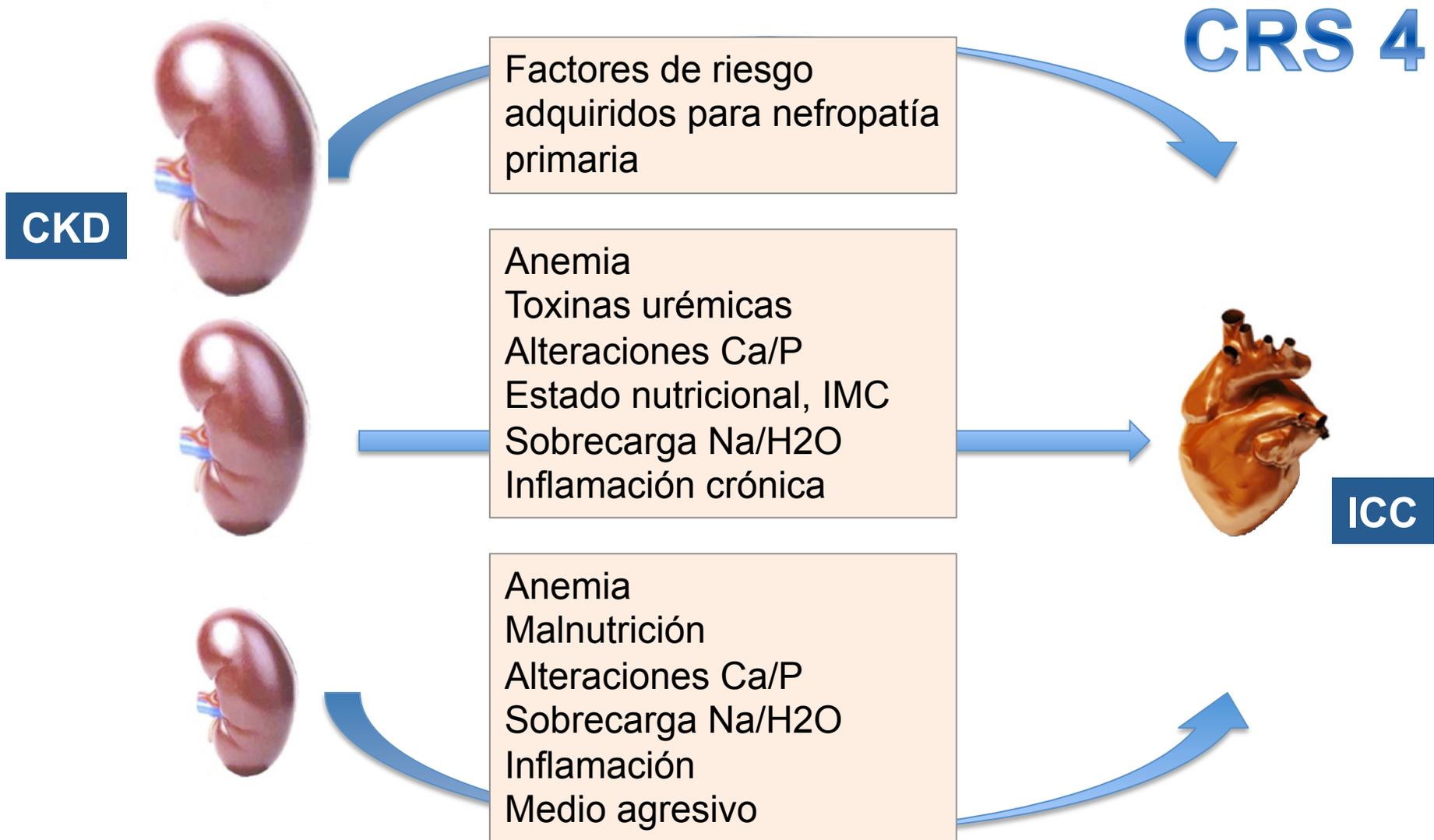


CRS 5

**Disfunción combinada
de riñón y corazón**



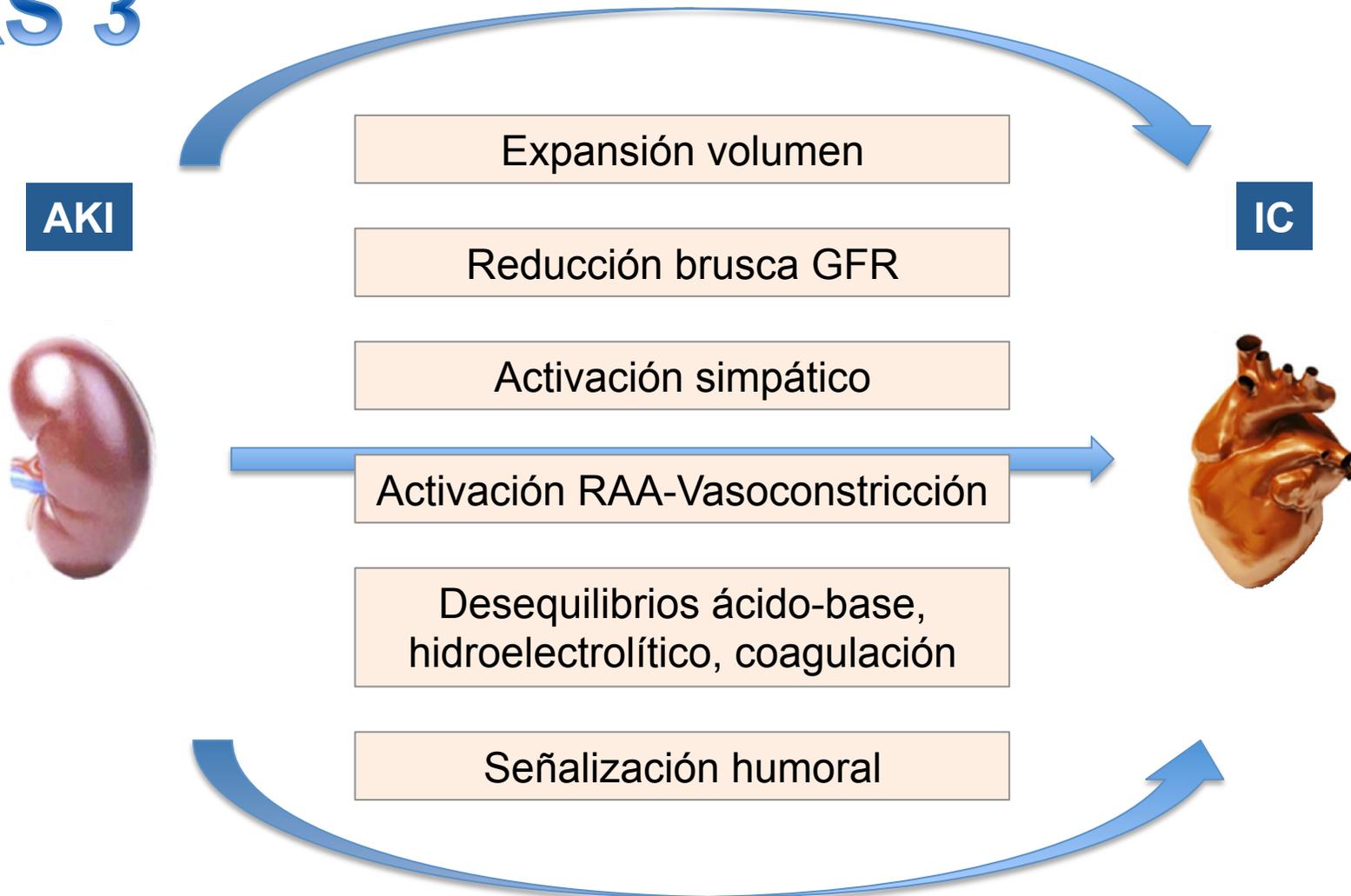
Adaptado de: C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker, I. Anand, *et al.*,
Eur Heart J **31**, 703-11 (2010).



Adaptado de: C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker, I. Anand, *et al.*,
Eur Heart J **31**, 703-11 (2010).



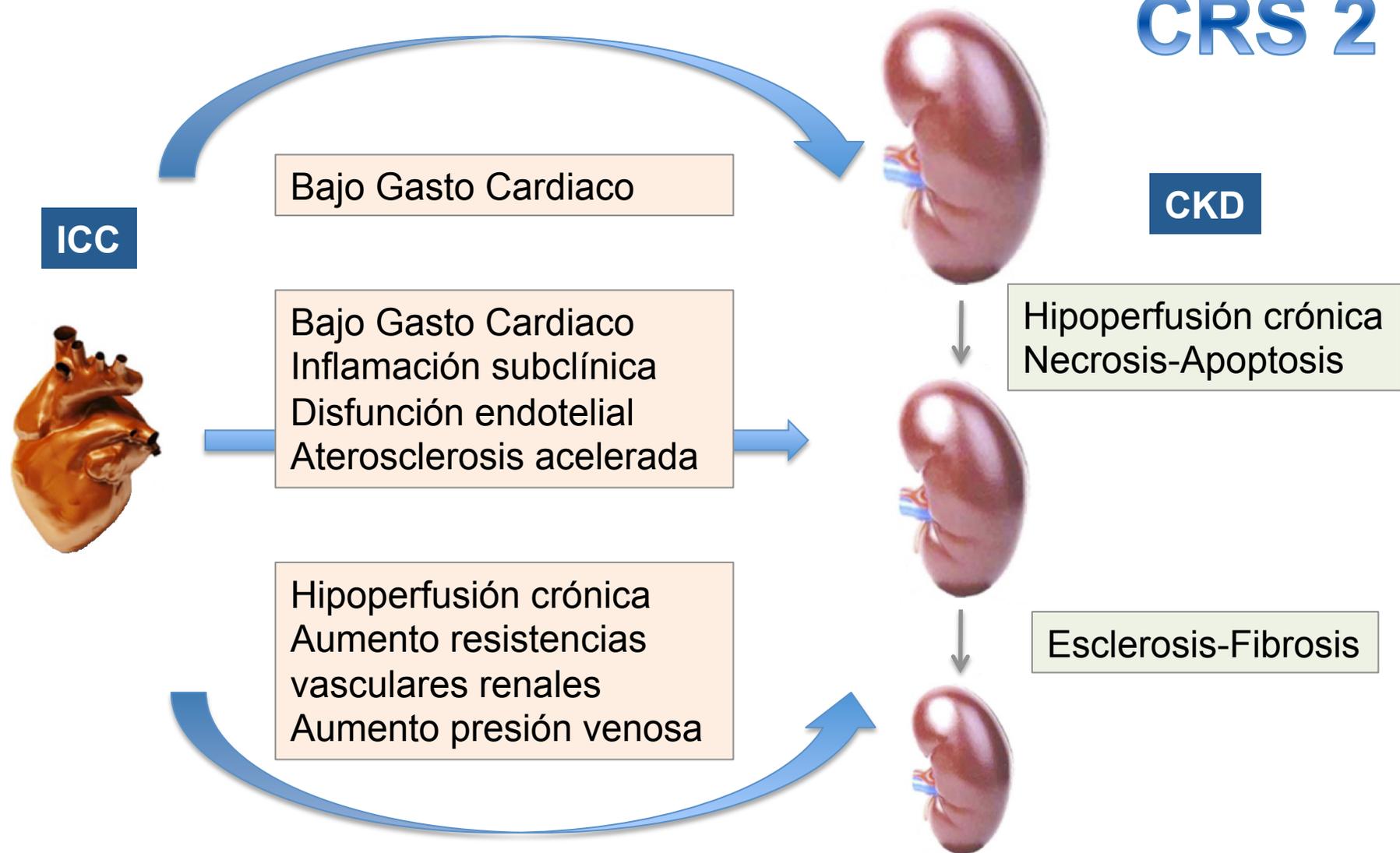
CRS 3



Adaptado de: C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker, I. Anand, *et al.*,
Eur Heart J **31**, 703-11 (2010).

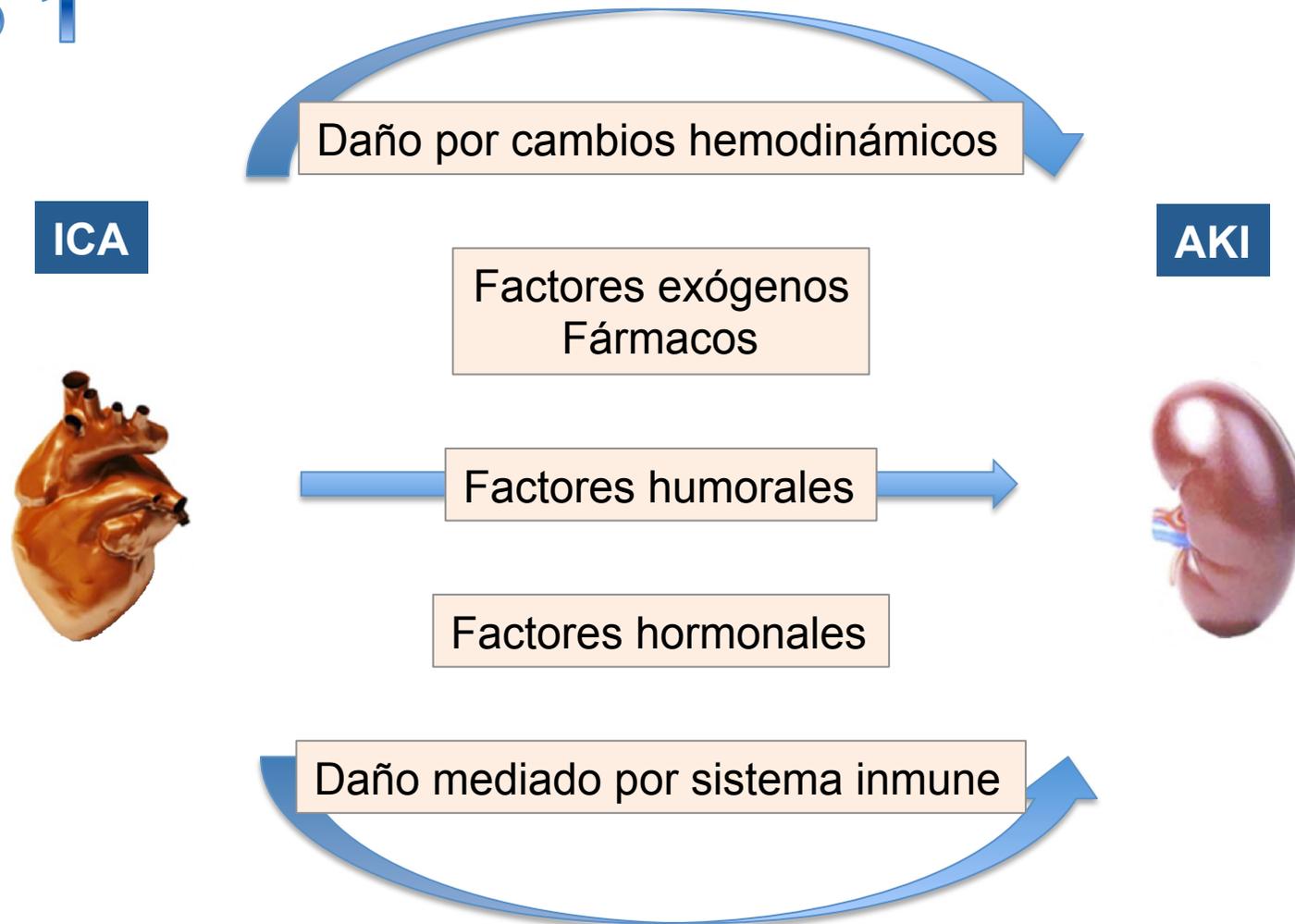


CRS 2



Adaptado de: C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker, I. Anand, *et al.*,
Eur Heart J **31**, 703-11 (2010).

CRS 1



Adaptado de: C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker, I. Anand, *et al.*,
Eur Heart J **31**, 703-11 (2010).



Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014

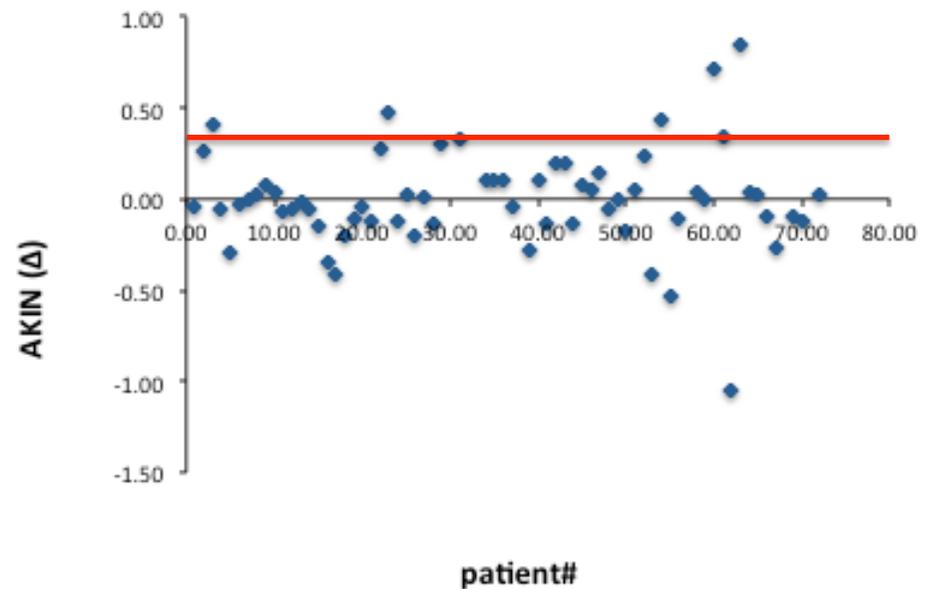
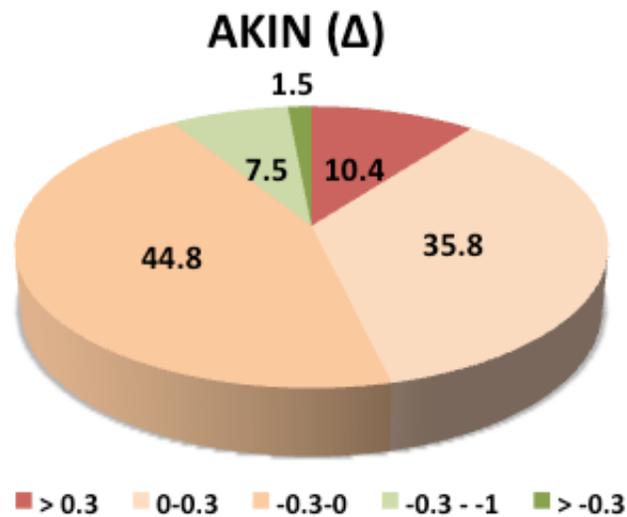
Incidencia de AKI en ADHF

¡ 9-40% !

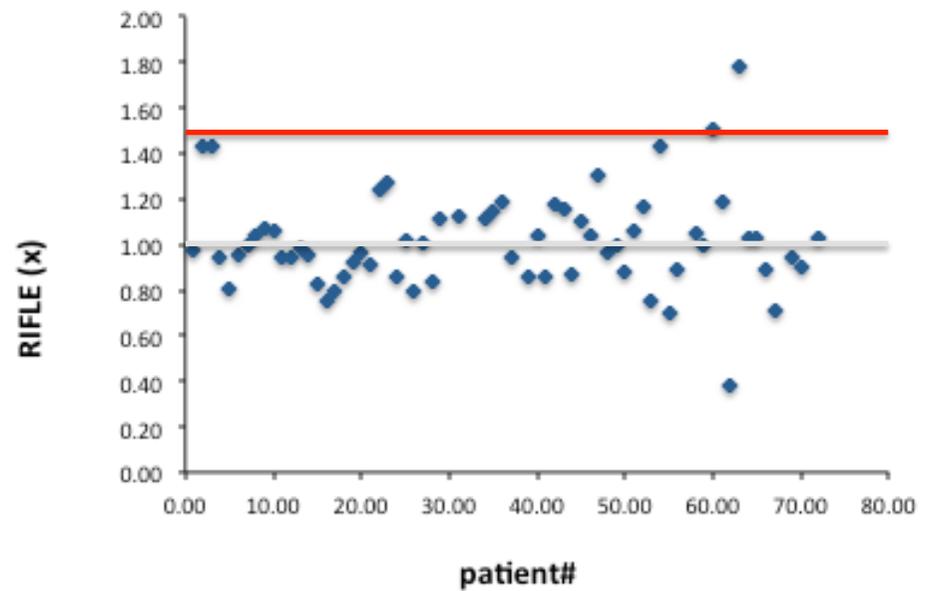
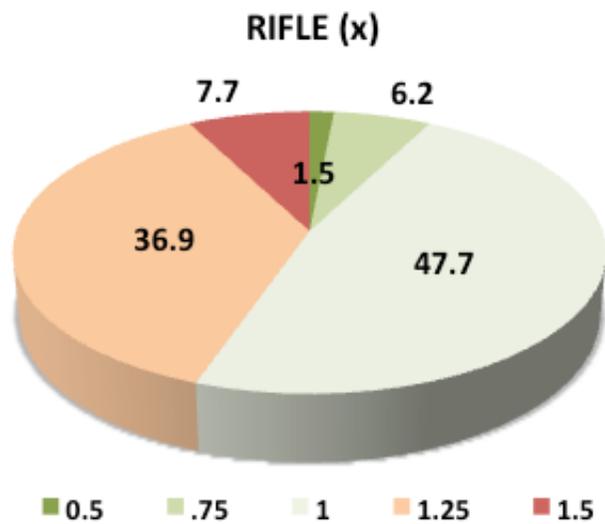
*muy dependiente de los criterios,
el momento del diagnóstico y de la
población estudiada*



Evolución de la función renal durante la hospitalización (criterios AKIN)



Evolución de la función renal durante la hospitalización (criterios RIFLE)



¿POR QUÉ SE VE AFECTADO EL RIÑÓN EN UNA ADHF?



Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014

$$FSR = \Delta P / R \downarrow$$

PRESIÓN ARTERIAL ↓



RESISTENCIA RENAL ↑



PRESIÓN VENOSA ↑

CONGESTIÓN

SI

	<p>Húmedo y frío</p> <p>Presión venosa renal ↑</p> <p>FSR ↓</p> <p>Autorregulación alterada</p>	<p>Húmedo y caliente</p> <p>Presión venosa renal ↑</p> <p>FSR paradójicamente reducido</p> <p>Autorregulación alterada</p>
NO	<p>Seco y frío</p> <p>FSR ↓</p> <p>Autorregulación alterada</p>	<p>Seco y caliente</p> <p>FSR paradójicamente reducido</p> <p>Desregulación microcirculación intrarrenal</p>

Fuertemente disminuida

Relativamente preservada

PERFUSIÓN SISTEMICA

M. Haase, C. Müller, K. Damman, P. T. Murray, *et al.*, *Contrib Nephrol* 182, 99-116 (2013).



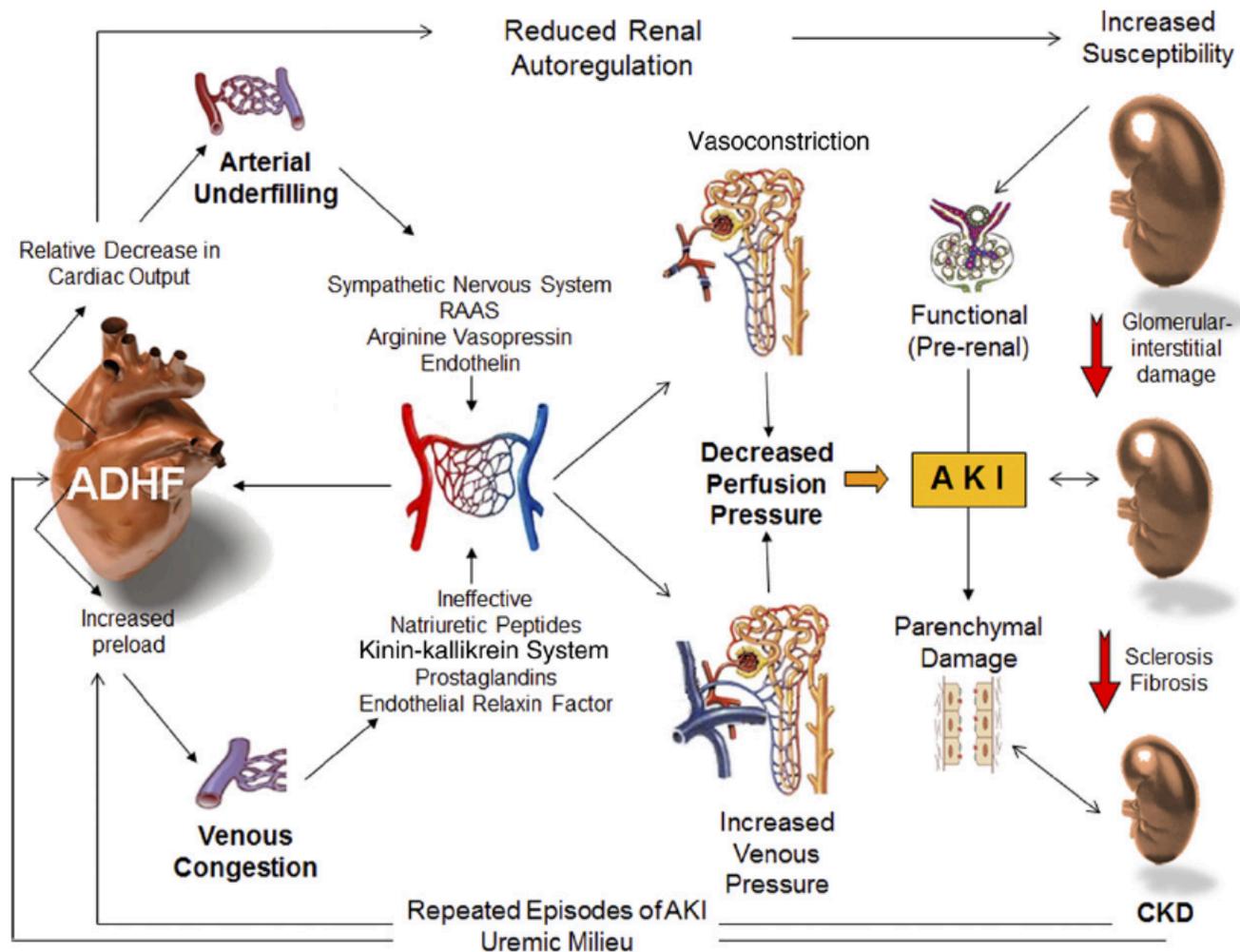
Universidad Zaragoza



igimenez@unizar.es

22 marzo 2014

SCR1: Patogénesis



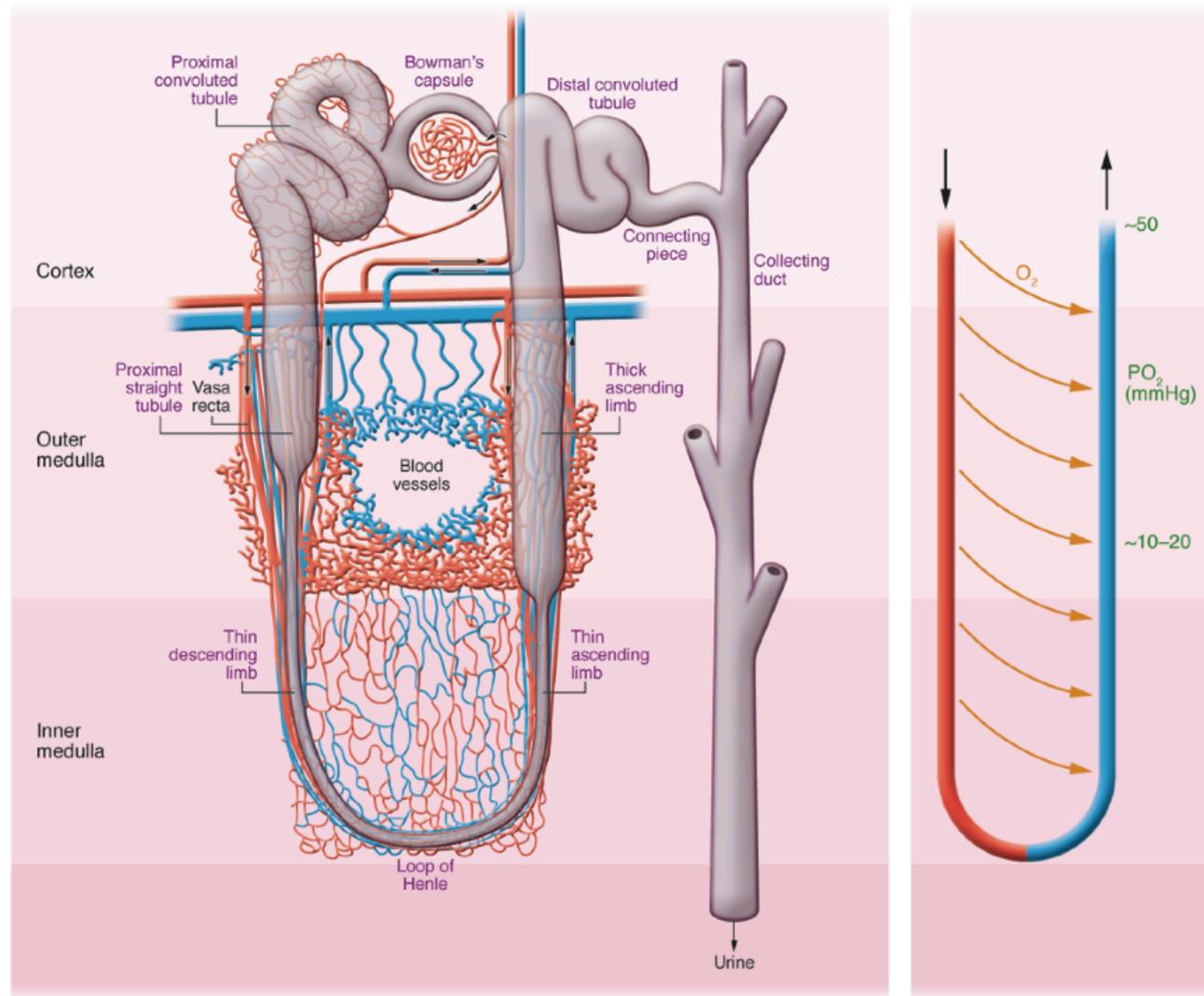
Ronco C, et al. JACC 2012; 60: 1031-1042.



Universidad Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014



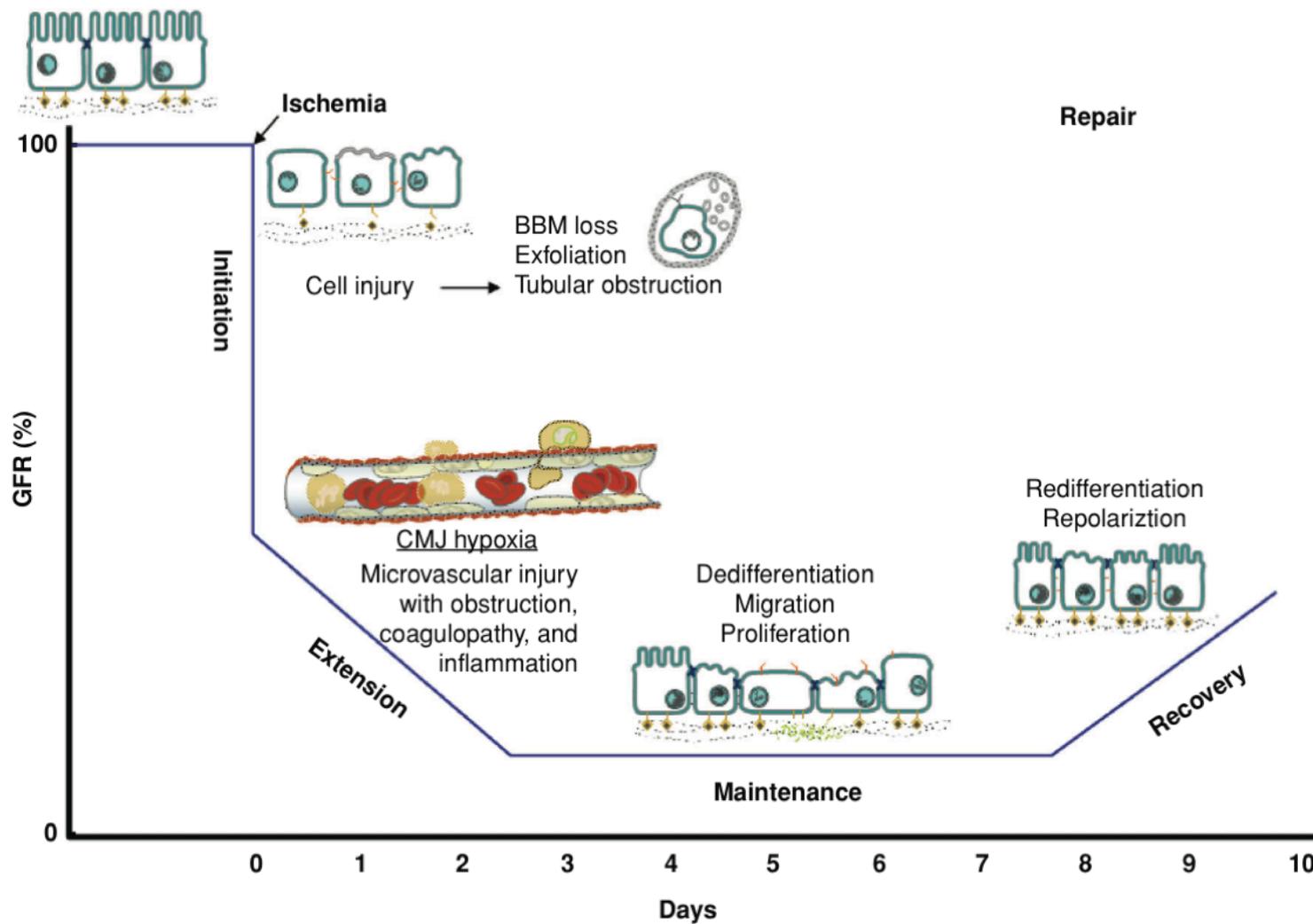
J. V. Bonventre, L. Yang, *J Clin Invest* **121**, 4210-21 (2011).



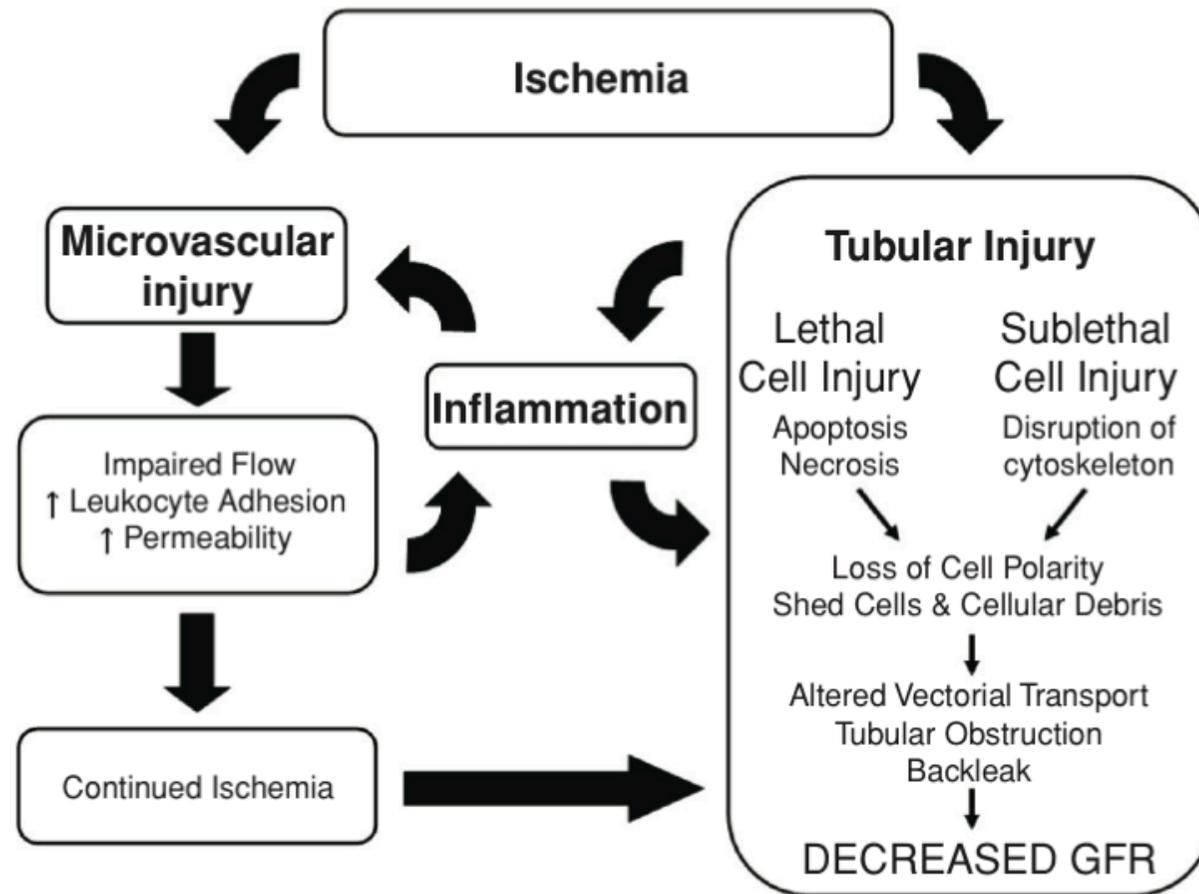
Universidad
Zaragoza

IIS Aragón
Instituto de Investigación
Sanitaria Aragón

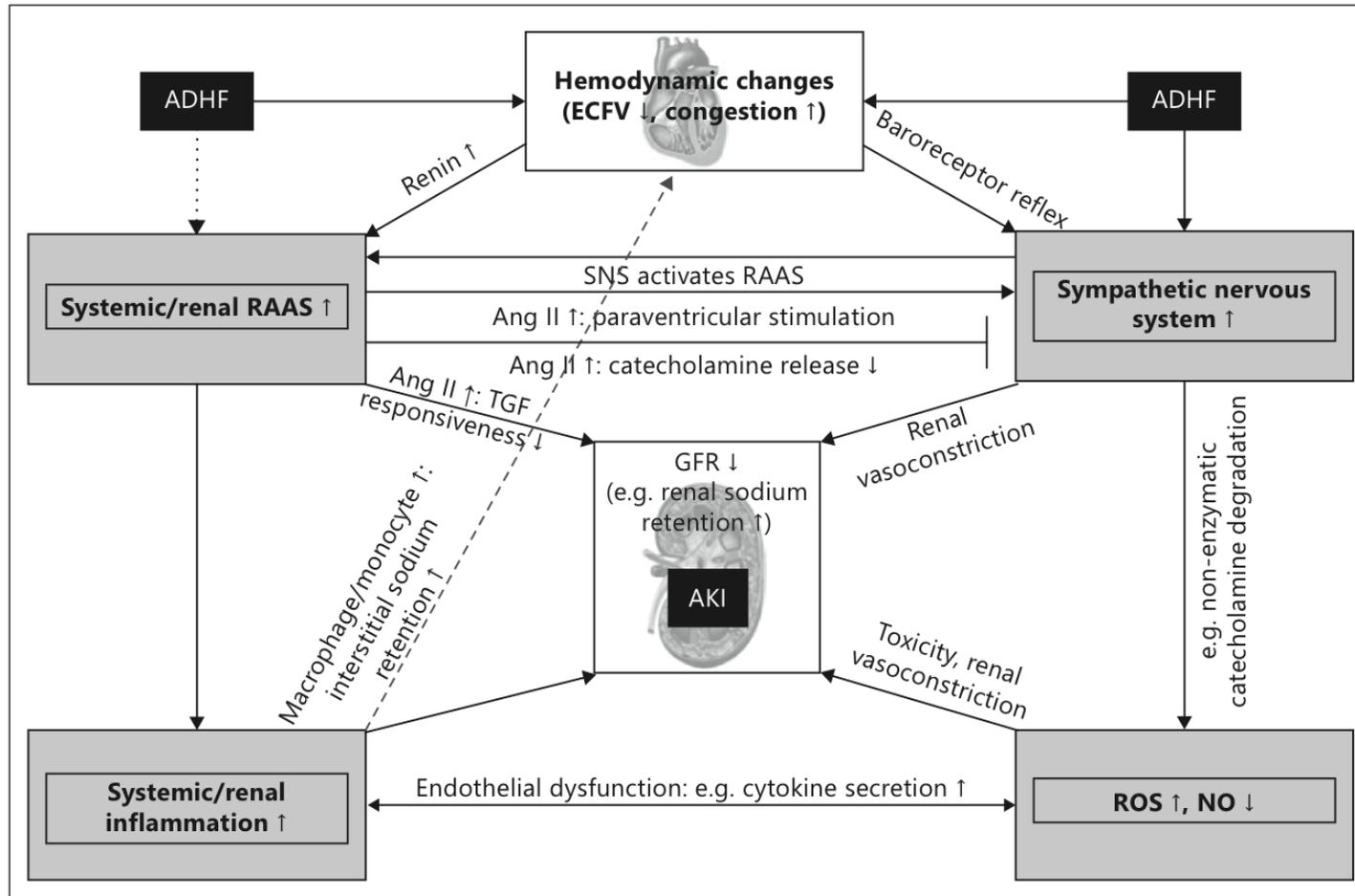
igimenez@unizar.es
22 marzo 2014



D. P. Basile, M. D. Anderson, T. A. Sutton, *Compr Physiol* 2, 1303-53 (2012).

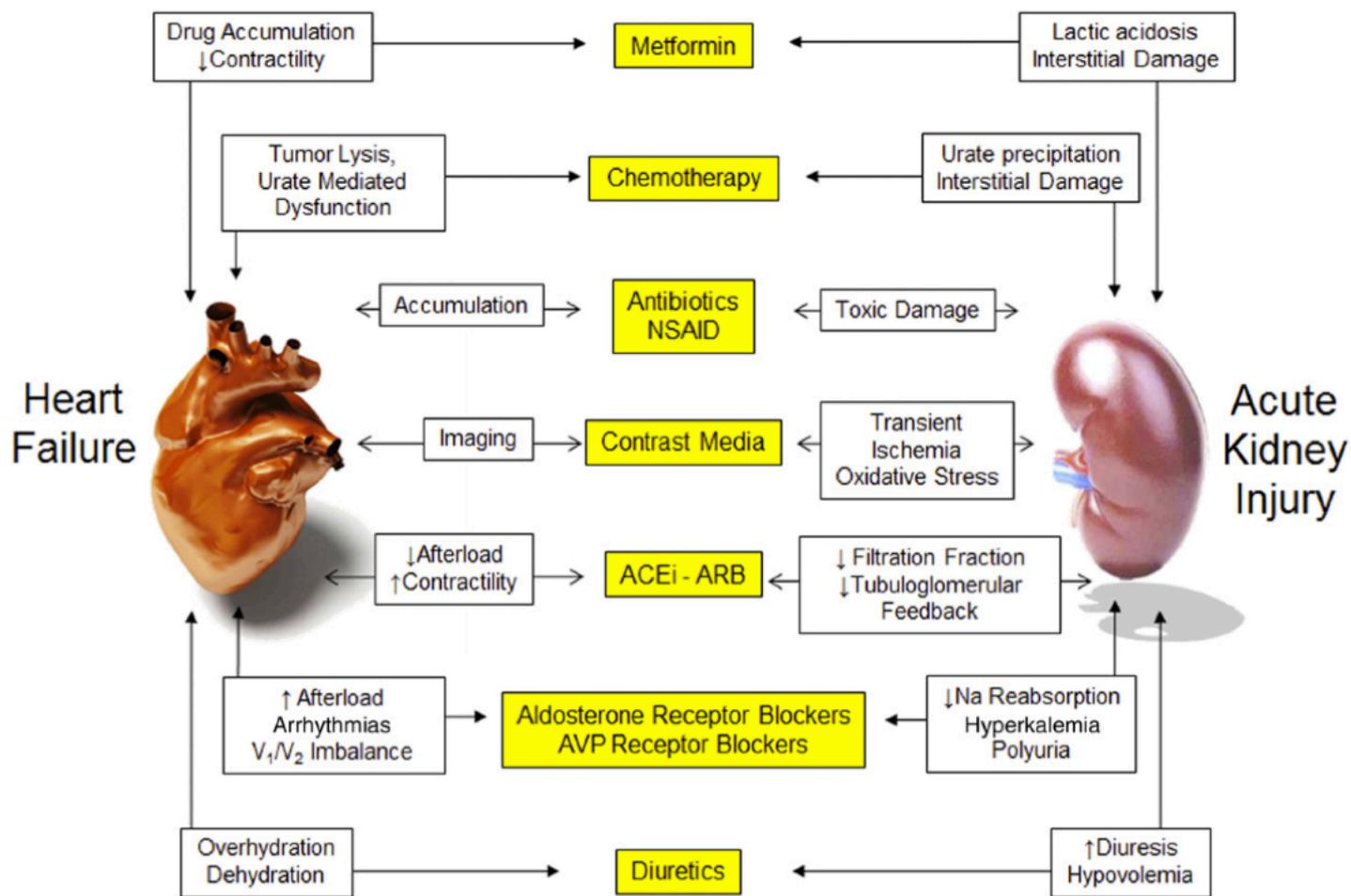


D. P. Basile, M. D. Anderson, T. A. Sutton, *Compr Physiol* **2**, 1303-53 (2012).



M. Haase, C. Müller, K. Damman, P. T. Murray, *et al.*, *Contrib Nephrol* **182**, 99-116 (2013).

Síndrome Cardiorrenal: iatrogenia



Ronco C, et al. JACC 2012; 60: 1031-1042.

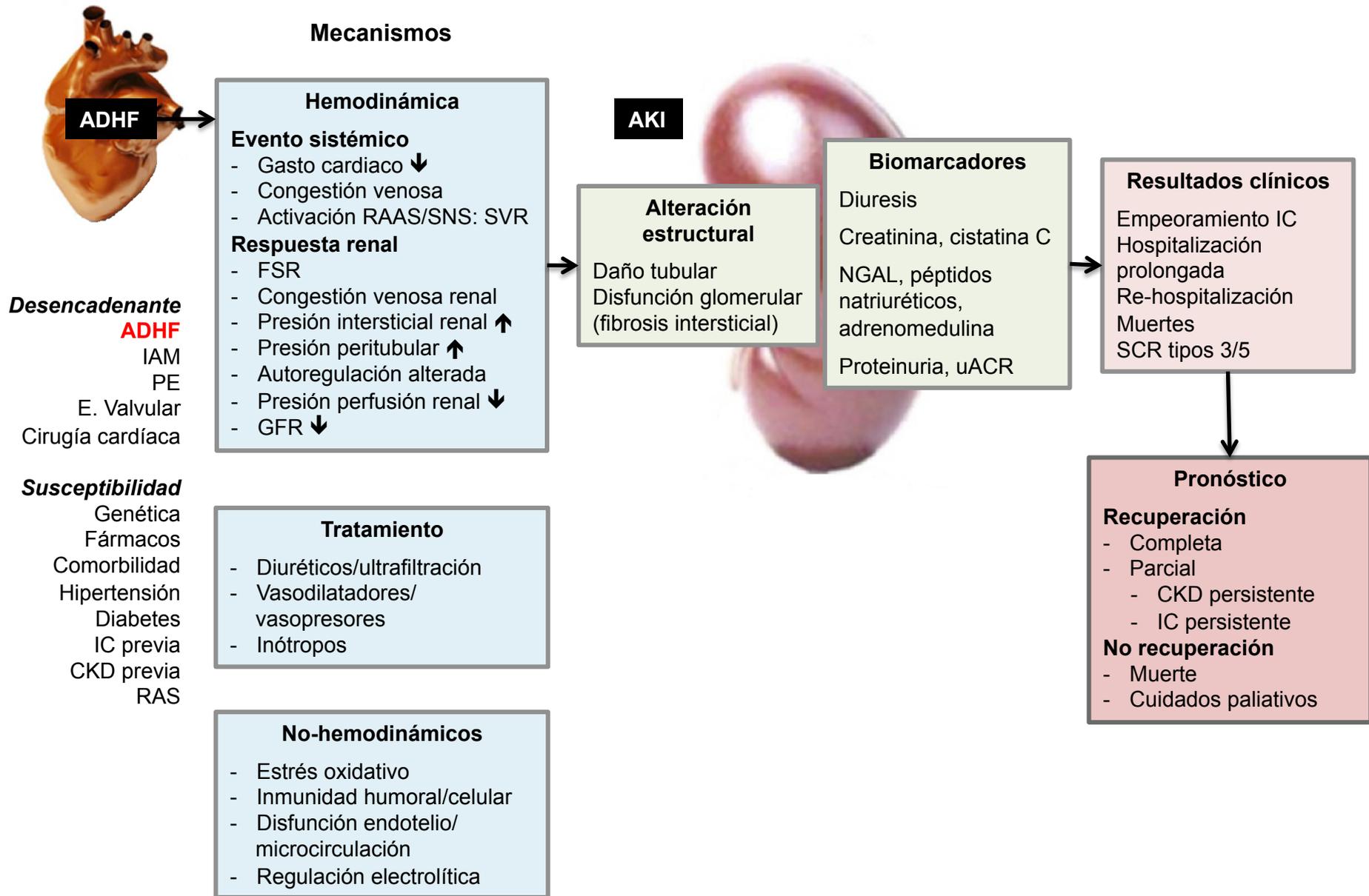


Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es

22 marzo 2014



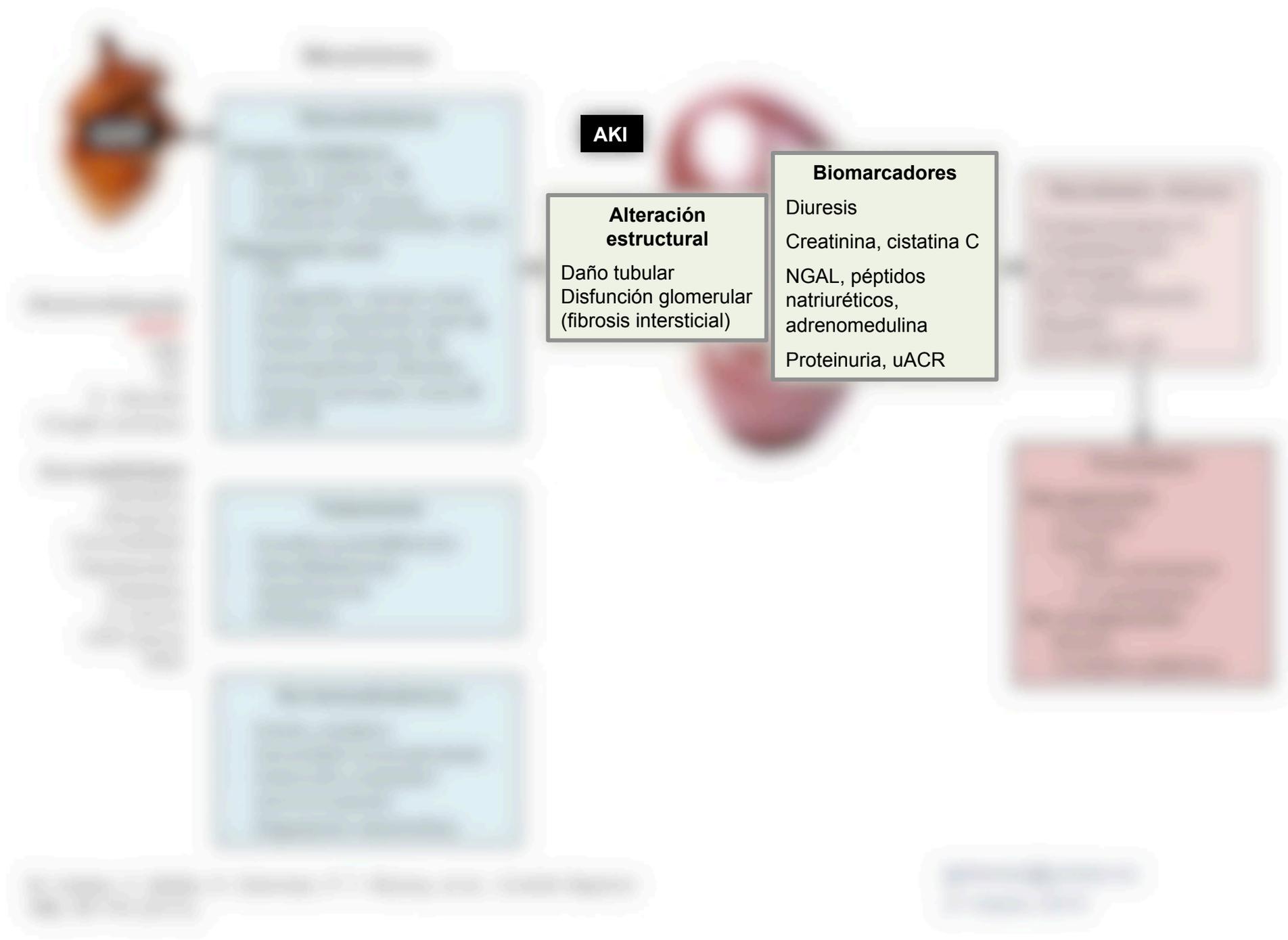
AKI

Alteración estructural

Daño tubular
Disfunción glomerular (fibrosis intersticial)

Biomarcadores

Diuresis
Creatinina, cistatina C
NGAL, péptidos natriuréticos, adrenomedulina
Proteinuria, uACR



¿POR QUÉ SE NECESITAN MARCADORES DE DAÑO RENAL?



Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014

Parámetros de función renal

Diuresis

Filtración glomerular:

- Aclaramientos
- Fórmulas que emplean valores de **creatinina plasmática**
 - Cockcroft-Gault
 - MDRD
 - CKD-EPI

Función tubular: Excreción de agua libre e iones

Excreción fraccional sodio

Urea

Sedimento urinario

¿DAÑO O FRACASO RENAL?

CAMBIO DE PARADIGMA

- Fracaso agudo renal
- Daño agudo renal (AKI)

Criterios RIFLE (ADQI, 2002)

Criterios AKIN

Revisión ADQI (2013)

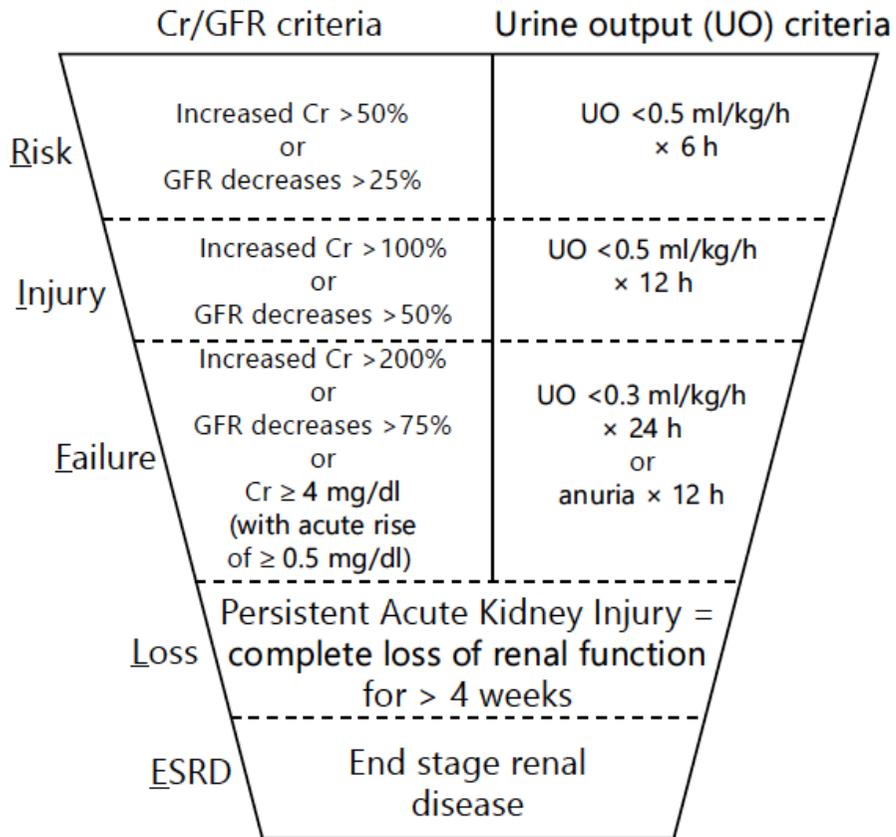
KDIGO (2013): enfermedad aguda renal (AKD)

- no bien aceptado por KDOQI (EEUU)



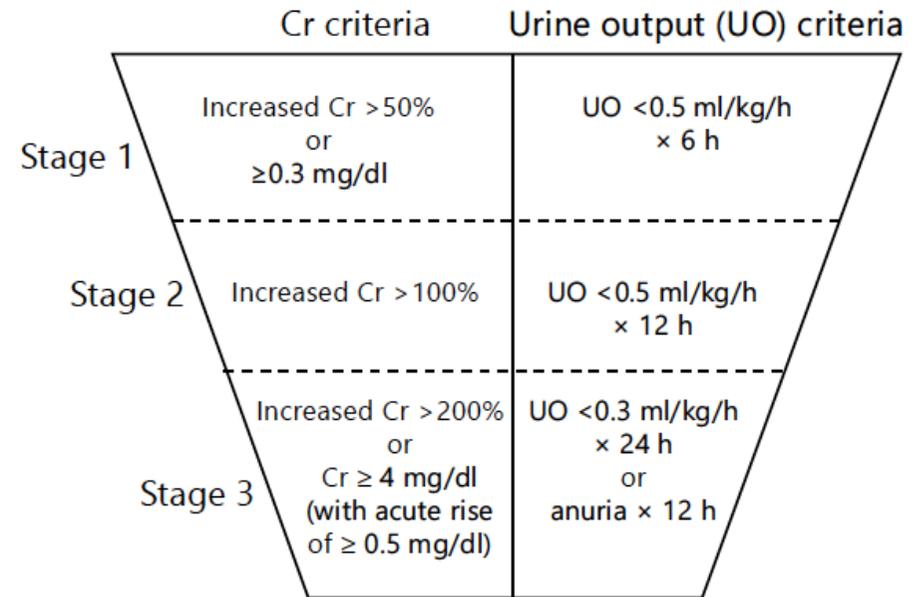
RIFLE

Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Disease



AKIN

Acute Kidney Injury Network



Patients who receive renal replacement therapy (RRT) are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage that they are in at the time of commencement of RRT.

P. A. McCullough, A. D. Shaw, M. Haase, J. Bouchard, *et al.*, *Contrib Nephrol* **182**, 13-29 (2013).



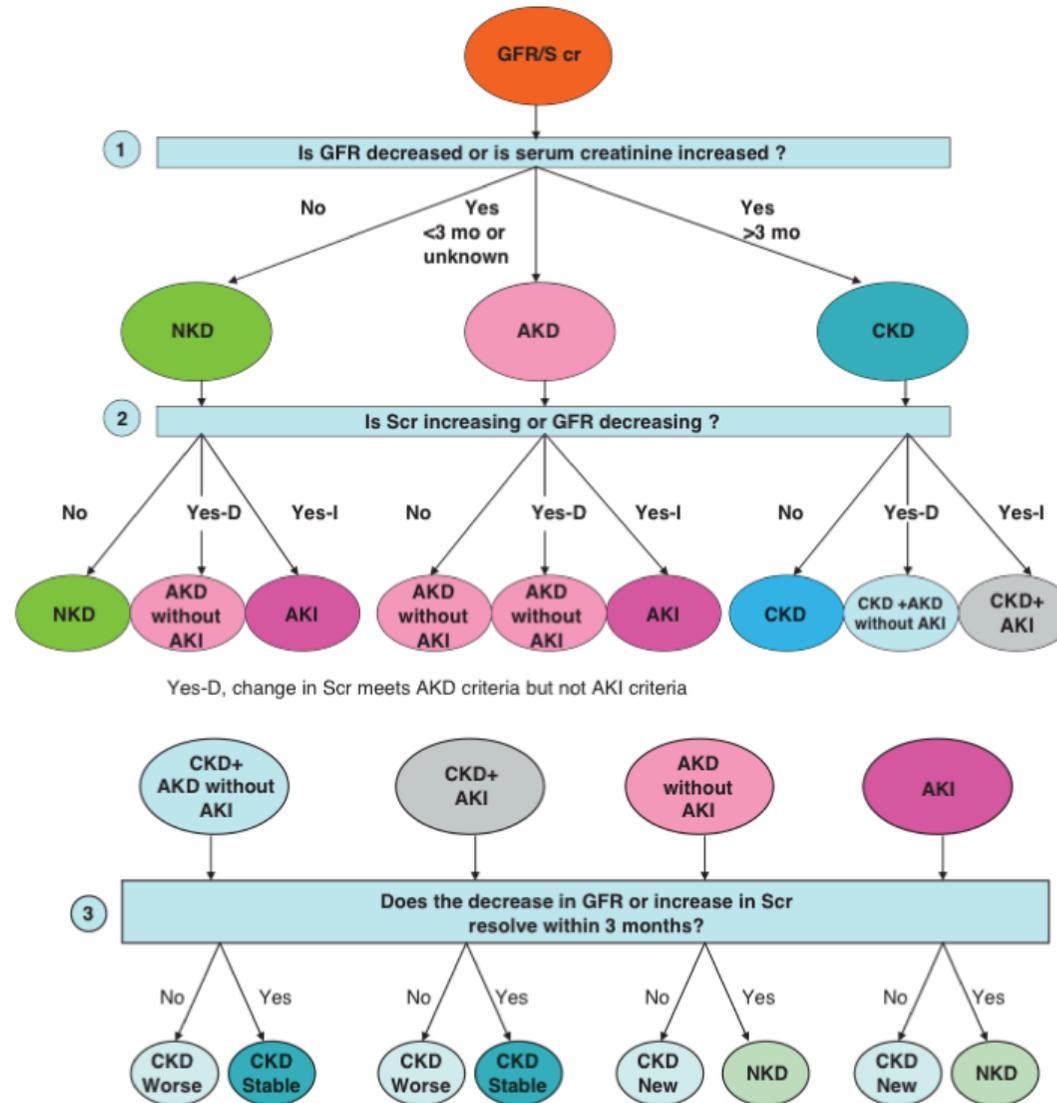
Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es

22 marzo 2014

KDIGO 2013



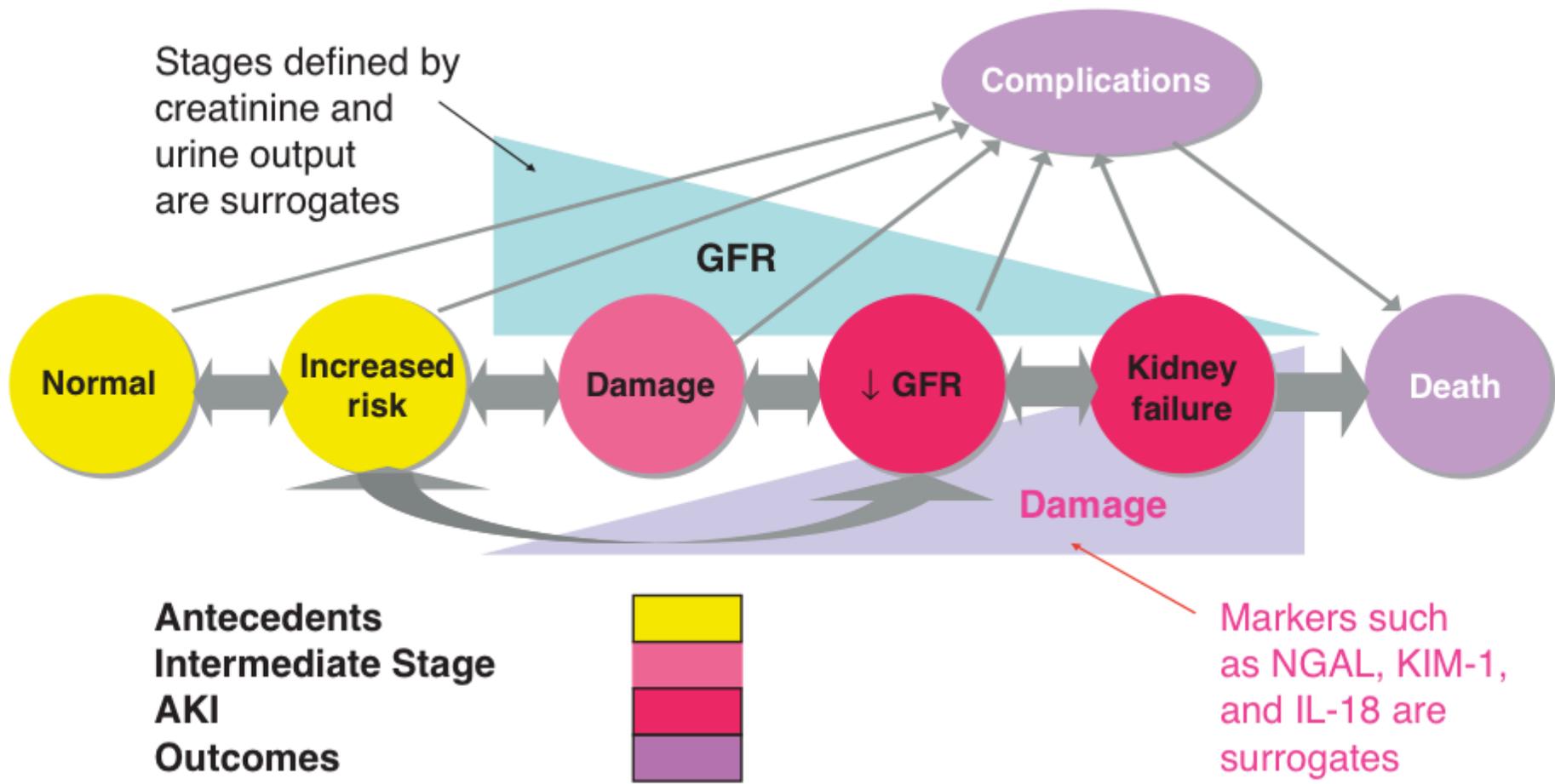
J. A. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin, R. S. Barsoum, *et al.*, *Kidney International Supplements* 2, 1-138 (2012).



Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014



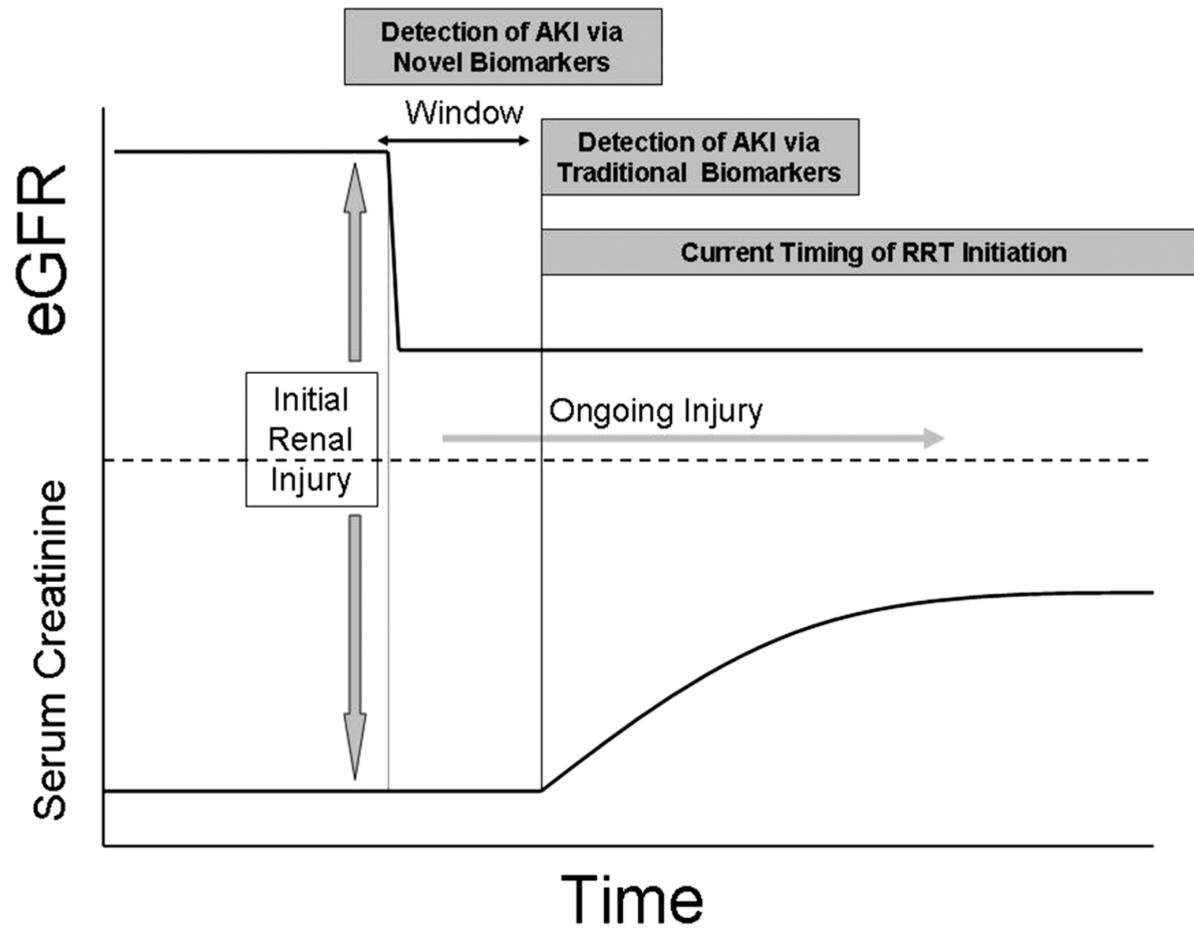
J. A. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin, R. S. Barsoum, *et al.*, *Kidney International Supplements* 2, 1-138 (2012).



Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014



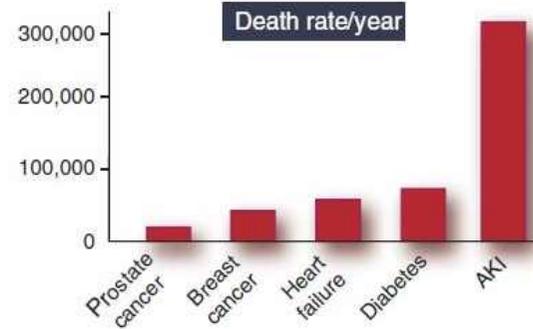
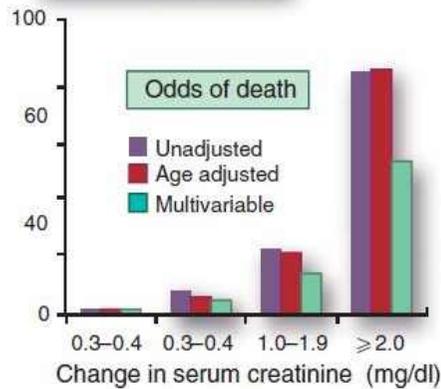
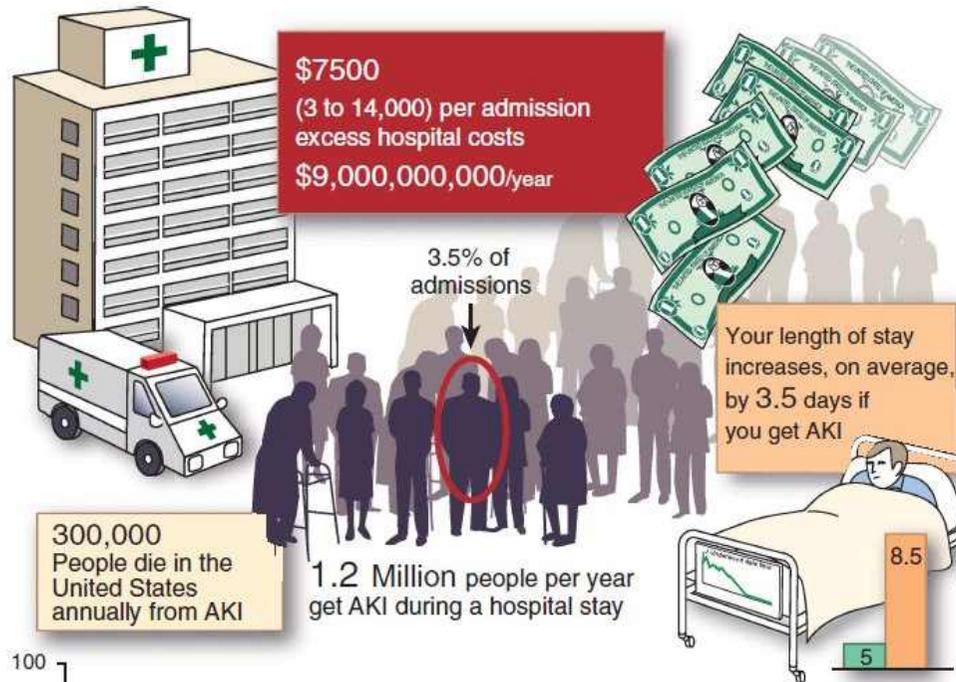
Chest. 2012;141(6):1584-1594. doi:10.1378/chest.11-1513



Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014



Death rate more than breast cancer, prostate cancer, heart failure, and diabetes, combined

Medscape

Source: Kidney Int © 2013 International Society of Nephrology



Universidad Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014

¿EXISTE LA “TROPONINA” RENAL?

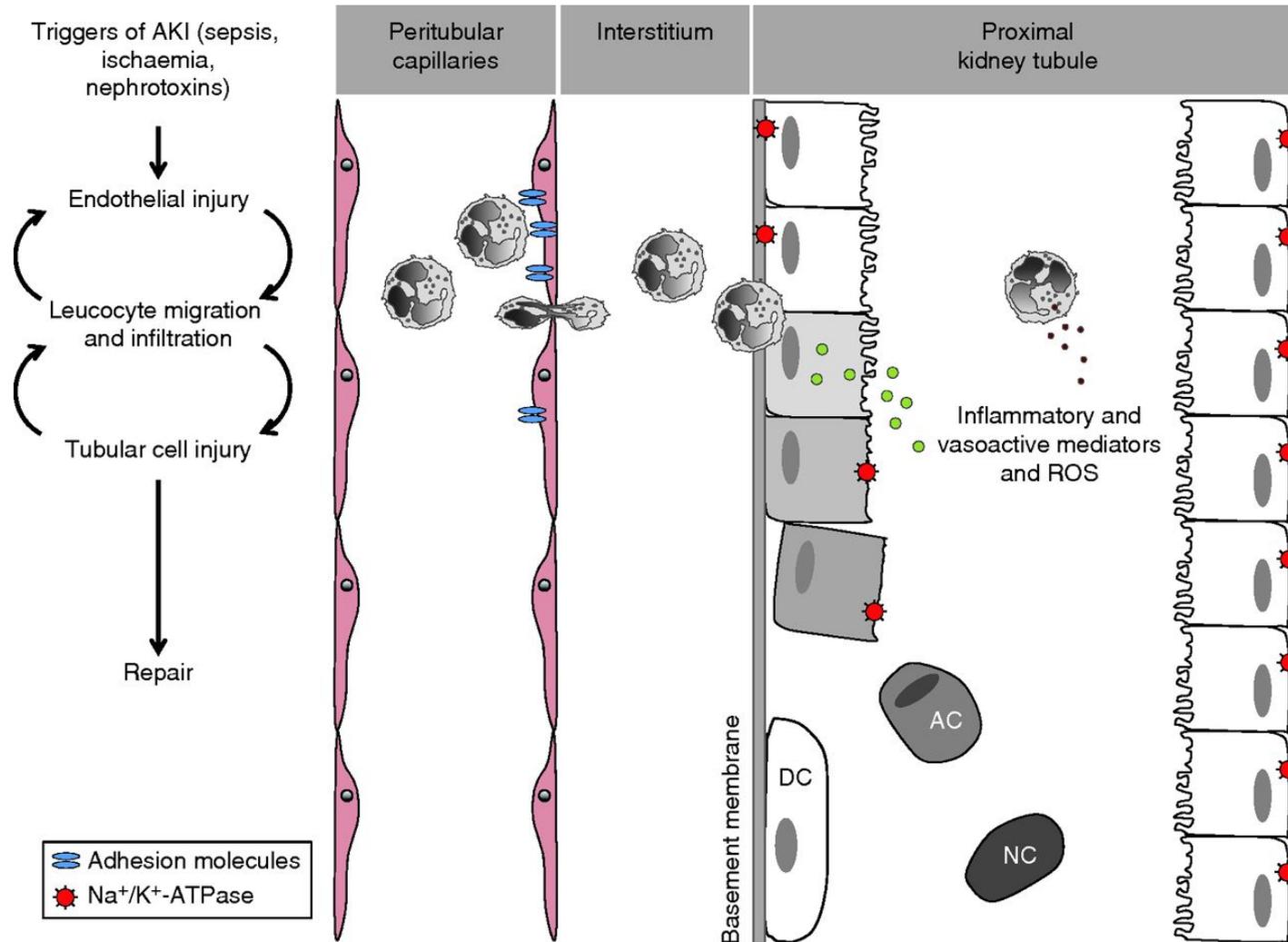


Universidad
Zaragoza



igimenez@unizar.es
22 marzo 2014

Pathophysiological mechanisms of AKI and repair.



Mårtensson J et al. *Br. J. Anaesth.* 2012; bja.aes357

Marcadores de riesgo y lesión tubular renal

Sangre o plasma

- Cistatina C
- NGAL
- Perfil monocitos y linfocinas en sangre

Orina

- Cistatina C
- **NGAL**
- **KIM-1**
- IL-18
- otros
 - L-FABP, NAG, GST, GGT, AP, ...
 - Novel

NGAL

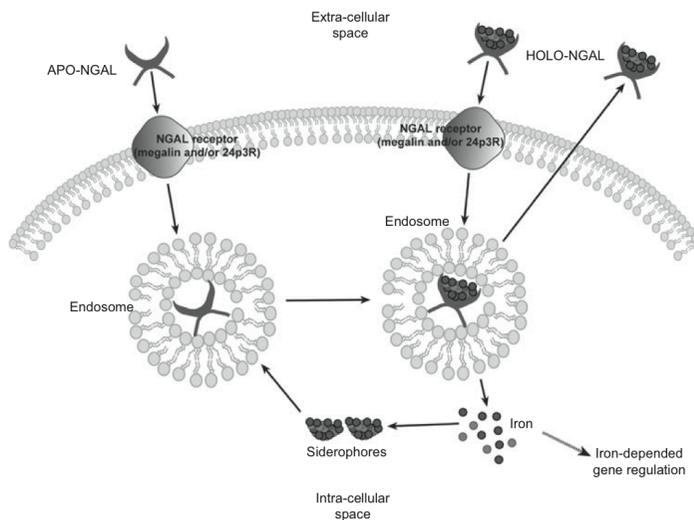
Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

- Mishra et al, 2003

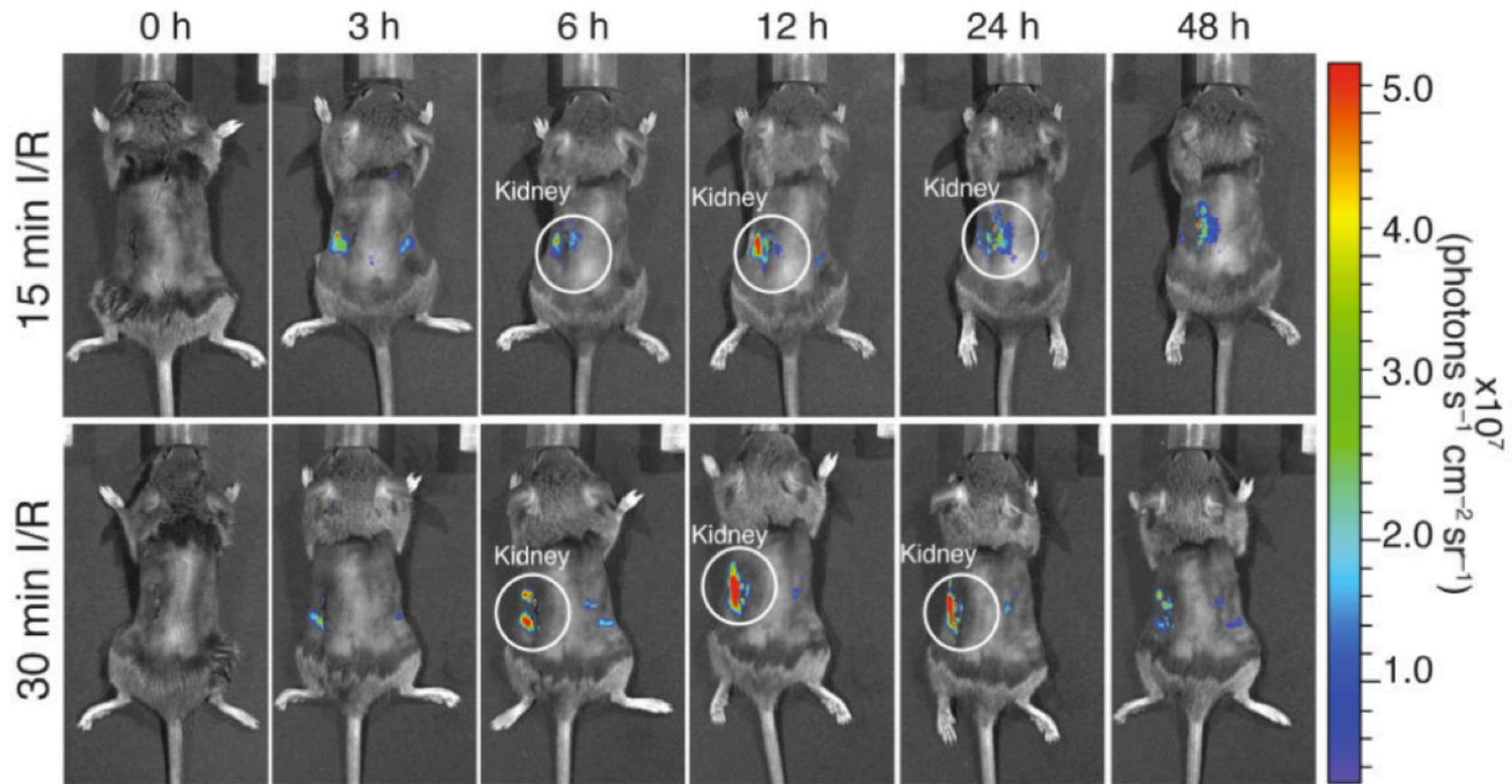
Monómero: polipéptido 178 aa, 25 kDa

- homodímero 45 kDa; heterodímero con gelatinasa

Lipocalina-2, siderocalina, ...



Protege y favorece la reparación



N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang, B. Samstein, *et al.*, *Nat Med* **17**, 216-22 (2011).

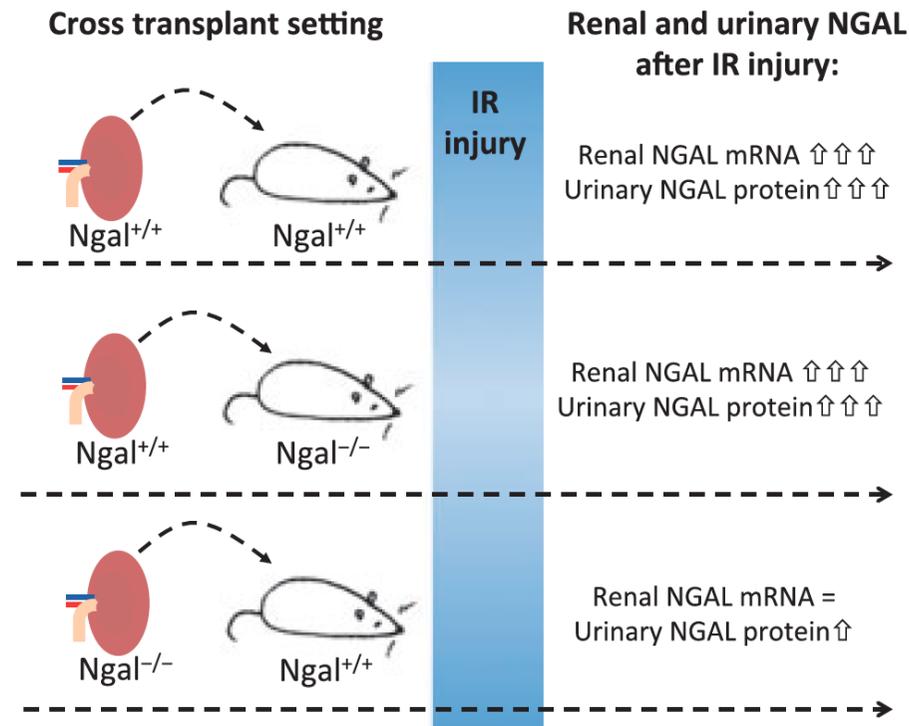


Universidad
Zaragoza



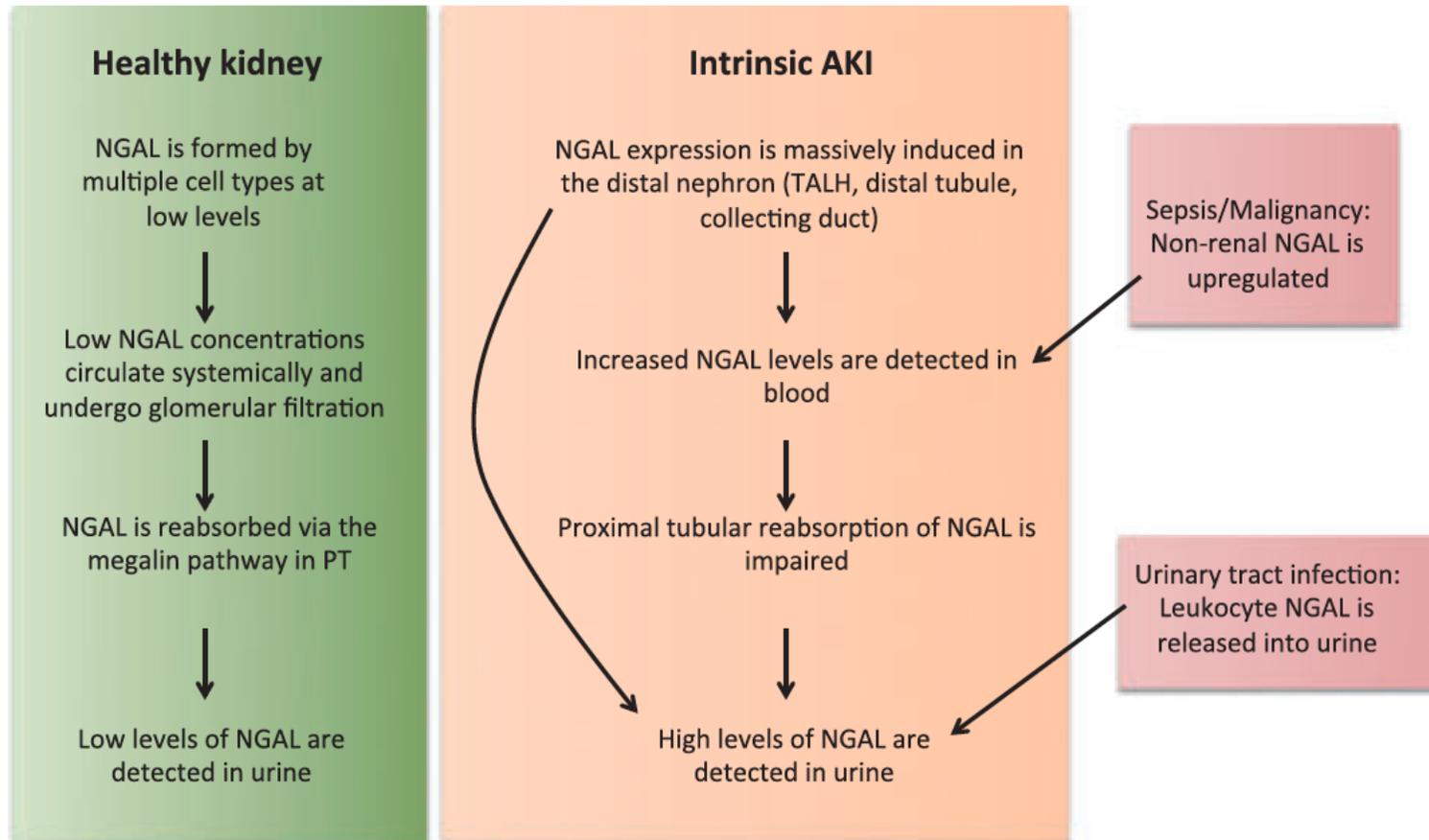
igimenez@unizar.es
22 marzo 2014

Origen de NGAL en AKI



Los cambios en NGAL siempre preceden en varias horas a las elevaciones en la creatinina plasmática

E. Singer, L. Marko, N. Paragas, J. Barasch, *et al.*, *Acta Physiologica* **207**, 663-72 (2013).



Niveles elevados en un 6.5% de pacientes de atención primaria en ausencia de AKI (Tomonaga et al Clin Chim Acta 2012)

E. Singer, L. Marko, N. Paragas, J. Barasch, *et al.*, *Acta Physiologica* **207**, 663-72 (2013).

Utilidad de NGAL en AKI

Muy precoz: 2h tras inicio daño renal

ELISA, Alere Triage[®] (suero), Abbott Architect[®] (orina)

Utilidad demostrada en diversas situaciones clínicas:

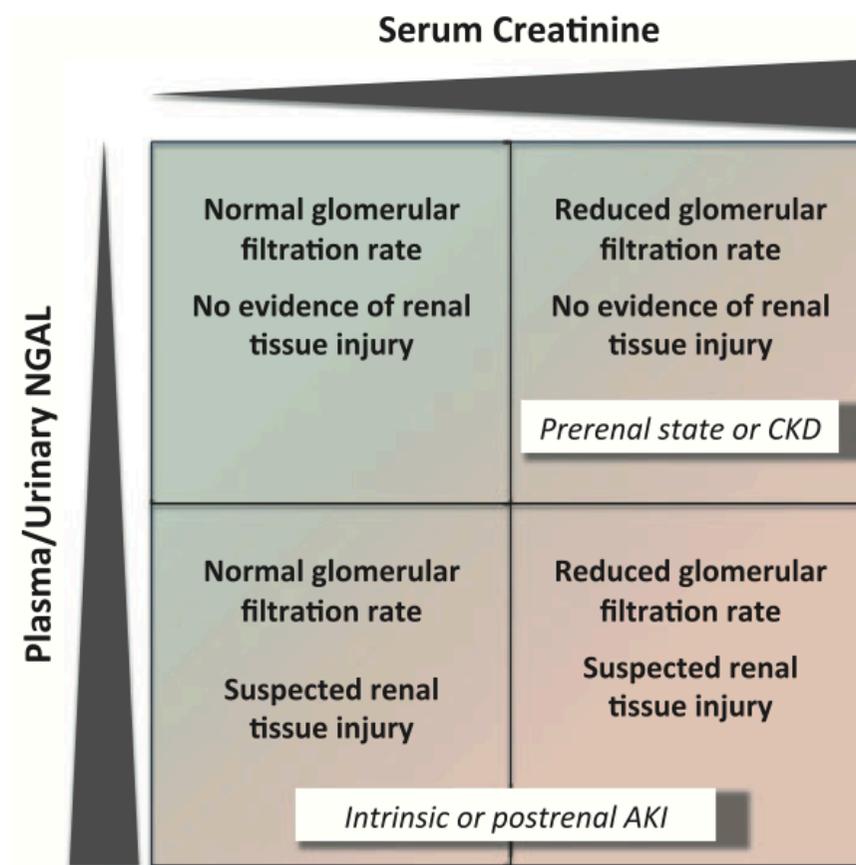
- Cirugía cardíaca pediátrica (1-3 d antes que sCr)
- Nefropatía inducida por contraste en niños y adultos
- Enfermos críticos
- CKD, mejor en niños que en adultos
- Trasplante
- Lupus
- PKD

NGAL urinaria mejor predictor que en suero; muy estable en orina

Limitaciones por especificidad en comorbilidad (sepsis, cáncer)

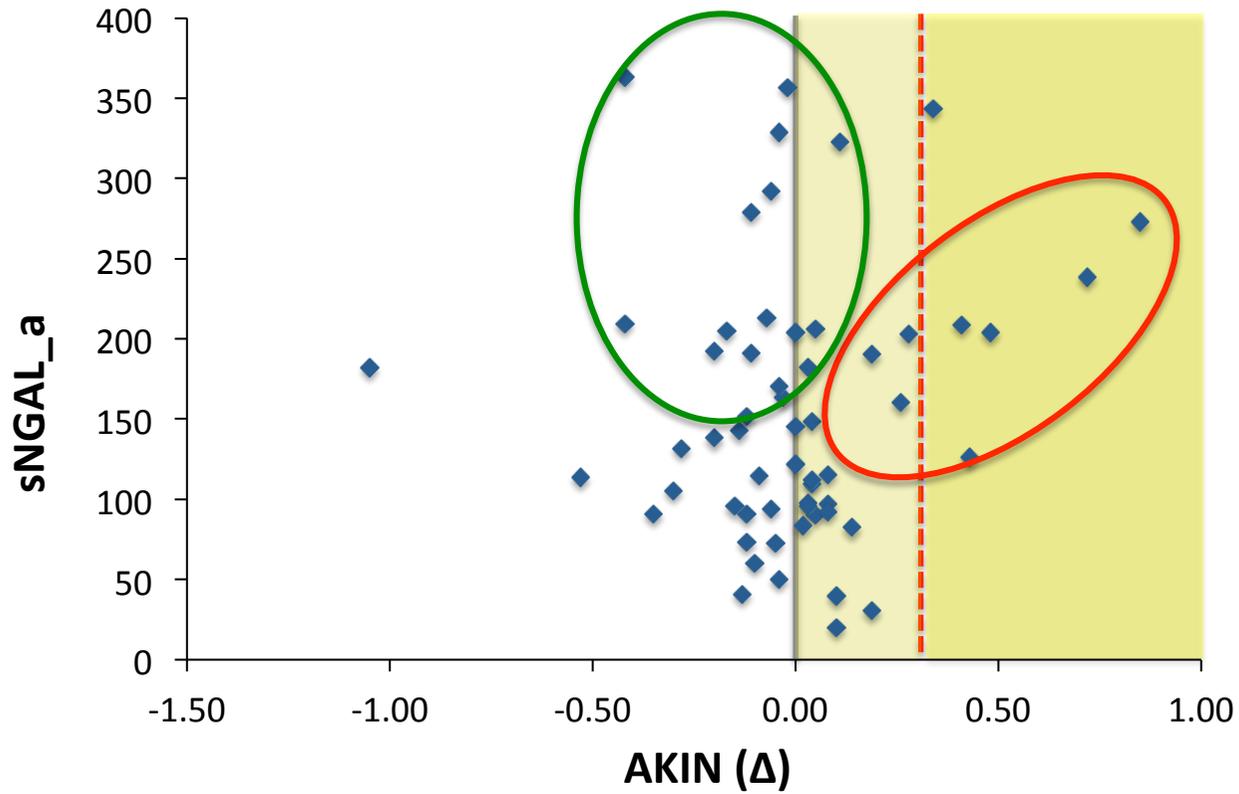
<http://www.mayomedicallaboratories.com>

¿Existe el AKI subclínico?



E. Singer, L. Marko, N. Paragas, J. Barasch, *et al.*, *Acta Physiologica* **207**, 663-72 (2013).

Resultados preliminares a febrero 2013



KIM-1

Kidney Injury Molecule 1

- Ichimura et al, 1998 (I/R en ratas)

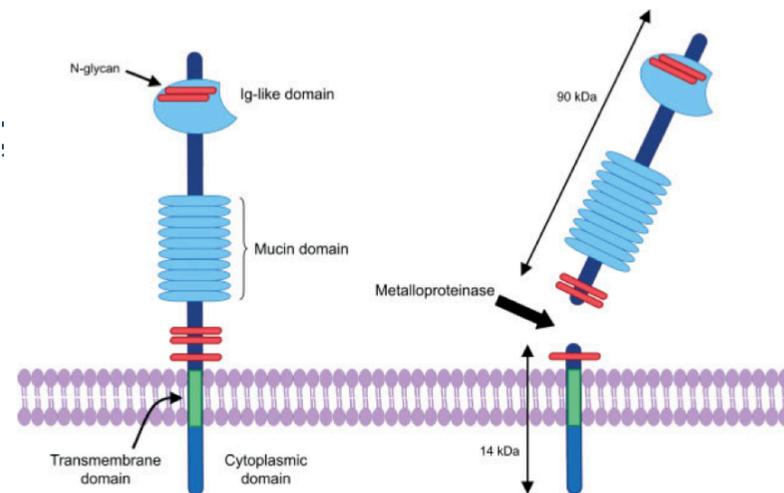
Proteína transmembrana apical, con ectodominios para IgG y mucina (104 kDa)

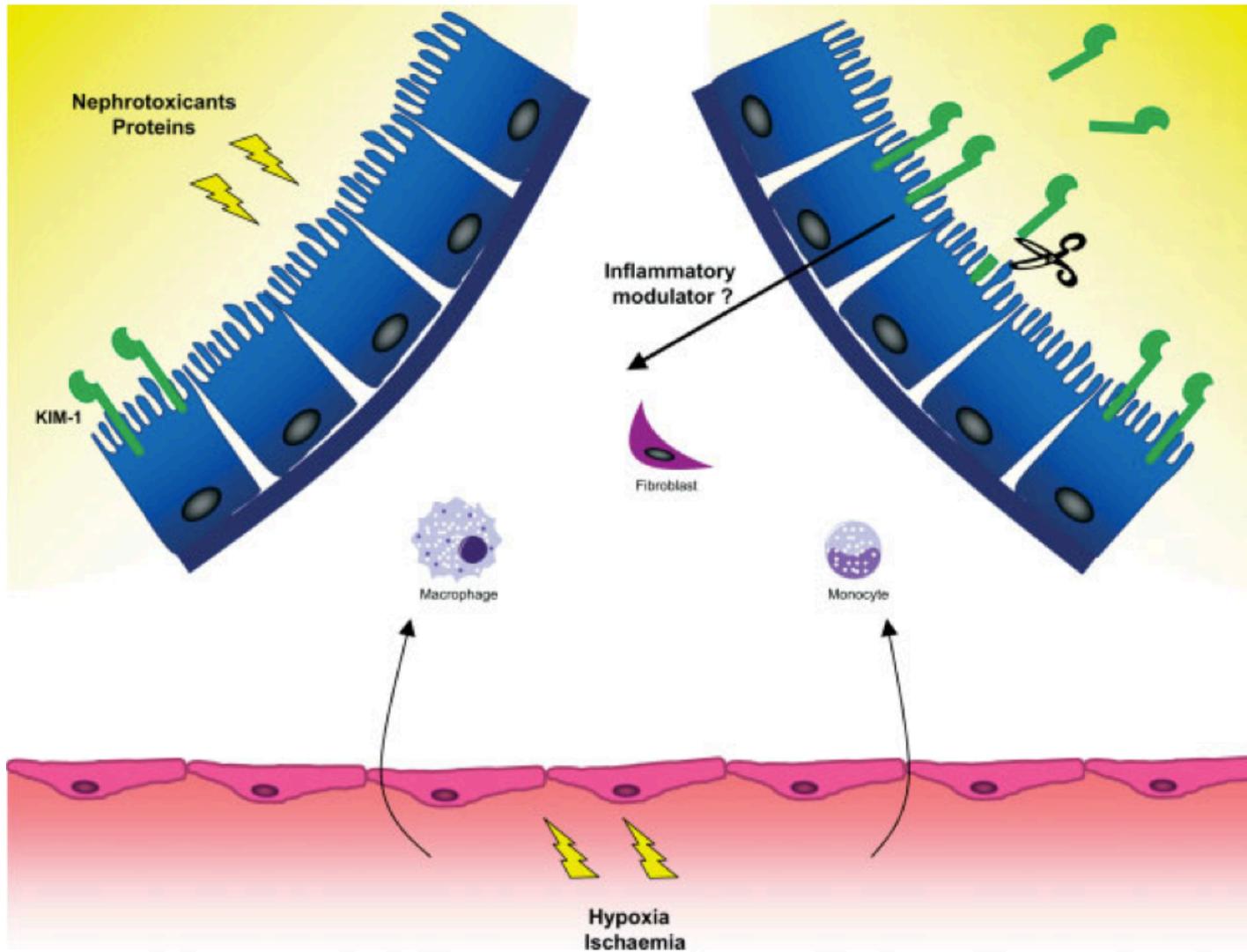
ELISAS detectan ectodominio (90 kDa)

Origen en túbulo proximal dañado

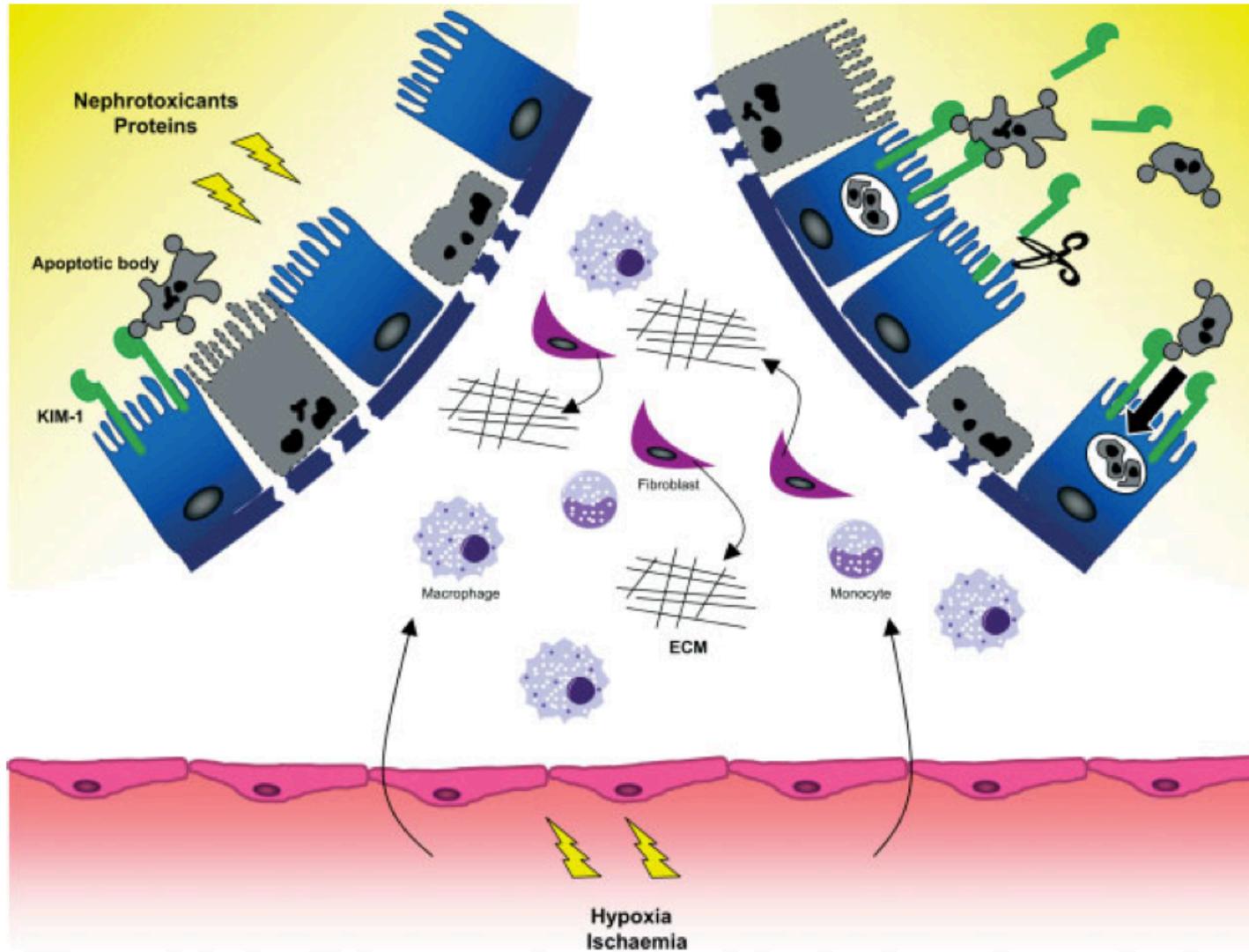
Asociado a alteraciones prefibróticas

Funciones en inmunidad (linfocitos T):
TIM-1, HAVCR-1





F. Waanders, M. M. van Timmeren, C. A. Stegeman, S. J. Bakker, H. van Goor, *J Pathol* **220**, 7-16 (2010).



F. Waanders, M. M. van Timmeren, C. A. Stegeman, S. J. Bakker, H. van Goor, *J Pathol* **220**, 7-16 (2010).

Utilidad clínica de KIM-1

Estable en orina. Luminex; ELISA; RenaStick

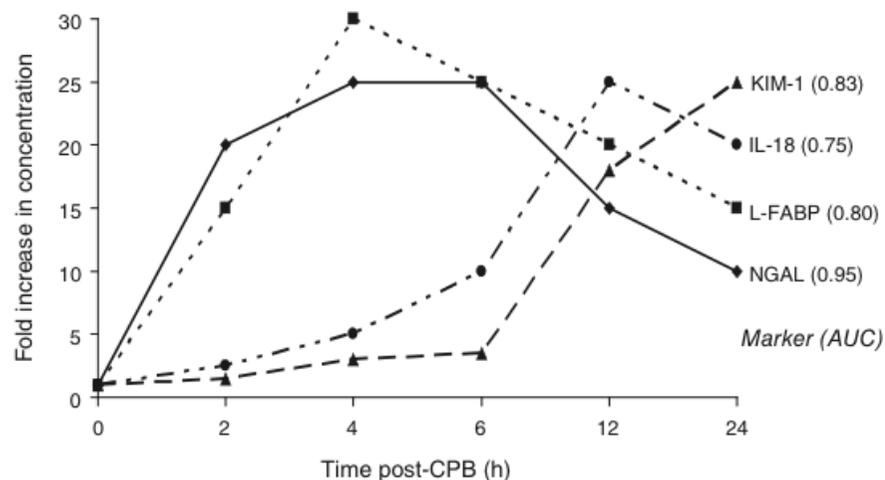
Niveles altos en nefropatía tóxica e isquémica

- Se expresa sobre todo en túbulo proximal

Aumenta a las 12-24h del daño

- Retrasada respecto a NGAL; se complementan

Valor pronóstico para *endpoints* muerte y TRS

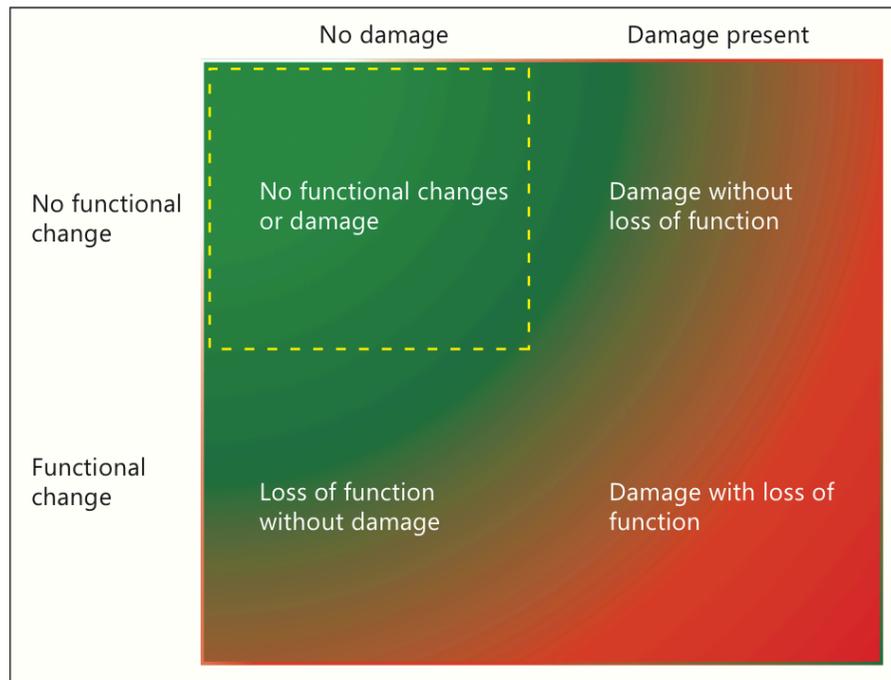


Detección precoz de AKI

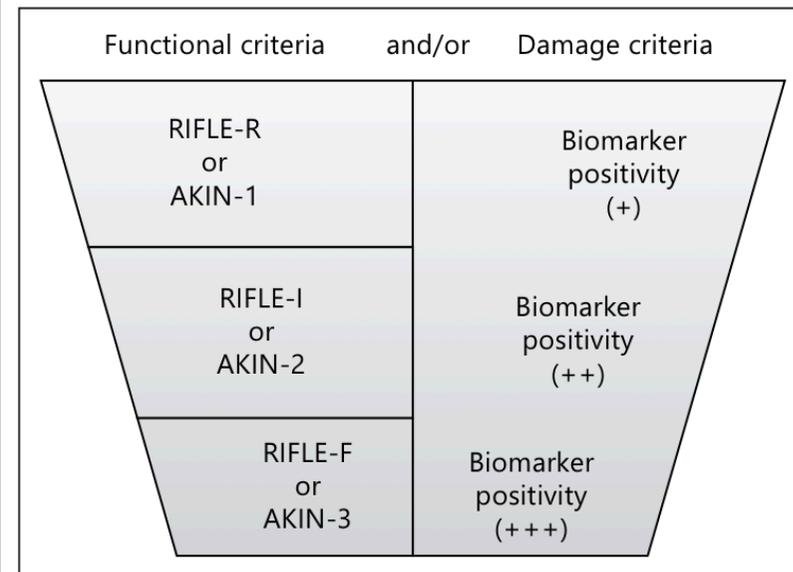
	NGAL	KIM-1	IL-18	CysC
AKI prerrenal	+/-	+/-	+/-	+/-
Sepsis	+	?	+/-	+
Cirugía cardíaca (CPB)	+	+	+	+
Contraste	+	+	+	+
Nefrotóxico	+	+	+	?
Transplante	+	+	+	+

Z. H. Endre, J. A. Kellum, S. Di Somma, K. Doi, *et al.*, *Contrib Nephrol* **182**, 30-44 (2013).





RIFLE



P. A. McCullough, J. Bouchard, S. S. Waikar, E. D. Siew, *et al.*, *Contrib Nephrol* **182**, 5-12 (2013).

P. A. McCullough, A. D. Shaw, M. Haase, J. Bouchard, *et al.*, *Contrib Nephrol* **182**, 13-29 (2013).

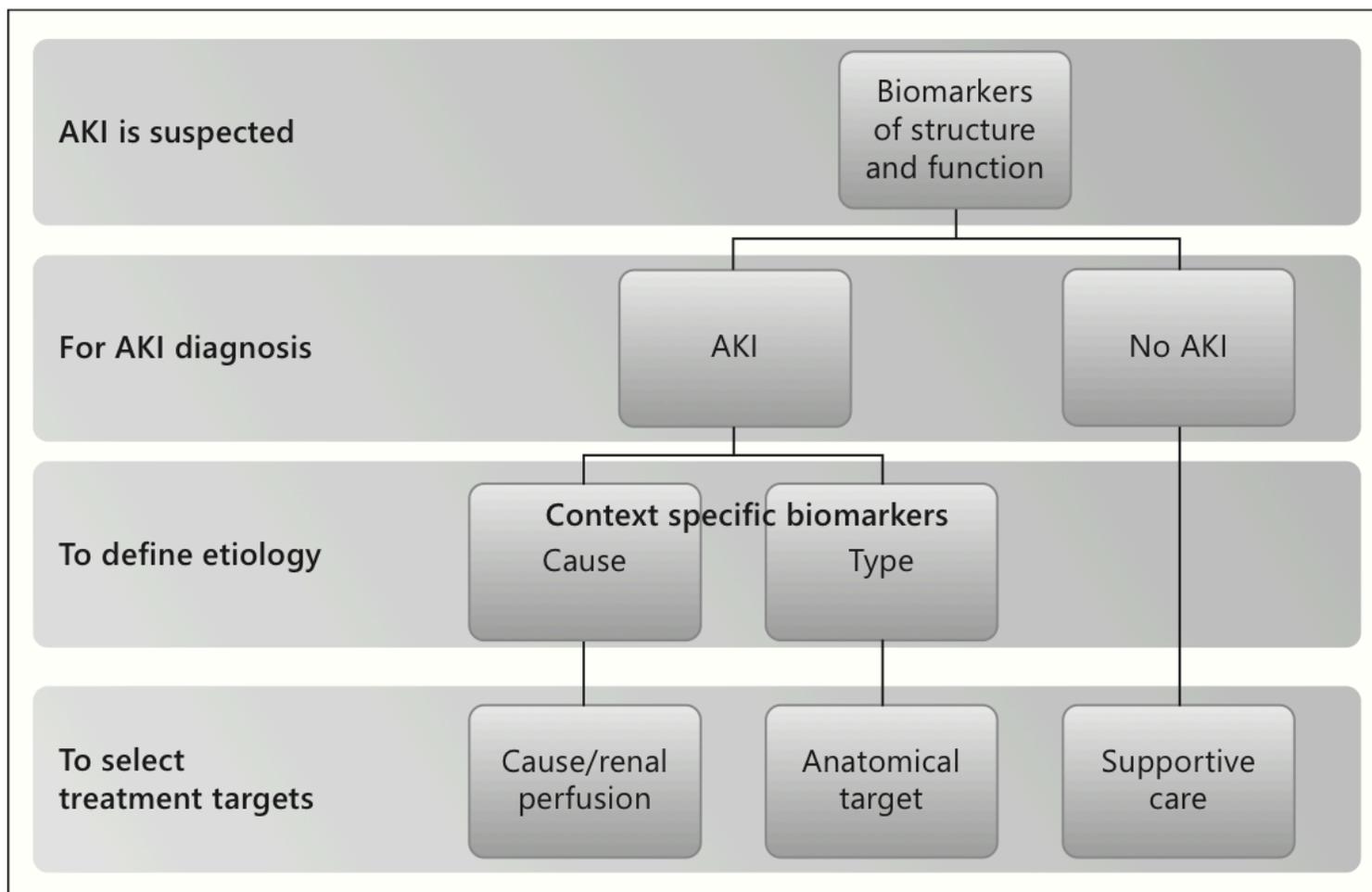


Fig. 3. Biomarker utility in differential diagnosis of established AKI and in the identification of injury pathways. Reproduced with permission from ADQI [59].

Z. H. Endre, J. A. Kellum, S. Di Somma, K. Doi, *et al.*, *Contrib Nephrol* **182**, 30-44 (2013).

CONCLUSIONES

La asociación de daño renal con enfermedad cardiaca es frecuente y depende de factores hemodinámicos, neurohumorales, inflamación, disfunción endotelial y tratamiento farmacológico

Existe una disociación entre función renal (filtrado glomerular) y el daño del parénquima renal

La creatinina plasmática no sirve para determinar daño renal y es un mal indicador de función renal en situaciones agudas

Los marcadores de daño tisular renal o inflamación proporcionan un diagnóstico precoz y sirven para valorar la evolución a corto y largo plazo; podrían convertirse en dianas terapéuticas