



Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza



Universidad  
Zaragoza

# UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

---

Significado pronóstico y mecanismos  
fisiopatológicos de la natriuresis en la  
insuficiencia cardiaca descompensada

Revisión bibliográfica

Prognostic value and pathophysiological  
mechanisms of natriuresis in decompensated  
heart failure

Literature review

---

*Autor:*

María Medrano Navarro

*Directores:*

Pérez Calvo, Juan Ignacio

Josa Laorden, Claudia

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.

Curso 2023-2024

## ÍNDICE

Índice de abreviaturas.....	ii
Resumen y palabras clave.....	1
Abstract and keywords.....	2
1) Introducción.....	3
1.1) El balance hidrosalino (homeostasis del volumen circulante e intersticial).....	3
1.2) El papel de la congestión en la insuficiencia cardiaca.....	8
1.3) Papel de la natriuresis en la insuficiencia cardiaca.....	13
1.4) Tratamiento de la congestión.....	17
2) Hipótesis.....	23
3) Material y métodos.....	23
3.1) Criterios de selección.....	24
3.2) Estrategia de búsqueda.....	24
4) Resultados.....	24
5) Discusión.....	27
5.1) Reservorio esplácnico.....	27
5.2) Síndrome compartimental renal .....	28
5.3) Presión intrabdominal y disfunción renal.....	29
5.4) Reservorio intersticial de sodio.....	30
5.5) Congestión e inflamación.....	33
5.6) Grasa visceral y perirrenal e inflamación .....	34
6) Conclusiones.....	36
7) Bibliografía.....	37

## Índice de abreviaturas

ADH Hormona antidiurética	LEC Líquido Extracelular
AMP Adenosín Monofosfato/cíclico (AMPc)	NO Óxido Nítrico
DMT2 Diabetes Mellitus Tipo 2	PCP Presión Capilar Pulmonar
DRA Daño Renal Agudo	PIA Presión Intra-Abdominal
EEC Espacio Extracelular	PN Péptido Natriurético
ERC Enfermedad Renal Crónica	PNA Péptido Natriurético Auricular
ET Endotelina	PVC Presión Venosa Central
FG Filtrado Glomerular	BNP Péptido Natriurético Cerebral
GAG Glicosaminoglicanos	SCR Síndrome Cardiorrenal
GMPc Monofosfato de guanósina cíclico	SIADH Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH
HCTZ Hidroclorotiazida	SNS Sistema Nervioso Simpático
IC Insuficiencia Cardíaca	SRAA Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
ICA Insuficiencia Cardíaca Aguda	TFG Tasa de Filtrado Glomerular
ICFEp Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada	TonEBP Proteína de Unión al Potenciador de la Tonicidad
ICFEr Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida	UNa <sup>+</sup> Concentración de sodio en orina/natriuresis
IECA Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina	VEGF-C Factor C de Crecimiento Endotelial Vasculat Tisular
IMC Índice de Masa Corporal	VSAE Volumen de Sangre Arterial Efectivo
i SGLT2 Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2	

## Resumen

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) constituye un estado ávido de sodio, lo que significa que la activación neurohormonal y la adaptación renal se activan para retener mayor cantidad de sodio y agua. Esto produce congestión en el organismo, con la presentación de signos y síntomas típicos como edemas en extremidades inferiores, edema de pulmón con disnea y aumento de peso, que requieren intervención médica urgente. La congestión residual y la resistencia a los diuréticos, así como la alta prevalencia de enfermedad renal en la insuficiencia cardiaca (IC) crónica, son factores que dificultan el tratamiento de sus descompensaciones. En este contexto, estudios recientes han demostrado que la natriuresis en respuesta al tratamiento diurético tiene un importante valor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento. Por esta razón, las últimas guías recomiendan ajustar la dosis de diuréticos de asa en función de la natriuresis precoz para lograr una descongestión satisfactoria y guiar el tratamiento diurético de forma más eficaz y segura. El objetivo de este estudio es comprender la fisiopatología de la natriuresis en la IC y su utilidad en la práctica clínica. Resulta también interesante analizar y exponer de forma individualizada los diferentes factores fisiopatológicos que determinan la natriuresis, ya que se espera que en el futuro cercano aparezcan tecnologías específicas para intervenirlos como apoyo al tratamiento descongestivo. De entre los potencialmente implicados, destacamos el reservorio esplácnico, síndrome compartimental renal, inflamación sistémica, reservorio intersticial de sodio, la presión intrabdominal y la grasa visceral.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardiaca aguda; Activación neurohormonal; Congestión sistémica; Natriuresis; Tratamiento diurético

## **Abstract**

Acute heart failure (AHF) results in a state of increased renal sodium avidity, which means that neurohormonal mechanisms and renal adaptation are activated to retain more sodium and water. This leads to congestion in the body, with typical signs and symptoms such as lower extremity edema, pulmonary edema with dyspnea and weight gain, requiring urgent medical intervention. Residual congestion and diuretic resistance, as well as the high prevalence of renal disease in chronic heart failure (HF), are factors that hinder the treatment of HF decompensation. In this context, recent studies have shown that natriuresis in response to diuretic treatment has an important prognostic and predictive value for treatment response. For this reason, guidelines now recommend adjusting the dose of loop diuretics according to natriuresis to achieve satisfactory decongestion and to guide diuretic treatment more effectively and safely. The aim of this study is to understand the pathophysiology of HF and the value and utility of natriuresis in clinical practice. It is also interesting to individually analyse and discuss the different factors that determine natriuresis, as it is expected that specific technologies will emerge in the near future to intervene in these pathophysiological mechanisms to support HF therapy. These are the splanchnic reservoir, renal compartment syndrome, systemic inflammation, interstitial sodium reservoir, intra-abdominal pressure and visceral adipose tissue.

**Keywords:** Acute heart failure; Neurohormonal activation; Systemic congestion; Natriuresis; Diuretic therapy.

## 1) Introducción

### 1.1) El balance hidrosalino (homeostasis del volumen circulante e intersticial)

De todas las funciones del riñón en la homeostasis hídrica, la reabsorción de sodio ( $\text{Na}^+$ ) es la más importante, ya que el  $\text{Na}^+$  es el principal catión del espacio extracelular (EEC), que incluye el plasma y el líquido intersticial (líquido extracelular [LEC]). La concentración de  $\text{Na}^+$  del LEC determina el volumen plasmático, el volumen sanguíneo y la presión arterial. Por tanto, los mecanismos renales que intervienen en la reabsorción de  $\text{Na}^+$  (devolver el  $\text{Na}^+$  al LEC tras la filtración glomerular) son fundamentales para mantenerlos en proporciones normales.

Los riñones deben asegurar a diario que la excreción de  $\text{Na}^+$  corresponda con la ingesta, un proceso de ajuste llamado homeostasis del  $\text{Na}^+$ . Cuando la ingesta de  $\text{Na}^+$  es superior a su excreción, existe un balance positivo de  $\text{Na}^+$  y el sodio sobrante se retiene, principalmente en el LEC. Cuando el contenido de  $\text{Na}^+$  en el LEC aumenta, se produce una expansión de volumen sanguíneo, aumenta la presión arterial y puede aparecer edema.

Cabe destacar que no es lo mismo el contenido de  $\text{Na}^+$  en el organismo que su concentración. La concentración de sodio se determina tanto por la cantidad de sodio presente como por el volumen de agua. En la mayoría de los casos, los cambios en la concentración de sodio se deben a cambios proporcionales en el contenido corporal de agua, más que a cambios propiamente en el contenido de sodio.

La nefrona es la unidad funcional y estructural del riñón, y está constituida por el glomérulo, los túbulos y el intersticio. La función del glomérulo renal es la producción de orina primitiva a partir de un ultrafiltrado compuesto de agua y solutos (menores a 7000 Da) que se obtiene gracias a la presión de filtración. Este ultrafiltrado primitivo tiene una composición similar a la del plasma, pero sin proteínas (el  $\text{Na}^+$  es filtrado libremente a través de los capilares glomerulares), y pasará al túbulo contorneado proximal, que nace como continuación del glomérulo. En los diferentes segmentos del túbulo, mediante sus funciones de reabsorción y secreción de solutos y agua, se ajustará el volumen y composición final de la orina.

La presión de filtración del glomérulo depende fundamentalmente de la presión arterial (hidrostática) y de la presión oncótica, y debe mantenerse constante frente a variaciones en la presión arterial sistémica. Esto se consigue mediante la regulación del diámetro de las arteriolas aferente y eferente. Cuando la perfusión renal es adecuada, la autorregulación depende fundamentalmente de la arteriola aferente, y está controlada por la acción de vasoconstrictores (adenosina y endotelina) y vasodilatadores (péptido natriurético [PN] y óxido nítrico [NO]). En situación de hipoperfusión importante y/o mantenida, la arteriola aferente se comienza a colapsar y la pérdida de tensión arterial consiguiente es detectada por las células productoras de renina (localizadas en una zona especializada de su pared), que activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Como resultado final aumenta la síntesis de angiotensina II produciendo vasoconstricción de la arteriola eferente que aumenta la presión dentro del ovillo glomerular, manteniendo la fracción de filtración y, en consecuencia, el filtrado. Cabe destacar, que la propia angiotensina II estimula la producción de prostaglandinas (vasodilatador), que contrarresta parcialmente su efecto vasoconstrictor asegurando que el aumento de resistencias sea el mínimo imprescindible para mantener el filtrado glomerular (FG). Este equilibrio entre prostaglandinas y angiotensina II se encarga de mantener el FG estable en caso de hipoperfusión renal<sup>1</sup>.

Además de esta forma de autorregulación renal, cabe destacar otro mecanismo renal de regulación fundamental: el feedback tubuloglomerular. El aparato yuxtaglomerular está formado por unas células especializadas del túbulo distal (mácula densa), que se encuentran entre la arteriola aferente y eferente, sustentadas por las células del Lacis (mesangio extraglomerular). Las células de la mácula densa son capaces de detectar la cantidad de NaCl que alcanza este segmento del túbulo renal, regulando el FG en función de esta concentración. Cuando estas células detectan una disminución de la llegada del NaCl, la nefrona lo interpreta como una situación de hipoperfusión renal y activa el SRAA, al tiempo que inhibe el feedback tubuloglomerular, lo que conduce a una vasodilatación de la arteriola aferente. Ambas acciones se encargan de mantener el FG pero a costa de un aumento de presión intraglomerular que conduce al daño de la nefrona.

La excreción renal de Na<sup>+</sup> es inferior al 1% de la carga filtrada, lo que significa que la reabsorción neta es de más del 99%. Dos terceras partes del sodio (67%) se reabsorben en el túbulo contorneado proximal mediante un mecanismo isosmótico mediado por el intercambiador NHE1 y el receptor NBC1, y acompañando a otros solutos (glucosa-

mediante el cotransportador SGLT1 y SGLT2-, fosfato y aminoácidos), estando la reabsorción de  $\text{Na}^+$  relacionada con la reabsorción de agua en estos procesos<sup>1</sup>. Un 25% de la carga de sodio filtrada se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que es impermeable al agua, de forma que se aumenta la concentración de iones en el intersticio. Así, la osmolaridad intersticial medular renal aumenta hasta 1200 mOsm/kg, proceso fundamental para que en el túbulo colector medular se pueda reabsorber el agua ante la acción de la hormona antidiurética (ADH). El 5% del  $\text{Na}^+$  restante se reabsorbe en el túbulo contorneado distal inicial (también impermeable al agua) gracias al cotransportador  $\text{Cl}^-$ - $\text{Na}^+$  y el 3% en túbulo contorneado distal final y túbulos colectores. En los túbulos colectores cortical y medular el  $\text{Na}^+$  se reabsorbe gracias a canales apicales de  $\text{Na}^+$  que son activados por la aldosterona y se encargan de ajustar la reabsorción final de  $\text{Na}^+$ . La aldosterona aumenta la reabsorción de  $\text{Na}^+$  creando un gradiente eléctrico negativo que favorece secundariamente la eliminación de  $\text{K}^+$  y de  $\text{H}^+$ .

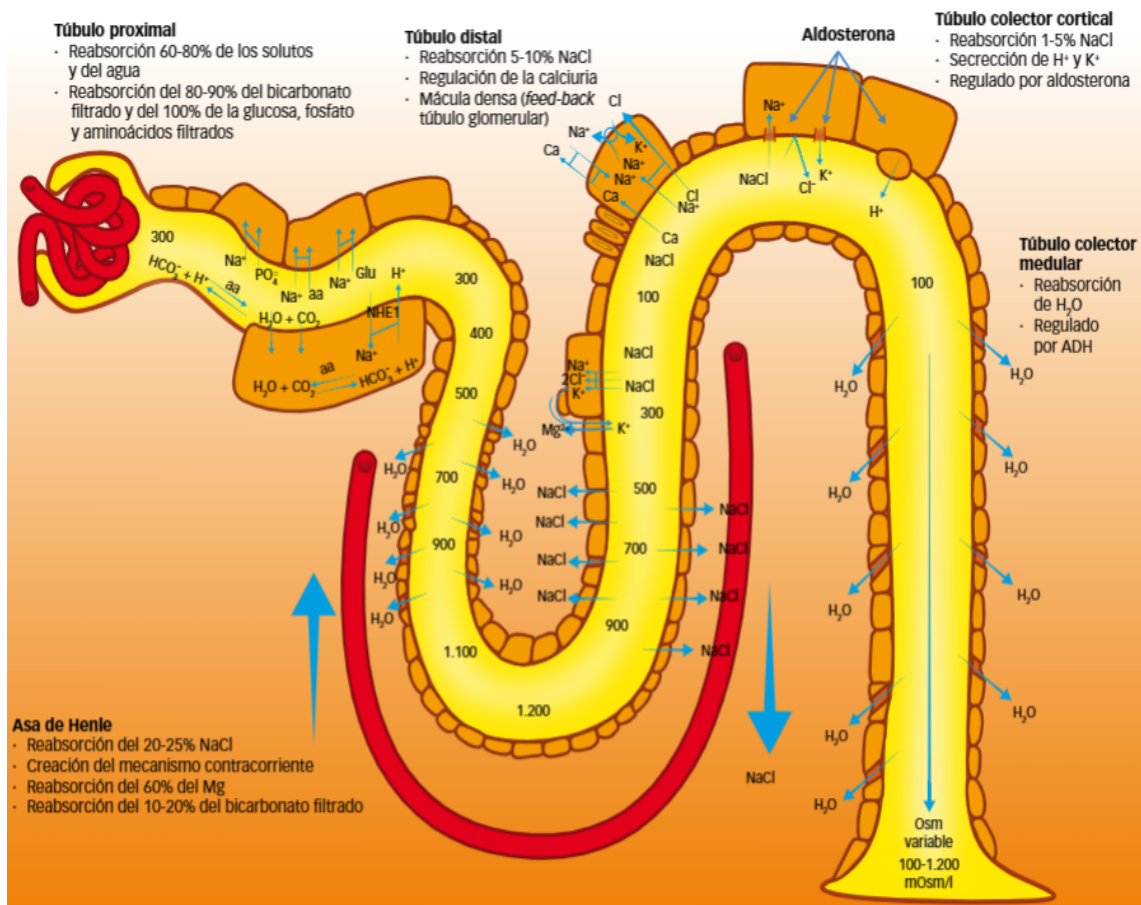


Figura 1: Principales transportadores y funciones de cada segmento del túbulo renal<sup>1</sup>.

Un concepto útil para entender la regulación del balance de  $\text{Na}^+$ , especialmente en situaciones patológicas como la insuficiencia cardíaca (IC), es el del volumen de sangre arterial efectivo (VSAE). El VSAE es la porción del volumen de LEC contenido en las arterias que perfunde los tejidos de forma eficaz. En general, aumentos en el VSAE conducen a cambios en el volumen de LEC en la misma dirección. Sin embargo, hay excepciones, como aquellas situaciones fisiopatológicas que conducen a la aparición de edemas, en las que el aumento del LEC se asocia con un descenso del VSAE. Esto ocurre por filtración excesiva de líquido de los capilares al espacio intersticial o por una inadecuación entre el contenido y el continente por vasodilatación excesiva.

Los mecanismos renales fundamentales que regulan la excreción de  $\text{Na}^+$  son: sistema nervioso simpático (SNS), el péptido natriurético auricular (PNA), las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares y el SRAA<sup>2</sup>.

La activación simpática se lleva a cabo mediante el mecanismo barorreceptor como respuesta a un descenso de la presión arterial, y provoca la vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes. Así aumenta la resistencia vascular renal y disminuye el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular<sup>3</sup>. Los nervios simpáticos renales intervienen, a su vez, en el procesamiento tubular de  $\text{Na}^+$ , aumentando la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y agua en el túbulo proximal.

En cuanto a las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares, los aumentos de volumen del LEC disminuyen la presión oncótica capilar e inhiben la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el túbulo proximal, mientras que su disminución conlleva el efecto contrario.

El SRAA se activa en respuesta a un descenso de la presión arterial (que implica un descenso de la presión de perfusión renal). La angiotensina II estimula la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el túbulo proximal (intercambio  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ) y la aldosterona estimula la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el túbulo distal final y el túbulo colector.

El PNA es secretado en las aurículas cardíacas como respuesta a un aumento del volumen de LEC y provoca vasodilatación de las arteriolas aferentes renales, vasoconstricción de las arteriolas eferentes, aumento del FG y descenso de la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el túbulo distal final y los túbulos colectores<sup>4</sup>. Otros péptidos de la familia del PNA, como la urodilatina (secretada por el riñón) y el Péptido Natriurético Cerebral (BNP), muy relevante en la IC, tienen efectos similares sobre la  $\text{Na}^+$  y tasa de FG<sup>2</sup>.

La reabsorción de  $\text{Na}^+$  en los túbulos colectores medulares internos depende principalmente del canal de  $\text{Na}^+$  apical sensible a amilorida y de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ . El canal de  $\text{Na}^+$  apical sensible a amilorida permite la entrada pasiva de  $\text{Na}^+$  desde el lumen tubular renal, mientras que la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  ayuda al cotransportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  a bombear activamente el  $\text{Na}^+$  desde la célula epitelial al espacio peritubular y, finalmente, al torrente sanguíneo. El PNA inhibe el canal apical de  $\text{Na}^+$  y la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  basolateral<sup>5</sup>, lo que provoca una disminución de la reabsorción de  $\text{Na}^+$  por los túbulos colectores medulares y un aumento de la excreción de  $\text{Na}^+$  por la orina. Por lo tanto, los péptidos natriuréticos (PN) producen vasodilatación y estimulan la natriuresis y la diuresis<sup>5</sup>. Los PN constituyen un mecanismo de compensación neurohormonal que se opone en función al resto de mecanismos compensadores que retienen  $\text{Na}^+$ . Es el único que no resulta dañino a largo plazo y que se opone al círculo vicioso de retroalimentación positiva que hace que el riñón retenga cada vez más agua y sodio, resultando fatal en la IC.

Cabe mencionar dos mecanismos compensadores adicionales que, pese a no afectar directamente a la excreción renal de sodio, son relevantes en la fisiopatología de la IC. Estos son la hormona antidiurética (ADH) y la endotelina<sup>2</sup>.

El efecto fundamental de la ADH, como su nombre indica, es retener agua disminuyendo el volumen de diuresis. La ADH, hormona sintetizada en el hipotálamo, actúa a nivel del túbulo colector medular, regulando la permeabilidad al agua de este segmento de la nefrona. La ADH se une a los receptores V2, que estimulan la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la fosforilación de los canales de agua Acuaporina 2, que se insertan en la membrana apical del túbulo colector medular<sup>6,7</sup>. Como el intersticio en la médula renal es hipertónico (gracias a la acción del mecanismo contracorriente en el segmento ascendente del Asa de Henle<sup>8</sup>), la apertura de los canales de agua provoca la inmediata reabsorción del agua, que pasa al torrente circulatorio. Por tanto, la acción de la ADH va a determinar tanto el volumen de diuresis como la concentración final de la orina.

El sistema de la endotelina produce, entre sus diversos efectos, una marcada vasoconstricción (además de una acción proinflamatoria y profibrótica). Sobre el riñón, el sistema endotelina produce una disminución en el flujo sanguíneo renal mediante el incremento en la resistencia vascular renal y, como consecuencia, disminuye el FG, la

diuresis y la natriuresis<sup>9</sup>. Están apareciendo nuevos datos que sugieren un papel sinérgico de los antagonistas de los receptores de la ET con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la ralentización de la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC)<sup>9</sup>. A pesar de que su papel en la fisiopatología de la IC no queda del todo claro, se ha visto en diversos estudios que las concentraciones de endotelina se incrementan en la IC, sugiriendo un posible papel en la etiopatogenia de la enfermedad.

Los mecanismos mencionados de compensación neurohormonal se activan ante una disminución del aporte sanguíneo a los tejidos, como ocurre en la IC por disminución del gasto cardíaco y del flujo arterial. El bajo flujo arterial combinado con la vasoconstricción periférica y renal provocan la activación del SNS y el SRAA, produciendo un aumento de la secreción de angiotensina II (que también estimula el centro de la sed) y aldosterona. La activación de estos mecanismos, junto con la respuesta al flujo arterial insuficiente, produce un aumento de la liberación de ADH, reteniendo agua. Así, las concentraciones plasmáticas de ADH en la IC permanecen elevadas o, al menos, inapropiadamente suprimidas, a pesar de que la osmolaridad plasmática disminuye<sup>10</sup>. A largo plazo, estos mecanismos de compensación se retroalimentan positivamente resultando dañinos para el organismo y potenciando el avance y empeoramiento progresivo de la IC. Por este motivo, los mecanismos neurohormonales suponen la diana terapéutica de los fármacos utilizados como tratamiento en la IC.

## **1.2) El papel de la congestión en la insuficiencia cardíaca**

La IC constituye un estado ávido de sodio, lo que significa que la activación neurohormonal y la adaptación renal se activan para retener mayor cantidad de sodio y agua, de forma que hay una incapacidad de los riñones para provocar una natriuresis suficiente en respuesta a la carga de sodio<sup>11</sup>. Debido a dicha avidez de Na<sup>+</sup>, en la IC la cantidad de sodio filtrado (y el FG) aumenta adecuadamente tras la carga de sodio, pero la excreción fraccional de sodio disminuye y las concentraciones de sodio en orina son más bajas que en personas sin IC<sup>11</sup>. Esto acaba provocando congestión, que contribuye de forma importante a los ingresos hospitalarios y a la mortalidad en la IC.

Por lo tanto, desde una perspectiva fisiopatológica se podría argumentar que el objetivo principal de la descongestión es producir un balance negativo de  $\text{Na}^+$ , y no de agua (o volumen). Aunque una mayor natriuresis y un balance neto negativo de  $\text{Na}^+$  se han asociado a mejores resultados clínicos, persiste en duda si una mayor natriuresis se asocia a mejores resultados en términos de mortalidad<sup>12</sup>.

Se cree que la activación del SRAA es la principal causa de los episodios de ICA, sin embargo, no se conoce bien su prevalencia ni su relevancia clínica en la actualidad. En un estudio que se centró en el patrón de activación del SRAA al ingreso y al alta en una cohorte de pacientes con ICA se estableció que la hiperactividad del SRAA no es esencial para el desarrollo de ICA, ya que en el 60% de los pacientes no estaba presente en el momento del ingreso<sup>13</sup>. Sin embargo, si demostraron que la activación del SRAA es un marcador de fases más avanzadas de la IC, relacionado con una natriuresis más baja y con resultados clínicos adversos.

Los pacientes con IC congestiva son especialmente vulnerables de padecer daño renal agudo (DRA), lo que dificulta en gran medida el tratamiento. El DRA se caracteriza por un rápido aumento de la creatinina sérica (x1,5 del valor previo o 0,3 mg/dl), una disminución de la diuresis (menor de 400 ml/24h), o ambos simultáneamente, acompañado de complicaciones importantes como sobrecarga de volumen, trastornos electrolíticos, complicaciones urémicas y toxicidad farmacológica. Incluso las formas leves de DRA se asocian a un mal pronóstico. Aunque el DRA se puede presentar asociado a muchas enfermedades, en la mayoría de los casos puede atribuirse a causas simples y comunes con la IC, como un VSAE insuficiente y la hipotensión. En este escenario es importante diferenciar una situación de hipoperfusión renal por congestión, frente a hipoperfusión por hipovolemia o bajo gasto cardiaco, ya que el tratamiento difiere. En el caso de la renosarca el tratamiento se basa en el uso de diuréticos para eliminar el exceso de líquido, mientras que en el caso de la hipoperfusión por hipovolemia se basa en la administración de fluidos para restituir el volumen perdido.

El síndrome cardiorrenal (SCR) se define como "un trastorno del corazón y el riñón por el que la disfunción aguda o crónica de un órgano puede inducir la disfunción aguda o crónica del otro". La interacción entre el corazón y el riñón se realiza a través de varias vías bidireccionales: alteraciones hemodinámicas, hiperactivación del SRAA, disfunción del SNS, inflamación, estrés oxidativo. Además, debido a factores de riesgo compartidos

o mecanismos fisiopatológicos similares, las enfermedades de ambos tienden a agregarse en la misma persona. Esto da lugar a patrones de multimorbilidad caracterizados por trastornos crónicos que tienden a agruparse. Las personas con multimorbilidad corren un mayor riesgo de eventos adversos, más allá de lo que cabría esperar del efecto sumado de las afecciones individuales<sup>14</sup>.

En la IC congestiva con ERC, las elevaciones crónicas de la presión hidrostática glomerular provocan una pérdida acelerada de nefronas funcionantes. Una vez que se ha perdido una masa crítica de aproximadamente medio millón de nefronas en un riñón, la TFG global disminuye más rápidamente<sup>11</sup>. En la IC, la TFG de cada nefrona individual aumenta para compensar la pérdida de nefronas y preservar la TFG global. Esto impone una tensión aumentada sobre los podocitos de la membrana basal glomerular, que se dañan, resultando crítico para la supervivencia de las nefronas.

La disfunción orgánica en el seno de la IC se debe, en parte, a la transmisión retrógrada del aumento de presión (congestión) en la aurícula derecha. La congestión es un término que describe fundamentalmente dos procesos diferentes: congestión hemodinámica (presiones y volúmenes venosos sistémicos y pulmonares elevados) y congestión tisular (acumulación de agua en exceso en los tejidos, o edema). Además de la disfunción cardíaca, la congestión hemodinámica viene determinada en gran medida por la expansión del volumen intravascular y el tono vascular.

A medida que se acumula el exceso de líquido, este suele distribuirse equitativamente entre los distintos compartimentos del organismo. El 70% del volumen plasmático total está contenido en la circulación venosa. La considerable capacitancia y distensibilidad de las venas sistémicas permite la acomodación de grandes cantidades de volumen sin provocar un aumento significativo de la presión venosa. Sin embargo, una vez alcanzado el límite de capacidad de este espacio, el líquido adicional comienza a acumularse en el espacio intersticial en forma de edema. Para comprender mejor la fisiología, se ha propuesto la división del volumen intravascular en dos compartimentos funcionales: volumen sanguíneo a tensión (*stressed blood volume*) y volumen sanguíneo en reposo (*unstressed blood volume*) (ver Figura 2)<sup>15</sup>.

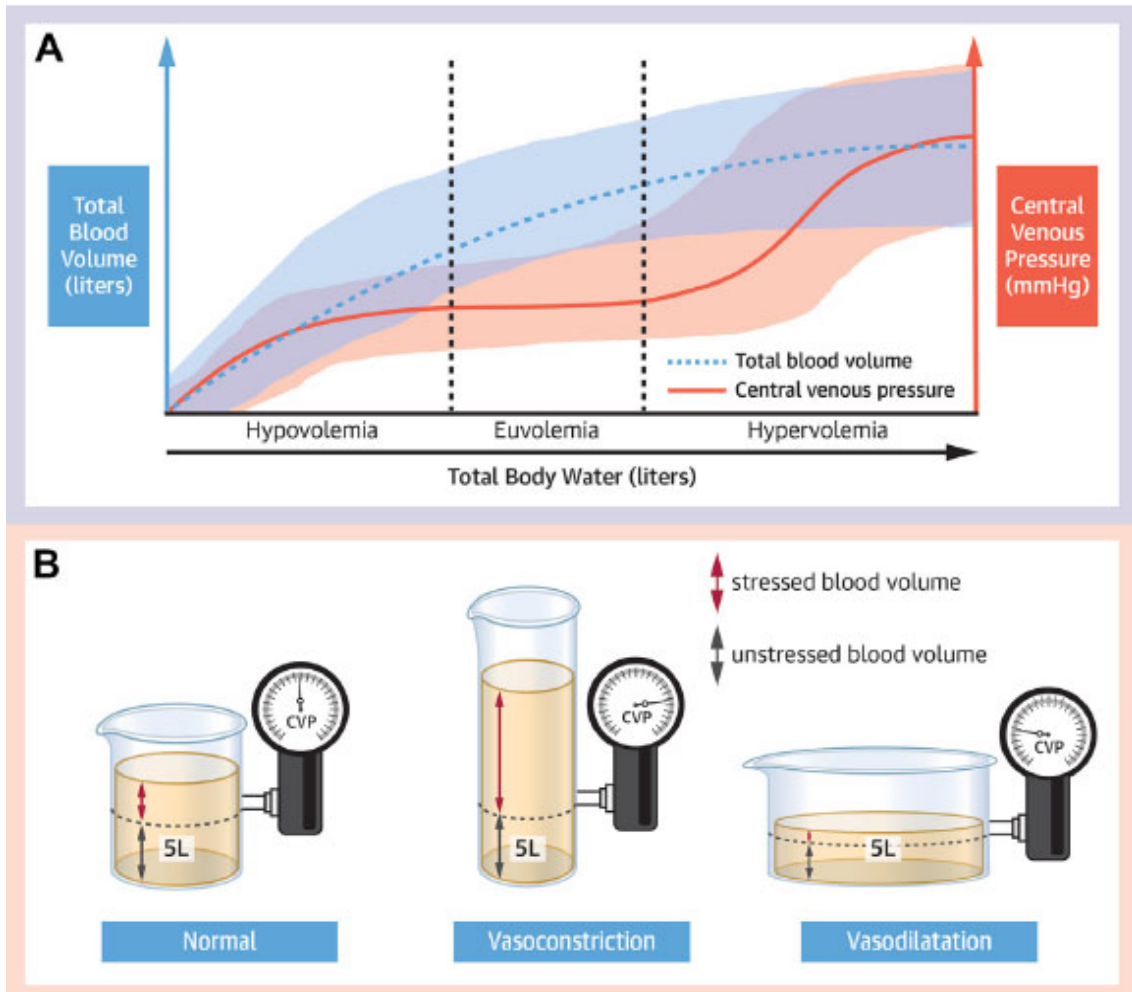


Figura 2: (A) Representación gráfica de la relación entre los cambios de la volemia y la PVC que muestra la discordancia presión-volumen. (B) Representación de los vasos sanguíneos para ayudar a conceptualizar cómo la vasodilatación y la vasoconstricción pueden cambiar sustancialmente la presión a pesar de un volumen sanguíneo total constante<sup>15</sup>.

El volumen sanguíneo en reposo se define como el volumen necesario para llenar el espacio vascular sin provocar un aumento de la presión; mientras que el volumen sanguíneo a tensión se define como cualquier volumen adicional que aumente la tensión de la pared y, por tanto, la presión vascular. Por esta razón, los vasos venosos de capacitancia funcionan como un reservorio de volumen sanguíneo y son altamente vasoactivos, gracias a la inervación por fibras simpáticas. En situaciones de mayor demanda de volemia, se recluta sangre hacia la circulación central mediante la vasoconstricción de estos vasos.

Aunque la acumulación de volumen es el precursor fundamental de la elevación de la presión intravascular, la presión no refleja necesariamente el volumen corporal total. Tanto la presión venosa central (PVC) como la presión capilar pulmonar (PCP) están determinadas por múltiples factores: volumen intravascular, distensibilidad, relajación y tono de los reservorios venosos, dilatación/constricción del lecho vascular, interacción ventricular, restricción pericárdica y, sobre todo, función sistólica y diastólica del corazón. Estas fuerzas pueden variar entre diferentes pacientes. De esta forma, dos pacientes con mismo volumen intravascular pueden tener PVC dramáticamente diferentes si la relación de fuerzas precedentes difiere; del mismo modo, pacientes con la misma PVC pueden tener volúmenes plasmáticos muy diferentes<sup>15</sup>.

Los pacientes con IC operan frecuentemente en la parte plana de la curva de Frank-Starling, en la que la reducción leve del volumen de llenado no compromete el volumen sistólico y no se corresponde con cambios en el volumen intravascular y viceversa<sup>15</sup>. A menudo es difícil detectar el punto de inflexión en la curva en el que la perfusión periférica puede verse limitada por la disminución de llenado cardiaco. Los pacientes con IC con fracción de eyección preservada (ICFEp) son más vulnerables a una venodilatación excesiva, que puede causar hipotensión o lesión renal aguda por hipoperfusión. De ahí la importancia de considerar tanto el volumen intravascular como el tono de la pared vascular como determinantes independientes de la congestión hemodinámica, lo que tiene importancia tanto para la comprensión de la fisiopatología como para su tratamiento. El problema es la dificultad en su medición directa.

En los últimos años se ha desarrollado el concepto de congestión residual. Un grupo de investigadores estudiaron el curso clínico, los factores predictivos y el valor pronóstico de la congestión en una cohorte de pacientes ingresados por ICA y se dieron cuenta de que la mayoría de los pacientes siguen presentando signos de congestión siete días después de la hospitalización<sup>16</sup>. La congestión residual se define como la persistencia, incluso asintomática, de congestión tras un tratamiento intensivo aparentemente adecuado y eficaz<sup>17</sup>. Se ha asociado a un mal pronóstico, con mayores tasas de rehospitalización y muerte<sup>16</sup>. Es decir, el aspecto importante no es el grado de congestión al ingreso, sino la congestión que persiste tras el tratamiento diurético.

### 1.3) Papel de la natriuresis en la insuficiencia cardiaca

En algunos estudios recientes se ha demostrado que la natriuresis en respuesta al tratamiento diurético en la ICA o crónica descompensada medida precozmente en pacientes hospitalizados tiene un valor predictivo en cuanto a mortalidad a corto plazo y al riesgo de rehospitalización por IC tras el alta<sup>18-21</sup>. Por este motivo, las nuevas guías han recomendado su uso para el ajuste del tratamiento diurético en las fases iniciales de la descompensación.

La ICA consiste en la aparición rápida, más o menos gradual, de síntomas y/o signos de IC graves que requieren una intervención médica urgente. Un hallazgo típico es la congestión, contexto en el que la retención de sodio  $\text{Na}^+$  y agua en el EEC conlleva la presentación de signos y síntomas debidos a la acumulación de líquido (edemas, aumento de peso...). Tradicionalmente, se han utilizado unos parámetros concretos para estimar la progresión y eficacia de las medidas de descongestión durante los episodios de descompensación, entre los que se incluyen el volumen urinario (diuresis en un periodo determinado de tiempo), la pérdida de peso, los hallazgos del examen clínico (síntomas y/o signos), las concentraciones sanguíneas de BNP, antígeno carbohidrato 125 (CA125) y la función renal (creatinina, urea y cistatina C<sup>22</sup>).

Con frecuencia, estos parámetros son imprecisos o no se registran y requieren un retraso de varias horas tras la administración del diurético antes de que estén disponibles. Además, los marcadores convencionales de función renal, como la TFG o el fragmento aminoterminal del BNP (NT-proBNP) no tienen una buena correlación con otros parámetros de descongestión.

En un estudio de 2014 se estableció que, más que la dosis absoluta de diurético o la diuresis en sí, la respuesta a diurético debería medirse en función del volumen urinario por miligramo de diurético administrado<sup>19</sup>. A este concepto se le denominó eficiencia diurética: el volumen neto de diuresis por cada 40 miligramos de furosemida (o equivalente). Esta medida captaría información pronóstica distinta de la proporcionada por la diuresis bruta o la dosis de diuréticos administrada. De esta forma, una eficiencia diurética baja durante el tratamiento descongestivo presagia peores resultados a corto y largo plazo<sup>19</sup>.

Posteriormente se estudió el valor predictivo de la natriuresis como posible marcador precoz de descongestión y respuesta al tratamiento diurético. Se vio que, en los pacientes tratados por ICA, una respuesta natriurética insuficiente puede predecirse poco después de la administración de diuréticos con una precisión excelente utilizando una muestra de orina puntual (aleatoria)<sup>18</sup>. En este estudio, las concentraciones  $UNa^+$  y  $UCl^-$  a las dos horas de administrar altas dosis de diuréticos de asa (cantidad media de 118 mg) fueron significativamente mayores que su valor basal previo al tratamiento. Se pudo comprobar que la  $UNa^+$  al cabo de 1-2 h se correlaciona de modo muy estrecho con la concentración total de  $Na^+$  medido en una muestra de orina recogida durante las 6 h posteriores a la administración del diurético. Esto permite una evaluación más rápida y precoz de la respuesta diurética y un tratamiento más individualizado. Además, a partir de datos recogidos en el ensayo ROSE-AHF (*Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure*), se vio que la excreción de sodio estaba estrechamente relacionada con la mortalidad a los 6 meses<sup>20</sup>, mientras que los parámetros tradicionales basados en el volumen de diuresis no lo estaban o eran menos precisos. Una excreción deficiente de  $Na^+$ , incluso en el contexto de un balance líquido negativo, augura un peor pronóstico<sup>23</sup>.

En 2019 se estudió la asociación de las mediciones seriadas de la  $UNa^+$  puntual durante las primeras 48 h de tratamiento de la ICA con los índices de descongestión, la función renal y el pronóstico<sup>24</sup>. Se estableció que la  $UNa^+$  baja, por debajo de 50-70 mmol/l, y su falta de aumento en respuesta a los diuréticos intravenosos se asocian a una respuesta diurética deficiente, a marcadores de lesión tubular y a un riesgo elevado de mortalidad a 1 año. Posteriormente se comprobó de nuevo el valor predictivo de la  $UNa^+$ , demostrándose que la  $UNa^+$  a las 2h del inicio del tratamiento con diuréticos de asa se ha asociado de forma independiente con el pronóstico de estos pacientes<sup>21</sup>. En otro estudio que trabajó con una muestra poblacional de pacientes con ICA demostraron que la  $UNa^+$  baja durante las primeras 6 h tras el inicio del tratamiento con diuréticos de asa se asocia con una menor diuresis en el primer día y, de forma independiente, con la mortalidad por cualquier causa<sup>25</sup>. También se ha demostrado recientemente que la evaluación precoz de la natriuresis en la primera hora tras la administración de diuréticos predice el riesgo de empeoramiento durante el ingreso<sup>26</sup> y que el descenso sostenido de  $UNa^+$  en pacientes con IC crónica ambulatoria sirve como un buen predictor de una próxima descompensación aguda<sup>27</sup>.

En el estudio ENACT-HF<sup>28</sup> (Efficacy of a Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure) un protocolo de tratamiento diurético estandarizado guiado por natriuresis en la ICA fue factible, seguro y dio lugar a una mayor natriuresis y diuresis, así como a una menor duración de la estancia hospitalaria. Los autores de otro estudio<sup>29</sup> desarrollaron una ecuación de predicción de la respuesta natriurética, utilizando una muestra de orina recogida 2 h después de la administración de un diurético de asa y viendo su correlación con la natriuresis real de la orina recogida durante las 6 h posteriores a esa primera dosis diurética. El propósito de este estudio fue validar la natriuresis como método de ajuste del tratamiento diurético. Los resultados apoyaron que la respuesta natriurética puede predecirse con rapidez y exactitud, y esta información puede utilizarse para guiar el tratamiento diurético durante la fase aguda de una descompensación. Sin embargo, es importante destacar que se ha visto que la  $UNa^+$  evaluada en la fase inicial de la hospitalización tiene un significado pronóstico diferente que la evaluada en el momento del alta<sup>23</sup>. Por tanto, la  $UNa^+$  debe interpretarse siempre junto con el contexto clínico.

Por todos estos motivos, recientemente se ha incorporado la  $UNa^+$  como un biomarcador predictivo de la respuesta diurética en el contexto de ICA, pudiendo, incluso, guiar la dosificación de estos fármacos durante la descompensación. La respuesta diurética está definida como el volumen neto de diuresis en litros (o la pérdida de peso en kg) por cada 40 mg de furosemida, y sería un indicador de la facilidad de los riñones para excretar el exceso de  $Na^+$  y agua en respuesta al tratamiento con diurético de asa. Las últimas guías<sup>30,31</sup> recomiendan ajustar la dosis de diuréticos de asa intravenosos en función de la  $UNa^+$  de una muestra espontánea para lograr una descongestión satisfactoria. Cabe destacar que un estudio reciente<sup>32</sup> defiende, además de la utilidad de  $UNa^+$ , una relación de la congestión con la concentración de cloruro urinario puntual ( $UCl^-$ ), siendo la concentración de  $Cl^-$  en suero y orina un buen marcador de la activación neurohumoral y la actividad del SRAA en la IC descompensada, aunque su relación no está tan bien documentada como la de la natriuresis.

La respuesta renal al tratamiento diurético tiene gran relevancia para el ajuste terapéutico y el pronóstico. Los diuréticos se utilizan para mejorar los síntomas de sobrecarga de líquidos y, además, algunos expertos defienden que su uso precoz se asocia a una menor mortalidad intrahospitalaria<sup>33</sup>. Los diuréticos de asa basan su efecto diurético en el aumento de la excreción renal de  $Na^+$  y  $Cl^-$ , mediante la inhibición del simportador  $Na^+-K^+-2Cl^-$  en la parte ascendente del asa de Henle. Los diuréticos de asa constituyen la base

del tratamiento de la descompensación en la IC, razón por la cual el problema de la resistencia diurética está cobrando cada vez más importancia. La resistencia diurética consiste en la imposibilidad de aumentar la excreción renal de agua y  $\text{Na}^+$  en cantidad suficiente para aliviar la sobrecarga de volumen a pesar de administrarse dosis crecientes de diurético de asa. Es un fenómeno frecuente en pacientes con IC crónica avanzada debido al consumo crónico de estos fármacos y está asociado a peor pronóstico<sup>34</sup>. La detección de la congestión residual en pacientes con ICA, secundaria en buena parte a la resistencia diurética, está cobrando mayor importancia y supone un reto en la práctica clínica. En este contexto, la natriuresis inducida puede ayudar a su detección precoz para guiar el tratamiento diurético de forma más eficaz y segura.

En el estudio PUSH-AHF (*Pragmatic Urinary Sodium-based treatment algoritHm in Acute Heart Failure*)<sup>12</sup> el tratamiento diurético guiado por natriuresis en pacientes con ICA mejoró significativamente la natriuresis y la diuresis hasta 48 horas, aunque sin resultados en la mortalidad global ni la hospitalización por IC a los 180 días. En comparación con otros estudios, como ADVOR (*Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload*)<sup>35</sup>, del que se hablará más adelante, y ENACT (*Efficacy of a Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure*)<sup>28</sup>, durante el ensayo PUSH-AHF se administraron dosis más altas de diuréticos de asa, lo que no dio lugar a más efectos adversos como alteraciones electrolíticas o disfunción renal. En comparación con otros estudios en los que sistemáticamente se administraron diuréticos de asa a altas dosis a todos los pacientes, el estudio PUSH-AHF sugiere que el enfoque de tratamiento individualizado identifica a los pacientes que requieren tratamiento descongestivo adicional y lo hace de modo seguro, sin el inconveniente del deterioro de la función renal.

En conclusión, las concentraciones urinarias de  $\text{Na}^+$  son un reflejo del grado de retención de  $\text{Na}^+$  en la IC y, tras la administración de diuréticos, se correlacionan con el pronóstico a corto y largo plazo. Las mediciones de  $\text{UNa}^+$  prometen ser un nuevo parámetro diagnóstico y terapéutico en pacientes con IC, sobre todo en la descompensación aguda, pero también en la IC crónica, en la que se puede utilizar para predecir y prevenir episodios de descompensación<sup>36</sup>.

#### 1.4) Tratamiento de la congestión

La historia natural de la IC se caracteriza por episodios de descompensación aguda con un aumento de los signos y síntomas de congestión, que es la principal razón por la que los pacientes buscan atención médica urgente<sup>37</sup>. Los tratamientos de enfermedades cardíacas han mejorado significativamente en los últimos años. Sin embargo, la IC sigue suponiendo un reto en la práctica clínica, ya que, aunque se ha conseguido una prolongación de la supervivencia, su incidencia continúa en aumento<sup>38</sup>.

Las directrices clínicas subrayan la importancia del reconocimiento precoz de la IC en el contexto agudo para facilitar la realización oportuna de pruebas diagnósticas y el tratamiento adecuado, mejorando el pronóstico. Sin embargo, el diagnóstico suele ser difícil, ya que no existe una prueba diagnóstica de referencia y las características clínicas que presenta pueden ser inespecíficas, sobre todo en los ancianos, donde pueden ser atípicas o estar enmascaradas por comorbilidad<sup>39</sup>.

De acuerdo con las *ESC Guidelines 2021*<sup>30</sup>, el objetivo principal en el tratamiento de la ICA es alcanzar una adecuada descongestión (recomendación clase I), que se relaciona con una mayor supervivencia y reducción de rehospitalizaciones. Dado el papel fundamental de la congestión en la IC descompensada, los diuréticos suponen la piedra angular del tratamiento.

Las guías recomiendan el uso de diuréticos para tratar la congestión por IC e indican que las dosis altas de diuréticos alivian más rápidamente los síntomas, pero no modifican el pronóstico y, además, producen mayor activación neurohumoral y disfunción renal. Por esta razón, recomiendan comenzar con una dosis baja de diuréticos de asa e ir aumentándola gradualmente. Para controlar la descongestión indican medir la respuesta diurética precozmente y, tras la resolución de la descongestión, recomiendan reducir progresivamente la dosis de diurético y, finalmente, hacer la transición a vía oral<sup>31</sup>. Las figuras 3 y 4, a continuación, representan los protocolos terapéuticos recomendados por las guías ESC 2021.

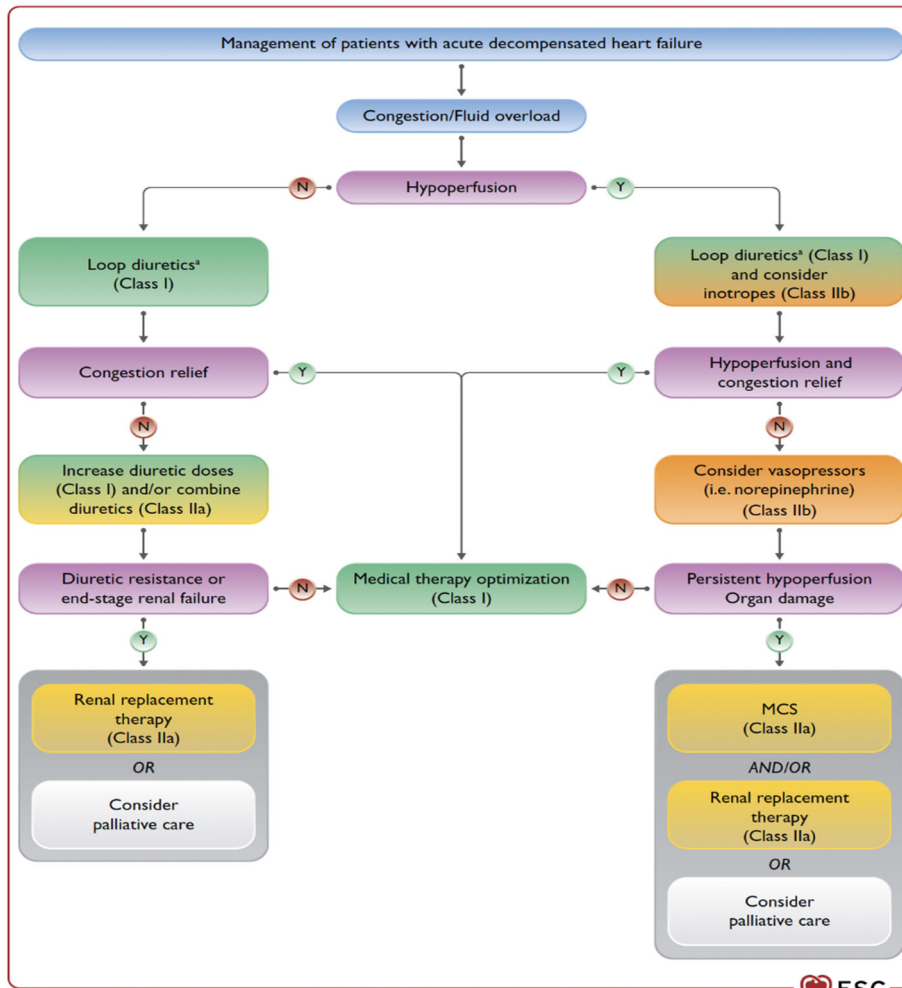


Figura 3: Guía terapéutica ESC 2021 de pacientes con ICA<sup>30</sup>.

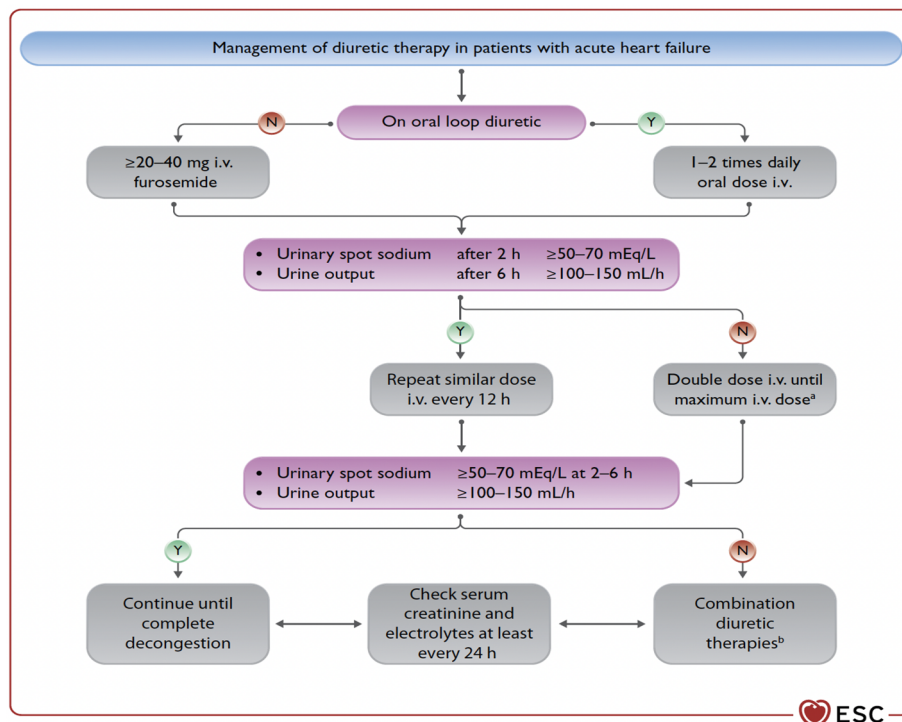


Figura 4: Ajuste terapéutico con diuréticos de asa en pacientes con ICA. Guías ESC 2021<sup>30</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, la avidéz renal intrínseca de sodio es una característica distintiva de la ICA (estado ávido de sodio) y puede medirse mediante la  $UNa^+$ . En un estudio<sup>40</sup> se evaluó el papel de la avidéz de sodio mediante una muestra aleatoria de  $UNa^+$  y su asociación con la respuesta descongestiva. Este estudio estableció que una muestra aleatoria de  $UNa^+$ , obtenida fuera de la acción del tratamiento diurético, permite transmitir información sobre el estado de la avidéz renal intrínseca de sodio y tiene una fuerte correlación con la concentración de  $UNa^+$  tras la administración de diurético, asociándose con la eficacia descongestiva y la respuesta diurética durante el ingreso por ICA.

La mayor utilidad de este enfoque, en comparación con la respuesta natriurética medida a través de la concentración urinaria de sodio en una muestra de orina entre 1 y 2 horas después de la administración de un diurético de asa, radicaría en la sencillez de tomar una muestra aleatoria de  $UNa^+$  en el momento en que el paciente se presenta por primera vez con congestión y no es necesario cronometrarla en las primeras horas tras la administración del diurético. Un valor bajo de la  $UNa^+$  en una muestra aleatoria implica una pobre respuesta diurética y, por tanto, se relaciona intrínsecamente con un estado de avidéz de sodio aumentado<sup>41</sup>. Identificar a aquellos pacientes con un elevado estado de avidéz de sodio (en este estudio determinado como un rango de  $UNa^+$  entre 19-40 mmol/L) permitiría optimizar el tratamiento de estos pacientes desde el primer momento, y ajustar las dosis de diurético de asa.

Es importante destacar que los pacientes con la menor avidéz intrínseca de sodio renal y la mejor respuesta descongestiva presentaron el mayor aumento de creatinina y la cistatina C después de 72 h. Aunque históricamente se ha considerado que cualquier aumento de la creatinina durante la descongestión se asociaba a un peor pronóstico, ahora está claro que un aumento modesto de la creatinina o la cistatina C con una descongestión satisfactoria se asocia, en realidad, a mejor pronóstico, ya que refleja una verdadera abolición de la sobrecarga de volumen extracelular<sup>42,43</sup>. La observación de que los pacientes con menor avidéz renal intrínseca de sodio presentaron mayor pérdida de peso y mejoría del NT-proBNP, resolución del edema y menor duración de la estancia hospitalaria, apunta en la dirección de que este aumento de la creatinina o cistatina C se relaciona con una descongestión completa<sup>41</sup>.

De acuerdo al estudio DOSE-AHF (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure*)<sup>44</sup>, solo en el 15% de los pacientes con ICA se consigue una descongestión completa tras 72 horas de tratamiento. El principal factor que dificulta la descongestión en estos pacientes es la resistencia a los diuréticos<sup>41</sup>. La resistencia a los diuréticos es frecuente en pacientes con IC crónica avanzada y se debe principalmente a la baja presión arterial, a la disminución del gasto cardíaco y la TFG y al aumento de la reabsorción tubular de sodio<sup>45</sup>. Para hacer más eficaz el tratamiento en los pacientes con resistencia diurética se pueden utilizar fármacos en combinación con los diuréticos de asa, como los diuréticos tiazídicos, los antagonistas de la aldosterona y los fármacos iSGLT2 como la empagliflozina y la dapagliflocina. Estos fármacos pueden aumentar la respuesta diurética/natriurética administrados junto a los diuréticos de asa.

Destaca el ensayo ADVOR<sup>35</sup>, que demostró que, en 519 pacientes con ICA, la adición de acetazolamida (inhibidor de la enzima anhidrasa carbónica) aumentó en un 47% la probabilidad de descongestión satisfactoria a los tres días tras la aleatorización y mejoró la diuresis y la natriuresis. Además, se relacionó con una estancia hospitalaria de menor duración y con menor probabilidad de presentar signos de congestión residual al alta<sup>46</sup>. La acetazolamida actúa inhibiendo la anhidrasa carbónica, bloqueando así la reabsorción de sodio y bicarbonato en el túbulo renal proximal y aumentando la natriuresis y la diuresis. La adición de acetazolamida a los diuréticos de asa no se relacionó en este estudio con un aumento de eventos adversos como hipopotasemia, hipotensión o daño renal. Esto respalda el uso de la acetazolamida como una herramienta más, en adición a los diuréticos de asa, más que como un cambio de paradigma en el tratamiento de la ICAD<sup>47</sup>.

Independientemente del tratamiento asignado, si la respuesta natriurética es peor desde el inicio del tratamiento, el pronóstico es significativamente peor. Según la puntuación ADVOR de congestión (de 0-10, basada en la presencia de edema/ascitis/derrame pleural), los pacientes que tenían una UNa<sup>+</sup> más alta (100 mmol/L) frente a otra más baja (<50 mmol/L) presentaban menos indicios de sobrecarga de volumen desde la primera mañana tras la aleatorización y alcanzaban con mayor frecuencia una descongestión satisfactoria<sup>47</sup>.

Otros fármacos utilizados en combinación con los diuréticos de asa en la IC congestiva descompensada son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2 (iSGLT2). Los iSGLT-2 inhiben los receptores SGLT-2 que se expresan predominantemente en el túbulo proximal de la nefrona, induciendo glucosuria y diuresis osmótica. Se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos<sup>48-51</sup> que los iSGLT2 reducen la hospitalización en pacientes con IC, independientemente de la FEVI, y reducen la muerte cardiovascular en pacientes con IC, con o sin DM-2 y/o ERC.

Recientemente se ha demostrado que estos fármacos también podrían ser beneficiosos en pacientes hospitalizados con ICA. En particular, el estudio EMPA-RESPONSE-AHF (*Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure*)<sup>52</sup> demostró que el iSGLT-2 empagliflozina era seguro, aumentaba el gasto urinario y reducía el empeoramiento de la IC, las rehospitalizaciones y la muerte a los 60 días, en comparación con placebo. Además, el estudio aleatorizado EMPULSE (*The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure*)<sup>53</sup> demostró que los pacientes tratados con empagliflozina obtuvieron un claro beneficio clínico en comparación con los que recibieron placebo. En otro estudio que investigó sobre los efectos de la empagliflozina se demostró una reducción significativa de los marcadores de riesgo de lesión renal aguda en orina (TIMP-2 [Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2] e IGFBP7 [Insulin-like growth factor binding protein-7]) en la ICA y una reducción de la frecuencia de aparición de eventos adversos, tanto cardíacos como renales, en pacientes con IC crónica<sup>54</sup> Por estos motivos, los iSGLT2 constituyen hoy en día una parte fundamental del tratamiento en pacientes con IC, tanto aguda como crónica.

El estudio CLOROTIC<sup>55</sup> fue el primer ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y multicéntrico en evaluar la eficacia y seguridad de la hidroclorotiazida (HCTZ) en la ICA. Los resultados de este estudio muestran que la combinación de HCTZ con diuréticos de asa intravenosos mejora la respuesta diurética, con el inconveniente de empeorar la función renal. A pesar de esto, en este ensayo no se observó un riesgo significativo de hiponatremia, hipopotasemia, hipotensión o mortalidad y no hubo pruebas a corto plazo de peores resultados clínicos a los 90 días en comparación con los pacientes que tomaron placebo. Estudios más recientes han demostrado que los regímenes combinados son más potentes que la HCTZ o la furosemida en monoterapia a la hora de aumentar las

excreciones fraccionarias de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  en pacientes con hipertensión y ERC en estadio 4 o 5 (incluso con una tasa de filtración glomerular  $<30$  ml/min).

En definitiva, para los pacientes que probablemente respondan a los diuréticos de asa (por ejemplo, los más jóvenes, los que tienen una IC menos grave o de nueva aparición) y los que tienen una función renal conservada, el tratamiento con diuréticos de asa por sí solo probablemente sea suficiente para una descongestión satisfactoria. Sin embargo, para el gran grupo de pacientes que presentan cierto grado de resistencia a los diuréticos, o para aquellos que tienen una respuesta inicial inadecuada al tratamiento, los datos sugieren una combinación de fármacos como complemento razonable en el tratamiento de ICA, ya sea el uso de acetazolamida, tiazidas o iSGLT2, para lograr una descongestión más rápida. Algunos expertos sugieren un enfoque que combine la administración de diuréticos de asa con acetazolamida inicialmente, seguida de la introducción de SGLT2i posteriormente<sup>56</sup>.

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos, la regulación de la natriuresis depende de múltiples y complejos factores, que podrían constituir nuevas dianas terapéuticas en un futuro cercano. En los últimos años han aparecido nuevos conceptos sobre la fisiopatología de la avidéz renal de  $\text{Na}^+$ , como la hipótesis del taponamiento renal, la pérdida acelerada de nefronas y el papel de la hipocloremia, el sistema nervioso simpático, la inflamación, el sistema linfático y los amortiguadores intersticiales de sodio<sup>11</sup>. En los próximos años se prevé el desarrollo de tecnologías específicas que puedan intervenir sobre estos mecanismos fisiopatológicos concretos, como la decapsulación renal, la denervación de la arteria renal, los agentes dirigidos al sistema linfático y los amortiguadores intersticiales de sodio, y las bombas hemodinámicas renales.

Por esta razón, resulta interesante analizar y exponer de forma individualizada y en detalle los diferentes factores que determinan la natriuresis, así como la utilidad que estos podrían tener en la práctica clínica en el futuro.

## 2) Hipótesis

Dada la importancia que la natriuresis juega en la detección de la resistencia diurética y el ajuste del tratamiento orientado a una descongestión eficaz y segura, comprender los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en su regulación durante los episodios de IC descompensada es de gran interés. El objetivo de este trabajo consiste en comprender estos mecanismos en profundidad y la utilidad que podrían tener en la práctica clínica en los próximos años.

## 3) Material y métodos

Para realizar este estudio se han realizado búsquedas bibliográficas en bases de datos médicas: PubMed y Science Direct. También se emplearon artículos de revistas científicas de prestigio (The New England Journal of Medicine, European Heart Journal, Journal of the American College of Cardiology, etc.) y textos de medicina, así como artículos científicos proporcionados directamente por el Tutor Académico. Se obtuvo información, a su vez, de libros de Fisiología (Physiology, Costanzo L 2014) y Nefrología (Comprehensive Clinical Nephrology fourth edition 2010). Se empleó también información de las páginas web Up To Date: <https://sso.uptodate.com/contents/search> y de *Revista Española de Cardiología* [Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica | Revista Española de Cardiología \(revspcardiol.org\)](https://www.revistascardiol.org/).

Para la búsqueda de artículos en bases de datos se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): <https://decs.bvsalud.org/es/>.

La revisión bibliográfica se ha realizado a partir de revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados relacionados con el tema de estudio. La información actualizada obtenida sobre el tema fue integrada y analizada de forma crítica y, a partir de esta, se elaboraron hipótesis especulativas sobre futuros avances en el campo de estudio.

Este estudio se trata de una revisión clínica narrativa. El artículo de revisión es considerado como un estudio pormenorizado, selectivo y crítico que integra la información esencial en una perspectiva unitaria, cuya finalidad es examinar la

bibliografía publicada, recopilar la información más relevante de un tema específico y situarla en cierta perspectiva.

Se han clasificado los artículos de revisión en dos tipos: las revisiones sistemáticas o evaluativas (deben seguir las normas PRISMA <http://prisma-statement.org/>) y las revisiones narrativas o clínicas. De acuerdo con los criterios recogidos en *Revista Clínica Española* (<https://revclinesp.es>) y las características del presente estudio, este encaja en la categoría de artículo de revisión clínica de tipo narrativo.

### **3.1) Criterios de selección:**

Se incluyeron revisiones de metaanálisis y sistemáticas, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, guías de práctica clínica y libros de medicina. Se excluyen resúmenes de conferencias, cartas, notas y comentarios. Sin restricciones de idioma. La restricción realizada por años de antigüedad se incluye en la Tabla 1. La evaluación de sesgos de publicación y conflictos de interés se llevó a cabo entre la persona responsable de la lectura de los artículos y el Tutor.

### **3.2) Estrategia de búsqueda:**

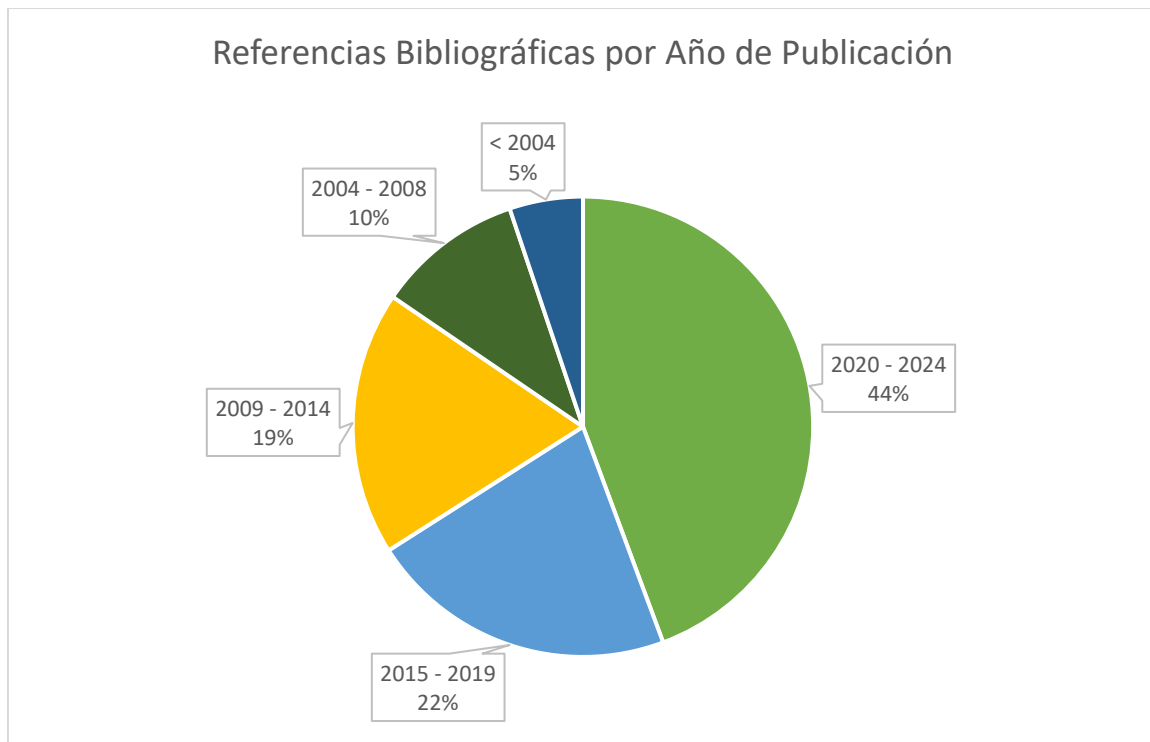
Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron los términos DeCS: Congestive Heart Failure; Heart Failure; Venous Congestion; Natriuresis; Diuretics; Thiazide; Empagliflozin; Acetazolamide. Se combinaron los términos DeCS establecidos a través de los operadores booleanos “AND” y “OR”. En la base de datos de PubMed se utilizó el tesoro Medical Subject Headings (MeSH). También se emplearon las sugerencias por similitud de temática de PubMed, que muestran artículos enfocados en el mismo tema que el artículo que se está leyendo en un determinado momento.

## **4) Resultados**

Utilizando los términos DeCS mencionados anteriormente y combinándolos con los operadores booleanos AND y OR, aparecieron un total de 1217 artículos en Pub Med y 362 en Science Direct. El Tutor Académico facilitó un total de 60 artículos científicos sobre Natriuresis en la IC, congestión e inflamación en IC, así como sobre su tratamiento. Se seleccionaron un total de 97 artículos (ver Tabla 1).

FUENTE Y BÚSQUEDA	TOTAL DE ARTÍCULOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
<p>PUB MED</p> <p>(Congestive Heart Failure AND natriuresis) OR (Heart Failure AND Venous Congestion) OR (Natriuresis AND Heart Failure)</p> <p>Con restricción temporal: artículos entre 2019 y 2024, incluidos.</p>	614	37
<p>PUB MED</p> <p>(Congestive Heart Failure AND tiazide) OR (Congestive Heart Failure AND empagliflozin) or (Congestive Heart Failure AND acetazolamide)</p> <p>Con restricción temporal: artículos entre 2022 y 2024, incluidos.</p>	603	19
<p>SCIENCE DIRECT</p> <p>(Congestive Heart Failure AND natriuresis) OR (Natriuresis AND Venous Congestion) OR (Natriuresis AND Congestive Heart Failure)</p> <p>Con restricción temporal: artículos entre 2021 y 2024, incluidos.</p>	336	11
<p>SCIENCE DIRECT</p> <p>(Congestive Heart Failure AND tiazide) OR (Congestive Heart Failure AND empagliflozin) or (Congestive Heart Failure AND acetazolamide)</p>	26	5
Artículos proporcionados por el tutor académico	60	23
Libros de medicina	2	2

Tabla 1: Proceso de búsqueda bibliográfica y artículos seleccionados.



*Figura 5: Bibliografía seleccionada agrupada según los años de publicación.*

En la figura 5 se observa una gráfica que muestra las referencias bibliográficas seleccionados por año de publicación. Se puede ver que el 44% (un total de 43 referencias) fueron publicaciones de los últimos 5 años. Se asume, por tanto, que la información del presente trabajo se encuentra actualizada a los estudios más recientes sobre el tema a tratar.

Tras la selección crítica de los artículos científicos de interés, realizada también con recomendaciones del Tutor Académico del TFG, la extracción de datos fue realizada por el alumno.

Dado que la mayor parte de las referencias bibliográficas fueron obtenidas de revistas con sistema de revisión por pares y criterios de calidad, se asume el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación.

## 5) Discusión

Se revisan, a continuación, de un modo individualizado y con mayor detalle los mecanismos que creemos tienen mayor influencia en la avidéz renal de Na<sup>+</sup> y en la respuesta natriurética a los fármacos diuréticos.

### 5.1) Reservorio esplácnico

La congestión abdominal (congestión venosa esplácnica) se manifiesta en un número considerable de pacientes con IC congestiva avanzada, pudiendo estar implicada en la aparición de presiones de llenado cardíaco elevadas y disfunción renal<sup>57</sup>. Recientes hallazgos aportan pruebas preliminares de que las alteraciones en el hígado y el bazo contribuyen a la congestión sistémica en la IC.

En el compartimento abdominal, tres arterias esplácnicas (el tronco celíaco y las arterias mesentéricas superior e inferior) irrigan todos los órganos abdominales. Las vénulas y venas postcapilares convergen todas en la vena porta hepática, que devuelve la sangre al volumen circulatorio efectivo tras su paso por el hígado. En circunstancias normales, las venas esplácnicas forman un lecho de capacitancia que contiene el 25% del volumen sanguíneo total. De hecho, hasta el 65% del volumen sanguíneo añadido a un sistema circulatorio euvolémico se amortigua en la vasculatura esplácnica sin efectos hemodinámicos sistémicos. Si el flujo arterial sistémico disminuye, la estimulación simpática mediante epinefrina y/o norepinefrina provoca vasoconstricción, reduciendo así la capacitancia esplácnica y reclutando el volumen hacia el lecho circulatorio efectivo<sup>58</sup>. Aunque esto sigue siendo especulativo, se podría argumentar que la función de capacitancia esplácnica acaba resultando maladaptativa en la IC avanzada como resultado de la congestión venosa de larga duración y/o del aumento sostenido de la activación neurohumoral<sup>59</sup>.

#### **El hígado en la insuficiencia cardíaca congestiva.**

La disfunción hepática es frecuente en la IC, está relacionada con el incremento retrógrado de presión y se caracteriza por un perfil enzimático predominantemente colestásico asociado a la gravedad de la enfermedad y al pronóstico<sup>60</sup>. Además, los datos de estudios con animales muestran que la disminución del flujo sanguíneo intrahepático

provoca la acumulación de adenosina intrahepática, lo que desencadena un reflejo hepatorenal al hacer sinapsis los nervios aferentes hepáticos con los nervios eferentes renales<sup>61</sup>. El resultado es una vasoconstricción renal que favorece la retención de Na<sup>+</sup>.

### **El bazo en la ICC.**

El bazo recibe el 5% del gasto cardiaco, lo que lo convierte en un órgano involucrado en la regulación del volumen intravascular. Se ha demostrado que, tras la expansión del volumen, el líquido se acumula en la matriz linfática dentro de los tejidos conectivos que rodean la arcada vascular esplénica<sup>62</sup>. De hecho, la IC es una de las causas más frecuentes de esplenomegalia. Además, en este contexto, se ha visto que existe un reflejo esplenorenal, similar al hepatorenal<sup>63</sup>.

### **5.2) Síndrome compartimental renal**

Algunos expertos proponen un nuevo factor en la relación entre disfunción cardiaca y renal: el "taponamiento renal" o compresión de las estructuras renales causada por efecto del aumento de PIA en un espacio limitado para la expansión. Este espacio está delimitado por la cápsula renal rígida formada por tejido colágeno denso e irregular, que encierra el tejido intersticial renal, por la capa de grasa que rodea los riñones y por el espacio peritoneal que ejerce presión sobre los riñones ubicados en el retroperitoneo<sup>64</sup>. La decapsulación renal, en modelos animales de IC e isquemia renal aguda, ha demostrado ser eficaz para aliviar las lesiones relacionadas con la presión dentro del propio riñón<sup>64</sup>, lo que respalda este concepto y lo convierte en una nueva opción terapéutica potencialmente interesante en algunos casos de IC.

Se ha visto que, no sólo la reducción de la perfusión renal sino, también, el aumento de PVC, contribuyen a la disminución de la función renal<sup>65,66</sup>. El aumento de la presión dentro del parénquima renal podría ser el resultado de un aumento de volumen en el riñón causado por el acúmulo de líquido intersticial en la IC. Sin embargo, debido a la cápsula rígida, los riñones no tienen la capacidad de expandirse (como la piel y el tejido subcutáneo), por lo que el edema intersticial provoca rápidamente un aumento de presión y las presiones se propagan hacia el interior<sup>67</sup>. A medida que la presión en el

compartimento renal aumenta, se van comprimiendo las estructuras intrarrenales como venas, glomérulos y túbulos, disminuyendo su función<sup>64</sup>.

El propio peso de la grasa en este compartimento también puede comprimir la vasculatura renal. Además, el tejido adiposo perirrenal se asocia con disfunción renal y hemodinámica anormal en pacientes con ICfEp<sup>68</sup>. En un principio se pensó que el tejido adiposo perirrenal (que rodea al riñón) sólo proporcionaba soporte mecánico al riñón. Sin embargo, los estudios han demostrado que sus funciones van más allá. El tejido adiposo perirrenal tiene una relación más estrecha con la enfermedad renal que otros depósitos de grasa visceral y es un factor de riesgo independiente de enfermedad renal crónica e, incluso, de enfermedad cardiovascular<sup>69</sup> (ver Apartado 5.6).

### 5.3) Presión intrabdominal y disfunción renal

En la IC la natriuresis ineficiente con progresiva sobrecarga de volumen puede conducir a un estado de congestión sistémica con aumento de la PIA si la función de capacitancia de la vasculatura esplácnica es insuficiente. La PIA puede medirse fácilmente mediante una sonda vesical conectada a un transductor de presión, por lo que podría utilizarse como marcador de congestión intrabdominal<sup>70</sup>. Además, el aumento de la PIA se ha relacionado con el DRA y su pronóstico<sup>71</sup>. En los pacientes críticos, la hipertensión intraabdominal (PIA mayor a 12 mm Hg) es una causa frecuente de disfunción orgánica y, en la IC avanzada, ya pequeños aumentos de la PIA, en el intervalo de 8 a 12 mm Hg, se asocian a un deterioro de la función renal<sup>70</sup>. En un estudio<sup>71</sup> se comprobó que, en los pacientes con ICA, una mayor PIA al ingreso se asocia a peor función renal basal y a peor respuesta diurética. Además, la persistencia de la PIA a las 72 h por encima de 12 mmHg se asoció a mayor duración de la estancia hospitalaria y mayor mortalidad por todas las causas a 1 año.

Se cree que las hormonas intestinales (*Gut derived hormones*) podrían influir en la homeostasis del Na<sup>+</sup>, mientras que la entrada al sistema circulatorio de toxinas intestinales producidas por microorganismos de la luz intestinal, como resultado del deterioro de la función de barrera intestinal secundaria a la congestión, podría deprimir aún más la función cardíaca y renal<sup>57</sup>. Los péptidos uroguanilina y guanilina (hormonas intestinales) refuerzan el papel del compartimento abdominal en el manejo renal del Na<sup>+</sup> y la

homeostasis de volumen. Ambos están implicados en la regulación del transporte de agua y electrolitos en el intestino y comparten propiedades natriuréticas mediadas por un mecanismo dependiente de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)<sup>72</sup>. Se ha observado que la ingesta oral de Na<sup>+</sup> provoca una natriuresis más rápida que una carga intravenosa equivalente<sup>73</sup>, lo que apoya la existencia de un papel regulador intestinal-renal.

#### 5.4) Reservorio intersticial de sodio

Debido a la regulación neurohumoral y al aumento de la producción de ADH en la IC, los riñones producen acumulación de Na<sup>+</sup>, con la consecuente retención de volumen intersticial e intravascular y, finalmente, edema y aumento de las presiones de llenado cardiaco. A lo largo de largos periodos de tiempo se producen cambios importantes en el Na<sup>+</sup> corporal total (incluso en individuos sanos con una dieta estable en Na<sup>+</sup>), que no van necesariamente acompañados de cambios en el agua corporal total<sup>74</sup>. Por lo tanto, la idea clásica de retención simultánea de Na<sup>+</sup> y líquidos puede no ser siempre cierta. De hecho, los datos de estudios a largo plazo en humanos<sup>75,76</sup> han confirmado que se acumulan cantidades considerables de Na<sup>+</sup> en el intersticio sin que se produzca una retención de agua compensatoria ni cambios en la concentración plasmática de Na<sup>+</sup>.

Pruebas recientes han demostrado que una gran parte del Na<sup>+</sup> corporal total está unido a redes de glicosaminoglicanos (GAG) en el intersticio. Los GAG son los principales constituyentes del intersticio de varios tejidos. Dado que una macromolécula de GAG puede ligar una gran cantidad de cationes Na<sup>+</sup>, el intersticio puede acumular una gran cantidad de Na<sup>+</sup>, por lo que estas redes de GAG funcionan como amortiguadores de Na<sup>+</sup> y desempeñan un papel importante en la homeostasis de fluidos y la función endotelial<sup>77</sup>. Además, estas redes también ocultan los iones de Na<sup>+</sup> de los osmorreceptores hipofisarios, evitando así la retención de agua mediante ADH. Como estos cationes de Na<sup>+</sup> ocultos no llegan a la nefrona renal, también escapan a la función reguladora renal y son más difíciles de eliminar del organismo.

El intersticio conecta y sostiene los tejidos al tiempo que sirve de medio de transporte de nutrientes, productos de desecho y moléculas de señalización. Está formado por una red de proteoglicanos (GAG) y fibras de colágeno y/o elastina que determinan su distensibilidad. El líquido intersticial se forma por filtración transcápilar del líquido

plasmático y posteriormente es drenado por el sistema linfático, por lo que un flujo linfático adecuado es clave para preservar la homeostasis de fluidos. El líquido intersticial se acumula cuando la velocidad de trasudación de los capilares al intersticio supera la velocidad a la que el sistema linfático puede drenar eficazmente el líquido. En respuesta, la capacidad linfática aumenta gradualmente, de forma paralela al aumento de la presión venosa (esta aumenta la presión hidrostática capilar), y sólo en rangos superiores de presiones venosas se impide el retorno de la linfa a las grandes venas<sup>77</sup>.

En situación fisiológica, el intersticio presenta una baja distensibilidad, por lo que el exceso de líquido se dirige directamente al sistema linfático. Como se describe en la ecuación de Starling, una presión oncótica intersticial elevada y una presión hidrostática intersticial baja favorecen la trasudación de líquido plasmático al intersticio, mientras que la distensibilidad intersticial baja se opone a la acumulación de líquido. En un estado compensado, como el líquido del intersticio drena rápidamente hacia la circulación sistémica la presión hidrostática intersticial permanece baja y la presión oncótica permanece alta. En consecuencia, la hiperfiltración de líquido hacia el intersticio se enfrenta a un aumento del flujo linfático. Por otro lado, una concentración elevada de  $\text{Na}^+$  intersticial actúa como un estímulo positivo para la linfangiogénesis a través del factor C de crecimiento endotelial vascular tisular (VEGF-C) y la producción de óxido nítrico (NO). Además, los macrófagos del tejido subcutáneo pueden detectar concentraciones elevadas de  $\text{Na}^+$  y reaccionar expresando la proteína de unión al potenciador de la tonicidad (TonEBP)<sup>78</sup>, que es un factor de transcripción que regula la expresión de genes osmoprotectores en respuesta al estrés osmótico.

Los estudios *in vitro* también han demostrado que la red intersticial de GAG puede adaptarse a breves periodos de mayor ingesta de sal<sup>79</sup>. Sin embargo, si se prolonga una concentración excesivamente alta de  $\text{Na}^+$  en la red de GAG, la conformación de las macromoléculas acabará por alterarse. Dará lugar a una red disfuncional, con una concentración de  $\text{Na}^+$  excesivamente alta de forma prolongada, que conduce a una red intersticial densa de GAG con acumulación de cationes  $\text{Na}^+$ . Esto puede dar lugar a una disminución de la tensión de tracción y, por tanto, a un estado de alta conformidad (*compliance*) de la matriz intersticial. La combinación de una presión oncótica intersticial elevada y una alta conformidad facilita la acumulación de líquido, evolucionando hacia la formación de edemas. La pérdida de la capacidad de amortiguación intersticial puede ser especialmente importante en la hipertensión sensible a la sal y en la activación

neurohumoral en la IC<sup>77</sup>. Cuando las redes intersticiales de GAG se vuelven disfuncionales, incluso las presiones venosas ligeramente elevadas en la IC podrían provocar descompensación del intersticio y el líquido puede acumularse (ver Figura 6), dando lugar a descompensación con congestión pulmonar y edema periférico<sup>77</sup>.

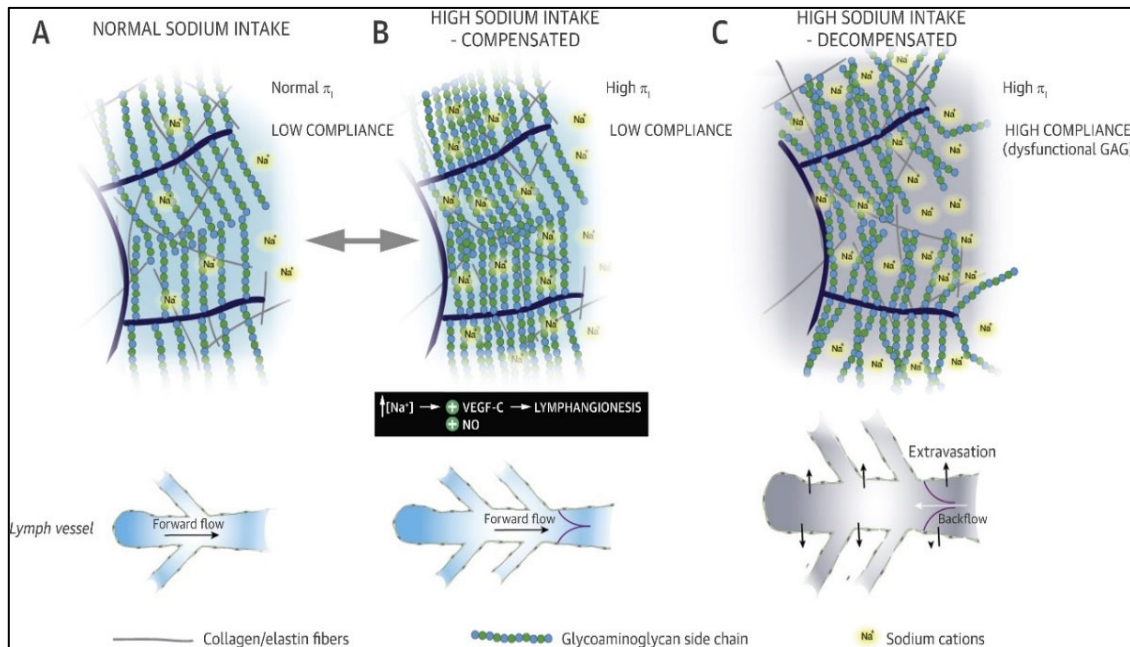


Figura 6: Representación del reservorio intersticial de sodio<sup>77</sup>. (A) El líquido intersticial se forma por filtración transcápilar del líquido plasmático y posteriormente es drenado por los vasos linfáticos. (B) Tras la ingesta elevada de  $\text{Na}^+$ , debido a la baja distensibilidad intersticial y a la mayor capacidad linfática, el líquido intersticial se drena eficazmente y no hay acumulación de líquido intersticial; sin embargo, la presión oncótica intersticial es alta (estado compensado). (C) Cuando se altera la conformación de los GAG, la red se vuelve disfuncional y el intersticio entra en un estado de alta conformidad.

De los muchos síntomas que afectan a los pacientes con IC, el edema de las extremidades inferiores sigue siendo uno de los más prevalentes y debilitantes. En una revisión de más de 4000 pacientes con diagnóstico de IC, aproximadamente el 87% de los casos presentaba edemas<sup>80</sup>. Las observaciones del almacenamiento de  $\text{Na}^+$  en el intersticio, la modulación macrófaga de la matriz extracelular y el sistema linfático muestran que la homeostasis electrolítica en el organismo también depende de mecanismos reguladores extrarrenales, como estas grandes redes intersticiales de GAG.

El uso de medias de compresión se propone como forma de control del espacio intersticial por medio de la modificación de la presión hidrostática. A pesar de desempeñar un papel fundamental en el tratamiento del linfedema crónico, han surgido dudas sobre la

seguridad de las medias de compresión de extremidades inferiores en pacientes con IC, teniendo su uso una evidencia limitada, en particular debido al aumento del retorno venoso, que incrementa la presión arterial pulmonar<sup>81</sup>. En el ensayo CATAS HF<sup>82</sup> se evaluó la eficacia de las vendas de compresión en el tratamiento de la ICFeR. Sin eventos clínicos adversos, los resultados de este estudio sugieren múltiples beneficios terapéuticos potenciales para el uso clínico de medias compresivas: reducción en el uso de la terapia diurética continua, menos tasas de DRA y menor estancia hospitalaria. Además, la terapia de compresión se ha asoció con una disminución de las concentraciones de BNP y una mejoría de los síntomas de IC<sup>81</sup>. Estos resultados indican que la terapia de compresión es segura para los pacientes con IC y recomiendan la aplicabilidad clínica como tratamiento adyuvante sencillo y de bajo coste. Además, subrayan la importancia del reservorio intersticial de Na<sup>+</sup> en la homeostasis de volumen y la estabilidad clínica de la IC.

### 5.5) Congestión e inflamación

En los últimos años se ha estudiado la relación entre la congestión y la inflamación sistémica, así como el papel que esto podría tener en la IC. Los resultados de los estudios indican que la congestión venosa periférica y tisular son mediadores de la fisiopatología de la IC a través de la inducción de inflamación, estrés oxidativo, estrés mecánico, activación neurohormonal y endotelial<sup>83,84</sup>. No solo se ha demostrado la relación entre la congestión y estos procesos, sino que, además, se ha visto que las elevaciones en los correspondientes biomarcadores circulantes (de inflamación, estrés oxidativo...) se correlacionan tanto con la gravedad como con las descompensaciones de la IC<sup>85,86</sup>. Por esta razón, algunos expertos creen que los biomarcadores identificados pueden ser útiles para diagnosticar y hacer seguimiento del estado de congestión<sup>84</sup>.

A su vez, la congestión venosa produce supresión de los mecanismos de defensa endógenos, entre los que destacan los péptidos natriuréticos y el óxido nítrico<sup>83</sup>. Los mecanismos que subyacen a este fenómeno sólo se conocen parcialmente, y se cree que pueden incluir una menor capacidad de respuesta a estos péptidos en los órganos diana debido a una menor expresión de sus receptores<sup>87</sup>.

La congestión venosa también promueve una remodelación del transcriptoma (conjunto de todas las moléculas de ARN presentes en una célula o grupo de células en un momento

determinado) en las células endoteliales de pacientes con ICFEr. Mediante el estudio del transcriptoma de la célula endotelial los expertos han descubierto que varios genes y vías relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo, la apoptosis y la regulación del tono vasomotor están modulados por la congestión venosa, entre ellos EDN1, NOS3, p53INP1 y NPR1<sup>83</sup>.

Queda por determinar si estos procesos desempeñan un papel causal en la aparición o progresión de la congestión. Si esto fuera así, resultaría de gran interés realizar ensayos clínicos de nuevas terapias coadyuvantes como, por ejemplo, tratamientos antiinflamatorios y antioxidantes a corto plazo, en pacientes con ICA.

### **5.6) Grasa visceral y perirrenal e inflamación.**

El papel de la obesidad en la patogénesis de la ICFEp ha atraído gran atención en los últimos años, ya que el riesgo que la obesidad confiere a la IC no se explica únicamente por los factores de riesgo cardio-metabólicos asociados<sup>88</sup>. Se cree que los efectos cardiovasculares de la obesidad están relacionados, en realidad, con la distribución de la grasa<sup>89</sup>.

La grasa se acumula en varios compartimentos corporales: el subcutáneo, el visceral y el epicárdico. Aunque una persona pueda tener sobrepeso o ser obesa según la antropometría (es decir,  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), la grasa regional se acumula de forma desproporcionada<sup>90</sup>. La adiposidad central (prevalencia de tejido adiposo en el compartimento abdominal), y, en particular, la adiposidad visceral, es un potente factor predictivo de la resistencia a la insulina en la obesidad, y se asocia a un aumento de la rigidez arterial, la hipertensión y el riesgo de ICFEp<sup>91,92</sup>. El tejido adiposo visceral es un tejido proinflamatorio que aumenta el riesgo cardiovascular al favorecer enfermedades como la diabetes, la dislipidemia y la hipertensión<sup>93</sup>. Además, parece desempeñar un papel activo en el desarrollo de la IC. Algunos investigadores defienden que el aumento de tejido adiposo visceral segrega citoquinas proinflamatorias que pueden contribuir a la disfunción endotelial microvascular y a la reducción de la distensibilidad vascular entre los pacientes obesos con ICFEp<sup>88</sup>. La adiposidad visceral se asocia a mayores concentraciones de NT-pro-BNP<sup>94</sup> y, entre las personas con un IMC normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ), el aumento del tejido adiposo visceral predice una tendencia hacia mayor incidencia de IC<sup>88</sup>.

La expansión del tejido adiposo inducida por la obesidad estimula un conjunto de señales capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria<sup>95</sup>. También se ha demostrado que el tejido adiposo sintetiza y secreta adipoquinas, que son relevantes para la homeostasis de la glucosa y los lípidos, así como para la inflamación. Las adipoquinas y citocinas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo perirrenal (como adiponectina, leptina, visfatina, resistina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleucina-6 e IL-1 $\beta$ )<sup>96</sup> actúan sobre la función renal a través de vías endocrinas o paracrinas<sup>97</sup>. De esta forma, el aumento de la inflamación sistémica provocado por el tejido adiposo visceral puede dar lugar a una expansión de volumen y afectar negativamente a los tratamientos descongestivos en la IC con obesidad<sup>88</sup>. Sin embargo, faltan estudios prospectivos que confirmen esta relación.

## 6) Conclusiones

La evaluación de  $UNa^+$  como biomarcador de respuesta al tratamiento de la ICA con diuréticos de asa ha ido ganando terreno en los últimos años. Los estudios recientes han demostrado el valor pronóstico de  $UNa^+$  y su utilidad en el ajuste terapéutico de los diuréticos en la descompensación cardiaca, por lo que se espera un aumento de su uso en la práctica clínica durante los próximos años. A pesar de los conocimientos clínicos obtenidos utilizando este biomarcador aparentemente simple, la cuantificación de la natriuresis como biomarcador para la descongestión no se ha generalizado porque todavía deben responderse preguntas con respecto al momento y modo de su medición. Se requieren más estudios para aclarar y protocolizar su uso. También está pendiente de confirmarse si la detección precoz de la respuesta diurética se acompaña de una mayor precisión en la estratificación pronóstica, un uso más seguro de los diuréticos y, en consecuencia, una reducción de la morbimortalidad.

Resultarían de gran interés, a su vez, estudios que aborden desde una perspectiva integral el papel de los factores que influyen la natriuresis, como el tejido adiposo visceral, la presión intrabdominal, la inflamación sistémica, el reservorio intersticial de sodio y el síndrome compartimental renal. Debido a su papel en la homeostasis del  $Na^+$ , estos factores podrían suponer nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la IC.

A falta de una visión integrada de la regulación de la natriuresis, proponemos la siguiente figura que trata de integrar todos los mecanismos anteriormente expuestos.

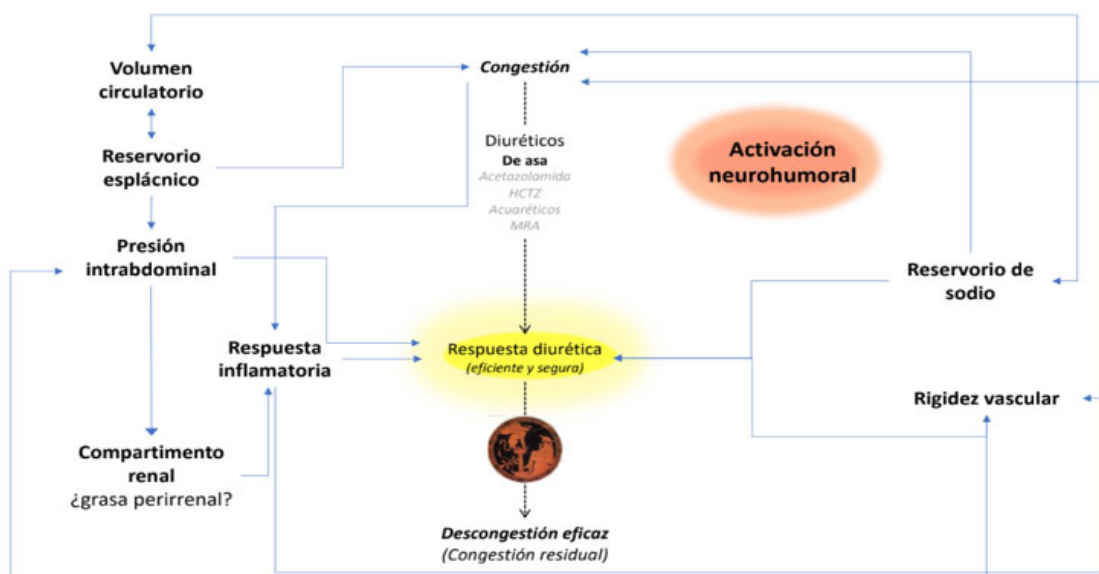


Figura 7: Propuesta de representación esquemática de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la respuesta natriurética durante las descompensaciones de la insuficiencia cardíaca.

## 7) Bibliografía

1. Jürgen Floege, Richard J. Johnson, John Feehally. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fourth Edition. Amsterdam: Elsevier; 2010.
2. Costanzo LS. *Physiology*. Fifth Edition. California: Elsevier; 2014.
3. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010; 298(2): 245–53.
4. López Novoa JM, Montañés I. Mecanismos responsables de la vasodilatación periférica en la cirrosis hepática. *Nefrología*. 2001; 21(1): 24–33.
5. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018; 12(1): 2.
6. Boone M, Deen PMT. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflugers Arch*. 2008; 456(6): 1005–24.
7. Gonzalez AA, Salinas-Parra N, Cifuentes-Araneda F, Reyes-Martinez C. Vasopressin actions in the kidney renin angiotensin system and its role in hypertension and renal disease. In: Kruze Z, Collier J, Litwack G. *Vitamins and Hormones*. California: Elsevier; 2020. p. 217–38.
8. Mount DB. Thick ascending limb of the Loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(11): 1974–86.
9. Dhaun N, Goddard J, Webb David J. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(4): 943–55.
10. Martinez Gonzalez A, Rodriguez Gonzalez A, Corral Zas M, Reyes Morel E, Lorenzo Pouso AI, Gomez Sousa JM, et al. Beneficios de la urea oral en pacientes con hiponatremia e insuficiencia cardiaca. *Galicia Clin*. 2022; 83(2): 14.
11. Van den Eynde J, Verbrugge FH. Renal sodium avidity in heart failure. *Cardiorenal Med* [Internet]. 2024 [access 16 April 2024]; Epub ahead of print. Available from: <https://karger.com/doi/10.1159/000538601>
12. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, Postmus D, Coster JE, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nat Med*. 2023; 29(10): 2625–32.
13. Biegus J, Nawrocka-Millward S, Zymlński R, Fudim M, Testani J, Marciniak D, et al. Distinct renin/aldosterone activity profiles correlate with renal function, natriuretic response, decongestive ability and prognosis in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2021; 345: 54–60.
14. Beridze G, Liborio Vetrano D, Calderón-Larrañaga A. The interplay between kidney function and multimorbidity: a scoping review. *Span J Med*. 2022; 2(1): 28-33.
15. Biegus J, Borlaug BA, Testani JM. Congestion and decongestion assessment in heart failure: pressure, volume, or both? *JACC Heart Fail*. 2023; 11(8): 1152–6.

16. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018; 258: 185–91.
17. Pérez Calvo JI, Rubio Gracia J, Josa Laorden C, Morales Rull JL. La congestión residual y la intuición clínica en la insuficiencia cardiaca descompensada. *Rev Clin Esp.* 2019; 219(6):327–31.
18. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(1): 101-119.
19. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(2): 261–70.
20. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, Raghavendra P, Ahmad T, Turner J, et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(5): 383–91.
21. Xanthopoulos A, Christofidis C, Pantsios C, Magouliotis D, Bourazana A, Leventis I, et al. The prognostic role of spot urinary sodium and chloride in a cohort of hospitalized advanced heart failure patients: a pilot study. *Life.* 2023; 13(3): 698.
22. Rubio-Gracia J, Giménez-López I, Josa-Laorden C, Sánchez-Marteles MM, Garcés-Horna V, Ruiz-Laiglesia F, et al. Prognostic value of multimodal assessment of congestion in acute heart failure. *Rev Clin Esp.* 2021; 221(4): 198–206.
23. Biegus J, Zymlński R, Fudim M, Testani J, Sokolski M, Marciniak D, et al. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(4): 2597–602.
24. Biegus J, Zymlński R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(5): 624–33.
25. 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; 22(8): 1438–47.
26. Collins SP, Jenkins CA, Baughman A, Miller KF, Storrow AB, Han JH, et al. Early urine electrolyte patterns in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019; 6(1): 80–8.
27. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, Damman K, Degryse N, Nijst P, et al. Urinary sodium profiling in chronic heart failure to detect development of acute decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(5): 404–14.
28. Dauw J, Charaya K, Lelonek M, Zegri-Reiriz I, Nasr S, Paredes-Paucar CP, et al. Protocolized natriuresis-guided decongestion improves diuretic response: the multicenter ENACT-HF study. *Circ Heart Fail.* 2024; 17(1): 2-11.
29. 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; 77(6): 695–708.

30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–726.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023; 44(37): 3627–39.
32. Kataoka H. Estimation of plasma renin activity on the basis of serum and urinary chloride concentrations versus sodium concentrations. *Cardiorenal Med*. 2022; 12(5–6): 205–13.
33. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(25): 3042–51.
34. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019; 16(2): 57–66.
35. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med*. 2022; 387(13): 1185–95.
36. Meekers E, Mullens W. Spot urinary sodium measurements: the future direction of the treatment and follow-up of patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2023; 20(1): 88–100.
37. Mullens W, Damman K, Harjola V, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(2): 137–55.
38. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013; 1(1): 1–20.
39. Allen CJ, Guha K, Sharma R. How to improve time to diagnosis in acute heart failure: clinical signs and chest X-Ray. *Card Fail Rev*. 2015; 1(2): 69.
40. Martens P, Tang WHW, Mullens W. Renal sodium avidity, the prevailing renal target in heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(43): 4478–81.
41. Martens P, Chen HH, Verbrugge FH, Testani JT, Mullens W, Tang WHW. Assessing intrinsic renal sodium avidity in acute heart failure: implications in predicting and guiding decongestion. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24(10): 1978–87.
42. 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; 137(19): 2016–28.
43. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(4): 584–603.

44. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011; 364(9): 797–805.
45. Chrysant SG, Chrysant GS. The pathophysiology and management of diuretic resistance in patients with heart failure. *Hosp Pract.* 2022; 50(2): 93–101.
46. Mullens W, Schulze PC, Westphal J, Bogoviku J, Bauersachs J. Great debate: in patients with decompensated heart failure, acetazolamide in addition to loop diuretics is the first choice. *Eur Heart J.* 2023; 44(24): 2159–69.
47. Joyce E. Natriuretic response as a biomarker of decongestion in ADHF: beyond going with the flow. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(20): 2025–7.
48. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1413–24.
49. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008.
50. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451–61.
51. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 117–28.
52. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(4): 713–22.
53. 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; 28(3): 568–74.
54. Thiele K, Rau M, Hartmann NUK, Möller M, Möllmann J, Jankowski J, et al. Empagliflozin reduces markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(4): 2233–8.
55. 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; 44(5): 411–21.
56. Mebazaa A, Solal AC, Colombo PC. Assessing and treating congestion in acute decompensated heart failure: are we seeing the light at the end of the tunnel? *Eur Heart J.* 2023; 44(1): 51–3.
57. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(6): 485–95.

58. Gelman S, Mushlin PS, Weiskopf RB. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology*. 2004; 100(2): 434–9.
59. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance. *Circ Heart Fail*. 2011; 4(5): 669–75.
60. Poelzl G, Ess M, Von der Heide A, Rudnicki M, Frick M, Ulmer H. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Intern Med*. 2013; 24(2): 177–82.
61. Ming Z, Smyth DD, Lutt WW. Decreases in portal flow trigger a hepatorenal reflex to inhibit renal sodium and water excretion in rats: role of adenosine. *Hepatology*. 2002; 35(1): 167–75.
62. Garnett ES, Goddard BA, Markby D, Webber CE. The spleen as an arteriovenous shunt. *The Lancet*. 1969; 293(7591): 386–8.
63. Hamza SM, Kaufman S. Splenorenal reflex modulates renal blood flow in the rat. *J Physiol*. 2004; 558(1): 277–82.
64. Boorsma EM, ter Maaten JM, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Renal compression in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2022; 10(3): 175–83.
65. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(7): 582–8.
66. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(7): 589–96.
67. Fudim M, Salah HM, Sathananthan J, Bernier M, Pabon-Ramos W, Schwartz RS, et al. Lymphatic dysregulation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(1): 66–76.
68. Boorsma EM, Sorimachi H, ter Maaten JM, van Veldhuisen DJ, Omote K, Takahashi N, et al. Perirenal adipose tissue is associated with renal dysfunction and abnormal hemodynamics in patients with HFpEF. *JACC Heart Fail*. 2023; 11(10): 1463–5.
69. Huang N, Mao EW, Hou NN, Liu YP, Han F, Sun XD. Novel insight into perirenal adipose tissue: a neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2020; 11(4): 115–25.
70. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(3): 300–6.
71. Rubio-Gracia J, Giménez-López I, Sánchez-Martel M, Josa-Laorden C, Pérez-Calvo JI. Intra-abdominal pressure and its relationship with markers of congestion in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Heart Vessels*. 2020; 35(11): 1545–56.
72. Takei Y, Yuge S. The intestinal guanylin system and seawater adaptation in eels. *Gen Comp Endocrinol*. 2007; 152(2–3): 339–51.

73. Forte LR. A novel role for uroguanylin in the regulation of sodium balance. *J Clin Investig.* 2003; 112(8): 1138–41.
74. Heer M, Frings-Meuthen P, Titze J, Boschmann M, Frisch S, Baecker N, et al. Increasing sodium intake from a previous low or high intake affects water, electrolyte and acid–base balance differently. *Br J Nutr.* 2009; 101(09): 1286.
75. Titze J, Maillet A, Lang R, Gunga HC, Johannes B, Gauquelin-Koch G, et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(3): 508–16.
76. Palacios C, Wigertz K, Martin BR, Jackman L, Pratt JH, Peacock M, et al. Sodium retention in black and white female adolescents in response to salt intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4): 1858–63.
77. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(4): 378–88.
78. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19(4): 385–92.
79. Wolff JJ, Laremore TN, Busch AM, Linhardt RJ, Amster IJ. Influence of charge state and sodium cationization on the electron detachment dissociation and infrared multiphoton dissociation of glycosaminoglycan oligosaccharides. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2008; 19(6): 790–8.
80. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *Circ J.* 2017; 70(6): 776-803.
81. Nasu T, Matsumoto S, Fujimoto W, Numazaki H, Morino Y. The safety and efficacy of compression therapy in patients with stable heart failure. *IJC Heart Vasc.* 2024; 50: 70-77.
82. Fadel RA, Cerna Viacava R, Makki T, Fadel CD, Malette K, Demertzis ZD, et al. Compression wraps as adjuvant therapy in the management of acute systolic heart failure. *Heliyon.* 2023; 9(8): 1-8.
83. Colombo PC, Castagna F, Onat D, Wong KY, Harxhi A, Hayashi Y, et al. Experimentally induced peripheral venous congestion exacerbates inflammation, oxidative stress, and neurohormonal and endothelial cell activation in patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2024; 30(4): 580–91.
84. Pandhi P, Ter Maaten JM, Anker SD, Ng LL, Metra M, Samani NJ, et al. Pathophysiologic processes and novel biomarkers associated with congestion in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2022; 10(9): 623–32.
85. White M, Ducharme A, Ibrahim R, Whittom L, Lavoie J, Guertin MC, et al. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support. *Clin Sci.* 2006; 110(4): 483–9.

86. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J*. 2014; 35(7): 448–54.
87. Singh G, Kuc RE, Maguire JJ, Fidock M, Davenport AP. Novel snake venom ligand dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart. *Circ Res*. 2006; 99(2): 183–90.
88. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(9): 1540–50.
89. Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martinez-Gonzalez M. Association between body mass index, waist-to-height ratio and adiposity in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016; 8(8): 512.
90. Rao VN, Zhao D, Allison MA, Guallar E, Sharma K, Criqui MH, et al. Adiposity and incident heart failure and its subtypes. *JACC Heart Fail*. 2018; 6(12): 999–1007.
91. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(2): 279–86.
92. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *Am J Cardiol*. 2017; 69(9): 1129–42.
93. Bays HE. Adiposopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(25): 2461–73.
94. Cheng S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, Khan AM, et al. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol*. 2011; 108(7): 979–84.
95. Hammoud SH, AlZaim I, Al-Dhaheri Y, Eid AH, El-Yazbi AF. Perirenal adipose tissue inflammation: novel insights linking metabolic dysfunction to renal diseases. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 23-40.
96. Liu BX, Sun W, Kong XQ. Perirenal fat: a unique fat pad and potential target for cardiovascular disease. *Angiology*. 2019; 70(7): 584–93.
97. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, et al. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J*. 2017; 81(7): 920–8.