

## Implicación de la congestión venosa sistémica en la insuficiencia cardíaca

J. Rubio Gracia, M. Sánchez Marteles y J.I. Pérez Calvo

Resumen:

La congestión venosa sistémica ha cobrado mucha importancia en la interpretación de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) y muy especialmente en el desarrollo del deterioro de la función renal durante las agudizaciones.

En el presente trabajo se revisa el concepto, la caracterización clínica e identificación de la congestión venosa. Se actualiza el conocimiento sobre su importancia en la fisiopatología de la ICA y su implicación en el pronóstico. Se presta especial atención a la relación entre la congestión abdominal, el intersticio pulmonar como membrana filtrante, los fenómenos inflamatorios y el deterioro de la función renal en la ICA. Por último, se revisa la descongestión como un novedoso objetivo terapéutico y los medios disponibles para su evaluación.

Abstract:

Systemic venous congestion has become very important when studying the physiopathology of Acute Decompensated Heart Failure (ADHF) and specially, his role in the development of Worsening Renal Function(WRF).

In this paper, the concept of systemic venous congestion, his identification and characterization will be reviewed. Both Knowledge and prognostic of congestion in ADHF will be updated. Special attention will be paid to abdominal congestion, the interstitial space as a filter membrane, inflammation and WRF in ADHF. Finally, decongestion as a novel therapeutic target and the tools to asses it will be reviewed.

### **Concepto de congestión venosa**

Atendiendo a criterios estrictamente hemodinámicos, la congestión venosa sistémica se define como el aumento de la presión enclavada pulmonar > 12 mmHg o el aumento de la presión diastólica ventricular izquierda >16 mmHg, medidas mediante cateterismo de las cavidades cardíacas derechas<sup>1</sup>. Sin embargo, al ser una definición basada en métodos invasivos es de poca utilidad práctica. La congestión venosa sistémica en la insuficiencia cardíaca (IC) resulta del aumento del volumen intravascular ocasionado por un aumento de la presión diastólica ventricular. A su vez, el aumento de la presión telediastólica ventricular es consecuencia directa de dos situaciones: el daño miocárdico directo (como en la cardiopatía isquémica o las miocardiopatías) y el aumento de la precarga asociado a disfunción ventricular previa, que provocan aumento de la presión venosa central (PVC). En ambas situaciones se produce IC y, dependiendo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), hablaremos de IC con fracción preservada (ICFEp) si es  $\geq 50\%$ ; intermedia, entre 40 y 49% o reducida (ICFEr) si es menor del 40%<sup>2</sup>.

La identificación de congestión en la IC aguda (ICA) es de capital importancia. Hasta el 66% de los pacientes del registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)<sup>3</sup> presentaba algún grado de congestión sistémica al ingreso.

### **Semiología de la congestión**

Tradicionalmente, la congestión se detecta mediante la exploración física por la presencia de los siguientes signos clásicos: ingurgitación yugular, hepatomegalia, circulación venosa colateral superficial, ascitis y edema en regiones declives. La congestión pulmonar se define fundamentalmente por el aumento del trabajo o la frecuencia respiratoria y la auscultación de crepitantes teleinspiratorios pulmonares<sup>4</sup>.

La presencia de los signos de congestión y el grado de perfusión cutánea configuran cuatro fenotipos clínicos de pacientes con ICA (Figura 1) con claras connotaciones en el pronóstico y el tratamiento<sup>5</sup>. Aquellos que en la exploración presentan más signos de congestión, tienen mayor

presión de enclavamiento en la arteria pulmonar y peor pronóstico<sup>3-7</sup>. Sin embargo, a pesar de su utilidad, la exploración física es poco sensible para detectar o excluir la presencia de congestión, especialmente los grados sub-clínicos<sup>4</sup>. Además, la cuantificación o medida del grado de congestión es difícil de precisar por el examen físico.

En los últimos años, gracias al avance de la tecnología, se han desarrollado exploraciones complementarias más objetivas para detectar y medir la congestión venosa en la IC, como la impedanciometría<sup>8</sup>, la ecografía pulmonar<sup>9,10</sup> o la medición del diámetro y colapso de la vena cava inferior (VCI)<sup>11</sup> (Figuras 2a y 2b). Así, se considera congestión sistémica cuando el diámetro ecográfico de la VCI es mayor a 21 mm en inspiración y el colapso es <50% del diámetro basal<sup>11</sup>. Los pacientes con congestión sistémica estimada por este método tienen peor pronóstico a los 6 meses del alta de un episodio de ICA<sup>12-14</sup>. Otra técnica ecográfica que evalúa la congestión pulmonar es la ecografía pulmonar para visualizar las líneas B de Kerley<sup>15</sup> (signo de la cola de cometa). Este novedoso enfoque del examen ecográfico pulmonar tiene una alta sensibilidad (94%) y especificidad (92%) para detectar edema intersticial y contribuye a distinguir entre la disnea cardiogénica y respiratoria. Además, permite cuantificar su intensidad, ya que hay correlación entre el número de artefactos en los distintos campos pulmonares y las concentraciones de NT-proBNP y el cociente ecocardiográfico E/e' (de suma importancia para valorar la ICFep)<sup>9,10,16</sup>. Por último, la impedanciometría pulmonar, incorporada a la tecnología de los marcapasos, ha permitido reducir la tasa de reingresos de pacientes con IC crónica, como demostró el estudio IMPEDANCE-HF<sup>17</sup>.

A pesar de estas técnicas, determinar el estado congestivo de un paciente sigue siendo difícil.

Un estudio publicado en 2007 con 134 pacientes hospitalizados por IC, en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) III, y que previamente habían sido telemonitorizados en su domicilio mediante control de constantes vitales y peso diarios, evidenció la incapacidad para realizar una detección precoz de las descompensaciones<sup>18</sup>. En dicho estudio se comprobó cómo la semana previa al ingreso, es decir, antes de que el paciente presentara sintomatología de descompensación, había un

Comentado [LM1]: Con qué técnica?

incremento significativo del peso corporal, **sugiriendo que la congestión se inicia con antelación a las manifestaciones clínicas.** Estos resultados coinciden con los datos obtenidos en otro estudio donde los autores, a través de la monitorización de parámetros hemodinámicos en un subgrupo de la cohorte COMPASS-HF (Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure), demostraron un incremento en la presión diastólica ventricular como fenómeno previo a una descompensación por IC<sup>19</sup>.

Para definir esta etapa oligosintomática, previa a la aparición de los signos congestivos, Gheorghide M et al introdujeron el término “congestión hemodinámica” para denominar aquella situación en la que existe un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo sin traducción semiológica, reservando el término de “congestión clínica” para aquellos otros en los que el estado de congestión hemodinámica mantenido da lugar a la aparición de disnea, ortopnea, crepitanes, edemas e ingurgitación yugular<sup>20</sup>.

A pesar de la mejor comprensión del concepto, de su importancia en la práctica clínica y de la incorporación de algunas técnicas para su detección, la definición, detección y cuantificación de la congestión continúan siendo un reto clínico.

#### **Significado pronóstico de la congestión en la insuficiencia cardíaca**

La ICA produce alrededor de 1 millón de ingresos al año en los hospitales de Estados Unidos, de los que el 76% tienen antecedentes de IC<sup>21</sup>. En el registro ADHERE, el 66% de los pacientes presentaban signos de congestión sistémica<sup>3</sup>. En un análisis *post-hoc* del ensayo clínico SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction treatment*), los autores hallaron una correlación entre la presencia de ingurgitación yugular o tercer ruido cardíaco al ingreso (como signos subrogados de congestión) y el riesgo de reingreso por IC y muerte<sup>22</sup>.

En la práctica diaria, la respuesta al tratamiento se evalúa mediante la observación de la atenuación o desaparición de la congestión, y es habitual proceder al alta cuando este fenómeno se mantiene con dosis estables de diuréticos orales<sup>2,23</sup>. Sin embargo, se ha observado que una vez que la

**Comentado [LM2]:** Parece que esta frase se contradice con la anterior.

clínica congestiva desaparece tras los primeros días de tratamiento, las presiones de llenado del VI pueden continuar elevadas (congestión hemodinámica), con el consiguiente incremento de riesgo de reingreso precoz<sup>20</sup>. Por otra parte, hasta el 48% de los pacientes presenta algún signo residual de congestión al alta<sup>24,25</sup> y **se ha demostrado que los pacientes con tres o más signos de congestión al alta, tienen una mortalidad superior a la de los pacientes sin signos congestivos en los primeros 60 días tras el alta**<sup>24</sup>. En pacientes con clase funcional NYHA IV y FEVI media del 20%, la ausencia de síntomas congestivos entre las cuatro y seis semanas tras la hospitalización se asocia con una supervivencia más prolongada<sup>26</sup>. Por tanto, alcanzar un estado de descongestión óptimo antes del alta es un objetivo terapéutico crucial.

Comentado [LM3]: En cuanto tiempo?

La congestión venosa también está implicada en la disfunción orgánica, especialmente del riñón. Alrededor del 30% de los pacientes con ICA presentan deterioro de la función renal asociado a la misma<sup>3</sup>, que condiciona un peor pronóstico<sup>27</sup>. La disfunción renal derivada de la congestión sistémica es denominada por algunos autores fallo renal congestivo<sup>28</sup>, y la comprensión de su fisiopatología pudiera ser clave para comprender mejor tanto el daño orgánico durante los episodios de descompensación como la respuesta diurética.

Ter Maaten et al analizaron la tasa de rehospitalización de pacientes con ICA en función de la respuesta diurética, definida como el cambio en el peso en Kg durante las primeras 72 horas de tratamiento por cada 40 mg de furosemida administrada por vía intravenosa (i.v.)<sup>29</sup>. Emplearon también la concentración de hemoglobina como marcador subrogado de congestión. Los pacientes con peor respuesta diurética que persistían hemodiluidos, en función de la concentración de hemoglobina, tenían mayor riesgo de reingresar durante los 60 días posteriores al alta. Por otra parte, Núñez et al utilizando el biomarcador CA125 como subrogado de congestión, encontraron una asociación directa entre los cambios de la función renal (medida por las variaciones en las concentraciones de creatinina) y la dosis de diurético de asa intravenoso<sup>30</sup>. Además, el estudio CHANCE (*Carbohydrate Antigen 125-guided Therapy in Heart Failure*) ha confirmado que el uso de las

concentraciones de CA125 plasmáticas para guiar el tratamiento de la ICA ofrece mejores resultados que la estrategia estándar basada en síntomas y signos<sup>31</sup>.

### **Papel de la congestión en la interacción cardiorrenal**

Clásicamente, se ha explicado la congestión como consecuencia de una agresión miocárdica que produce un descenso del gasto cardíaco con la consecuente disminución del volumen intravascular, que a través de la estimulación de distintos barorreceptores ocasiona la activación de **una respuesta neurohumoral concertada**. En primer lugar, el sistema nervioso simpático (SNS), que produce una redistribución del flujo sanguíneo mediante la vasoconstricción de la circulación periférica, y un aumento de la frecuencia cardíaca para compensar el gasto cardíaco, asegurando así la perfusión de órganos vitales<sup>32</sup>. **En segundo lugar, la respuesta neurohormonal mediada por el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y la vasopresina**. La primera facilita la reabsorción de sodio a través del túbulo contorneado distal y la segunda disminuye la excreción de agua libre en el túbulo colector<sup>32,33</sup>.

La activación de estos sistemas permite recuperar la volemia y mantener la perfusión de órganos vitales a corto plazo; sin embargo, a medio o largo plazo, promueve daño tisular que empeora la función cardíaca (respuesta maladaptativa). La activación combinada neurohormonal y del SNS ocasiona una expansión excesiva de líquido en el espacio intravascular, que se aloja en el sistema venoso hasta alcanzar la máxima capacitancia posible, y una vez que este claudica ocasiona un aumento de la PVC, con congestión de los órganos abdominales, aumento de peso progresivo, expansión al espacio intersticial y aparición de los síntomas clásicos de IC<sup>34</sup>.

La congestión sistémica puede revertirse inicialmente con diuréticos<sup>23,35</sup>. Sin embargo, a largo plazo, por mecanismos complejos de escape y adaptación renal a la acción de los diuréticos<sup>36</sup> y la propia progresión de la enfermedad, se desarrolla un estado congestivo permanente refractario, signos de disfunción orgánica<sup>3</sup> (p.ej. renal, hepática o pulmonar), empeoramiento progresivo de la calidad de vida y aumento de los reingresos por IC, que se traducen en una mayor mortalidad<sup>24</sup>.

**Comentado [LM4]:** Creo que convendría incluir una cita

**Comentado [LM5]:** La respuesta neurohormonal no incluye la activación del sistema nervioso simpático?

Además, no todos los pacientes responden igual al tratamiento depletivo, lo que sugiere que la congestión es heterogénea y va más allá de un mero problema hemodinámico y de redistribución vascular. Probablemente, diferentes mecanismos complejos, todavía mal comprendidos, actúen junto al SNS y el SRAA en la perpetuación del daño tisular en la IC<sup>37,38</sup>. Colombo et al. demostraron en un modelo experimental la relación entre congestión venosa e inflamación<sup>37</sup>. Produjeron congestión venosa en un brazo mediante la compresión extrínseca con un esfingomanómetro, y obtuvieron sangre periférica en ambas extremidades superiores, la comprimida (antes y después del inflado del manguito) y la otra que se tomaba como control. El resultado fue un aumento significativo de las concentraciones de interleucina-6, endotelina-1 y angiotensina II en las muestras de sangre extraídas del brazo comprimido con respecto al control<sup>37</sup>. Aunque se trata de un modelo experimental en el que no se reproducen las condiciones de presión que se alcanzan en el interior de los vasos humanos, es indudable que ha demostrado la existencia de un vínculo entre congestión venosa e inflamación.

Otro factor fundamental en el desarrollo de la congestión de los pacientes con IC es la circulación abdominal y, más concretamente, el entramado venoso esplácnico<sup>39,40</sup>. En condiciones fisiológicas, las vénulas esplácnicas contienen el 25% del volumen sanguíneo total, pudiendo llegar a almacenar alrededor del 65% de la volemia sin existir repercusión en el estado hemodinámico del paciente. Se postula que cuando se produce la activación del SNS, en respuesta a la caída del gasto cardíaco, parte del volumen contenido en las vénulas se vierte bruscamente al sistema vascular sistémico a través de la vena porta, contribuyendo simultáneamente a la congestión venosa sistémica. Ello explica en parte la aparición de síntomas congestivos, en ausencia de ganancia de peso<sup>39</sup>. Este mecanismo de respuesta, que puede mantener la vida de un sujeto sano tras una hemorragia, es disfuncional en el paciente con IC, ya que el estímulo crónico del SNS provoca hipersensibilidad del lecho esplácnico, al mismo tiempo que atenúa la respuesta inhibitoria de los barorreceptores arteriales<sup>39</sup>. De este modo, en la IC la activación brusca del SNS ante la hipovolemia relativa que representa la caída del gasto cardíaco, ocasiona una movilización masiva y no inhibida de la volemia del territorio esplácnico hacia la circulación venosa a través de la vena porta<sup>39</sup>.

Comentado [LM6]: Creo que debería incluirse una cita

Además, el sistema venular esplácnico está íntimamente relacionado con el sistema linfático y el espacio intersticial<sup>41</sup>. La biología molecular ha revelado que este último no es un espacio inerte donde se almacena el exceso de líquido, sino que ejerce una función activa en la homeostasis del volumen extracelular. Los glicosaminoglicanos (**GAG**) del intersticio (biopolímeros formados por largas cadenas de disacáridos y proteínas de carga negativa) tienen una especial atracción por el ión sodio. Hasta el 65% del sodio corporal se almacena en el espacio **extracelular**. **Una parte del sodio de este compartimento, se halla unido a los GAG del intersticio donde forman un entorno hipertónico que puede jugar un papel muy relevante en la homeostasis del contenido total de sodio corporal, especialmente en la IC<sup>41</sup>. La disrupción de este entramado de biopolímeros hipertónicos por la activación neurohumoral en la IC puede ser uno de los mecanismos clave implicados en la congestión durante las agudizaciones de la IC<sup>41</sup>.** Estos biopolímeros también se localizan en el endotelio vascular (glicocalix), donde ejercen un papel esencial en la transducción de estímulos mecánicos o bioquímicos en señales regulatorias de la función **endotelial**<sup>42</sup> (p. ej. el incremento en la producción de óxido nítrico ante una sobrecarga excesiva de sodio, muy frecuentes en los pacientes con **IC**)<sup>41</sup>. Sin embargo, estas moléculas son muy sensibles a los cambios mecánicos de su estructura y llegado un punto de máxima dilatación, producido fundamentalmente por la sobrecarga de volumen y la **activación neurohumoral**, pierden su funcionalidad, lo que conduce a la disfunción endotelial y la liberación de sodio al espacio **intravascular**<sup>43,44</sup>

Comentado [LM7]:

Comentado [LM8]: Creo que debería incluirse una cita

Comentado [LM9]: Creo que debería incluirse una cita

Comentado [LM10]: Intravascular o intersticial?

Existe, por tanto, una conexión entre la congestión de la IC y mecanismos inflamatorios, disfunción endotelial y modificaciones en la conformación proteica del intersticio. Aunque todavía mal conocidas, se esbozan algunas relaciones fisiológicas entre el SNS, el SRAA, los péptidos natriuréticos y la estabilidad de los proteoglicanos del intersticio y el endotelio vascular. Su caracterización puede ayudar a expandir el conocimiento fisiopatológico de las descompensaciones de la IC, así como suponer nuevas dianas terapéuticas en su tratamiento<sup>39-41,45</sup>. (Figura 3)



Como se ha comentado anteriormente, uno de los órganos más interrelacionados con el corazón durante las descompensaciones de la ICA es el riñón<sup>46</sup>. Aunque los criterios de definición del deterioro funcional renal en el contexto de la ICA o crónica están sometidos a intensa revisión y debate<sup>27</sup>, en las últimas guías de IC se considera que existe un deterioro de la función renal cuando la concentración de creatinina se incrementa más de 0,3 mg/dL o un 25% o, alternativamente, el FG se reduce más de un 20% respecto a los valores basales<sup>2</sup>. De acuerdo con estos criterios, hasta el 30% de los pacientes con IC presentan un deterioro de la función renal<sup>3</sup>, que puede condicionar un peor pronóstico a largo medio y corto plazo<sup>47,48</sup>. Por otro lado, el estudio DOSE no confirmó esta afirmación, por lo que al no existir una evidencia clara en la literatura estos resultados han de interpretarse con cautela<sup>49</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la interacción cardiorrenal se conocen parcialmente<sup>50</sup> (Figura 4). En primer lugar, la disminución del gasto cardíaco produciría una disminución de la perfusión renal y una vasoconstricción periférica, ocasionando una disminución del filtrado glomerular, disfunción tubular y aumento de la reabsorción de sodio y agua<sup>51</sup>. Sin embargo, no existe relación entre el grado de disfunción renal y las medidas objetivas de hipoperfusión, como la FEVI o el gasto cardíaco<sup>52</sup>. **Por tanto, deben existir factores independientes de la perfusión arterial renal que propicien el desarrollo del síndrome cardiorrenal, entre los cuales se postula como un factor clave podría plantear la congestión venosa sistémica.**

Comentado [Office11]: Esta frase no se entiende

Durante la década de 1930, diferentes estudios experimentales realizados en modelos de ratones con IC pusieron de manifiesto un deterioro de la función renal tras provocar congestión venosa al comprimir la vena renal<sup>53</sup>. El aumento de la PVC produce una disminución de la presión transglomerular que ocasiona un descenso en la tasa de filtrado glomerular<sup>54</sup> y lesiones tubulares por mecanismos no bien caracterizados<sup>55,56</sup>. Un estudio experimental en ratones con hipertensión pulmonar y congestión sistémica secundaria constató la presencia de una elevación en las cifras de creatinina y NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) en comparación con los ratones

control. El aumento de estos biomarcadores se correlacionaba con un mayor grado de muerte celular del epitelio tubular renal y el miocárdio, con mayor expresión de MMP9 (*Matrix Metalloproteinase 9 Proteins*) en estos tejidos<sup>57</sup>. Además, la estructura glomerular renal no estaba afectada, sugiriendo que la congestión venosa ocasiona el daño tubular a través del aumento de presión del intersticio renal y de mecanismos de inflamación endotelial, representada por el incremento de NGAL y MMP9, de manera similar a los resultados obtenidos en otros modelos experimentales<sup>37</sup>.

Otro mecanismo que parece implicado en el empeoramiento de la función renal relacionado con la congestión es la translocación bacteriana intestinal, a consecuencia del edema de pared intestinal producido durante los episodios de descompensación aguda en pacientes con IC crónica. En este sentido, Peschel et al<sup>58</sup> demostraron en pacientes con IC y clase funcional NYHA IV un aumento de las concentraciones sanguíneas de endotoxinas en muestras obtenidas de las venas suprahepáticas, en comparación con las extraídas del ventrículo izquierdo<sup>58</sup>.

A todos estos mecanismos, hay que añadir el efecto de de las comorbilidades. Su concomitancia con la IC es clave desde el punto de vista fisiopatológico, especialmente en la ICfEp, y contribuyen al daño tisular “per se”, o amplificando los mecanismos lesivos desencadenados por la congestión, la inflamación y la disfunción endotelial<sup>59</sup>.

#### **Importancia de la descongestión en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca**

En 2009, un estudio retrospectivo demostró que el aumento de la PVC durante las agudizaciones de la IC condicionaba un empeoramiento de la función renal, siendo un factor independiente de mortalidad por cualquier causa<sup>60</sup>. En 2012, Metra et al demostraron que la persistencia al alta de síntomas congestivos y el deterioro en la función renal durante un episodio de IC eran factores de mal pronóstico<sup>61</sup>. Este estudio puso de manifiesto la importancia de alcanzar un grado correcto de descongestión, ya que el aumento de la concentración de creatinina durante una descompensación por sí sola no se asociaba a más eventos adversos, a no ser que persistiera el estado congestivo<sup>61</sup>. Posteriormente, se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de creatinina asociado a la

titulación de algunos fármacos o a una descongestión eficaz no constituyen signos de mal pronóstico<sup>27,47,48</sup>.

En el estudio ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*), aquellos pacientes que perdieron más peso y presentaron un mayor grado de hemoconcentración al alta tuvieron un mejor pronóstico a los 180 días de seguimiento, independientemente de que su concentración de creatinina se elevara<sup>62</sup>. En consecuencia, un objetivo fundamental del tratamiento de la ICA es conseguir una descongestión efectiva, aunque ello suponga un incremento de la creatinina sérica<sup>27</sup>.

Con el propósito de conocer la mejor estrategia para restablecer la volemia extracelular en los pacientes con IC descompensada, se realizó un ensayo clínico que comparó dos pautas de tratamiento diurético, oral o intravenosa, a dosis altas y bajas. Las variables primarias de eficacia y seguridad fueron la mejoría de la disnea (estimada mediante la escala analógica visual) y la variación de la concentración de creatinina sérica a las 72 horas, respectivamente. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre las distintas estrategias en los pacientes con ICA, en términos de mejoría clínica de los síntomas congestivos o de empeoramiento de la función renal<sup>49</sup>.

**Un análisis retrospectivo de la cohorte del estudio CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure trial), concluyó que el uso de dosis altas de diuréticos de asa en los pacientes con sintomatología congestiva persistente, conseguía un ligero aumento de las tasas de FG, pero no mejoraba el pronóstico en términos de supervivencia y de reingresos por IC<sup>63</sup>. Los autores interpretaron que el tratamiento diurético intensivo a pesar de lograr un buen control sintomático puede ser insuficiente desde el punto de vista pronóstico.**

#### Las escalas de descongestión como herramienta terapéutica

Comentado [LM12]: No entiendo bien estos dos párrafos,

Con el objetivo de disponer de algún método para monitorizar la congestión y guiar el tratamiento, se han publicado varios trabajos en los que se analizó el rendimiento de algún sistema de puntuación basado en la clínica del paciente<sup>24,64</sup>.

En un estudio *post-hoc* de la cohorte del ensayo EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*), se elaboró una escala de valoración de la congestión basada en tres datos clínicos: la ortopnea, el edema y la ingurgitación yugular. Cada uno de ellos puntuaba de 0 a 3, de manera que el rango de la puntuación oscilaba entre 0 y 9, considerando una puntuación  $\geq 3$  como congestión persistente<sup>64</sup>. Aquellos pacientes con congestión persistente ( $\geq 3$ ) al alta o al séptimo día del ingreso (en aquellos pacientes que continuaban ingresados) tuvieron mayor riesgo de muerte por cualquier causa y reingresos por IC<sup>64</sup>.

Otro estudio retrospectivo más reciente, basado en los resultados de las cohortes de los ensayos DOSE y CARRESS-HF (*Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure*), diseñó una escala sencilla denominada “*orthodema*”, sobre la base del grado de ortopnea y edema<sup>24</sup>. **Hasta un 50% de los pacientes presentaba algún grado de congestión al alta, y de los que alcanzaban una descongestión completa (puntuación 0), únicamente el 35% se mantenía libre de síntomas congestivos a los 60 días y la persistencia de congestión en este periodo (2/3 del total de pacientes) implicaba un pronóstico peor<sup>24</sup>.**

Debe señalarse que las escalas de descongestión tienen limitaciones evidentes, **debidas** fundamentalmente a **con** la **subjetividad** en la interpretación de los datos semiológicos por el observador, **la** del paciente a la hora de percibir la intensidad de sus síntomas, y la ausencia de medidas objetivas de la eficacia de los diuréticos<sup>65</sup>. En este sentido, se han propuesto diferentes definiciones para cuantificar de manera fiable la respuesta diurética, como la pérdida de peso en Kg por cada 40 mg i.v. de **furosemida**<sup>66</sup>, el uso de la ecografía pulmonar<sup>9,10</sup> o la impedanciometría<sup>66,67</sup>.

Comentado [Office13]: Esta frase está incompleta.

Comentado [Office14]: Frase incompleta

Comentado [LM15]: Creo que debería insertarse una cita

## Bibliografia

- 1- How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J. 1998; 19: 990–1003.
- 2-Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H., Cleland J. Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016; 18: 891-975.
- 3-Yancy CW, Fonarow GC; [ADHERE Scientific Advisory Committee](#).. Quality of care and outcomes in acute decompensated heart failure: The ADHERE registry. Curr Heart Fail Rep. 2004; 1: 121–128.
- 4-Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Zhang J, Goode K, Buga L, Hobkirk J, et al. Does the physical examination still have a role in patients with suspected heart failure?. Eur J Heart Fail. 2011; 13: 1340-8.
- 5-Stevenson L. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. Eur J Heart Fail. 1999; 1: 251-57.
- 6-Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1797-804.
- 7-Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. N Engl J Med. 1976; 295: 1356-62.
- 8-Samoni S, Vigo V, Reséndiz LI, Villa G, De Rosa S, Nalesso F, Ferrari F, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. Crit Care. 2016; 20: 95. doi: 10.1186/s13054-016-1269-6.

- 9-Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2014; 21: 843-52.
- 10-Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2097-104.
- 11-De Vecchis R, Baldi C. Inferior vena cava and hemodynamic congestion. *Res Cardiovasc Med.* 2015; 4: e28913.
- 12-Josa-Laorden C, Giménez-López I, Rubio-Gracia J, Ruiz-Laiglesia F, Garcés-Horna V, Pérez-Calvo JI. Valor pronóstico de la medición del diámetro y colapso inspiratorio de la vena cava inferior en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Clin Esp.* 2016; 216: 183-90.
- 13-Lee HF, Hsu LA, Chang CJ, Chan YH, Wang CL, Ho WJ, et al. Prognostic significance of dilated inferior vena cava in advanced decompensated heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014; 30: 1289-95.
- 14-Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, Castiello T, Sherwi N, Clark AL et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 16-28.
- 15-Porcel JM. Ecografía pleural para clínicos. *Rev Clin Esp.* 2016. doi: 10.1016/j.rce.2016.05.009
- 16-Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 1141-51.
- 17-Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, et al. Non-Invasive Lung IMPEDANCE-Guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: A randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail.* 2016;;22:713-22.

18-Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill T, Krumholz A. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1549–54.

19-Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*.2008; 118: 1433-41.

20-Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006; 119: S3-S10.

21-Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ, for the National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13. 2005; 158: 1–199.

22-Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 574-81.

23-Verbrugge FH, Grieten L, Mullens W. Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Cardiorenal Med*. 2014; 4: 176-88.

24-Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: Insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015; 8: 741-8.

25-Negi S, Sawano M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, et al. Prognostic implication of physical signs of congestion in acute heart failure patients and its association with steady-state biomarker levels. *PLoS One*. 2014; 9: e96325.

26-Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*. 2000; 140: 840-7.

- 27-Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1437-44.
- 28-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: 589-96.
- 29-Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Cleland JG, Givertz MM, Metra M, et al. Combining diuretic response and hemoconcentration to predict rehospitalization after admission for acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002845.
- 30-Núñez J, Llàcer P, Núñez E, Ventura S, Bonanad C, Bodí V, et al. Antigen carbohydrate 125 and creatinine on admission for prediction of renal function response following loop diuretic administration in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014; 174: 516-23.
- 31- Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, Bosch MJ, Merlos P, García-Blas S, et al. Carbohydrate Antigen 125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail*. 2016. doi: 10.1016/j.jchf.2016.06.007.
- 32- Guyton C.G and Hall J.E. *Tratado de Fisiología Médica, décima edición*. En: *Insuficiencia cardíaca*. Tomo I. 11ª Edición. McGraw-Hill; 2005. P. 283-294
- 33- Longo L, Fauci A, Kasper D., Hauser S., Jameson J., Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition*. En: Douglas L. Mann, Murali Chakinala, editors. *Heart failure and cor pulmonale*. Tomo II. McGraw-Hill; 2012. P. 1910-1915.
- 34-Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2011; 8: 233-41.
- 35-Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015; 12: 367-78.



36-Casado Cerrada J, Pérez Calvo JI. Daño orgánico y síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142 Suppl 1: 26-31.

37- 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: 448-54.

38-Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 29-39.

39-Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 485-95.

40-Nguyen VQ, Gadiraju TV, Patel H, Park M, Le Jemtel TH, Jaiswal A. Intra-abdominal hypertension: An important consideration for diuretic resistance in acute decompensated heart failure. *Clin Cardiol*. 2016; 39: 37-40.

41-Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WH, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 378-88.

**42-Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19: 385-92.**

**43- Wang S, Meng F, Mohan S, Champaneri B, Gu Y. Functional ENaC channels expressed in endothelial cells: a new candidate for mediating shear force. *Microcirculation*. 2009; 16: 276-87.**

**44- Li J, White J, Guo L, Zhao X, Wang J, Smart EJ, et al. Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J Nutr*. 2009; 139: 447-51.**

45-Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, et al. <sup>23</sup>Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension*. 2012; 59: 167-72.

46-Ronco C, Haapio M, House, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39.

- 47-Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 203-10.
- 48-Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-41.
- 49- 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: 797-805.
- 50-Kazory A, Elyayam U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail*. 2014; 20: 1004-11.
- 51-Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
- 52-Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol*. 2011; 34: 113-6.
- 53-Gibson JG, Evans WA. Clinical studies of the blood volume. III. Changes in blood volume, venous pressure and blood velocity rate in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest*. 1937; 16: 851-8.
- 54-Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M. Focus on renal congestion in heart failure. [Clin Kidney J](#). 2016; 1: 39-47.
- 55- Ross EA. Congestive renal failure: The pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J Cardiac Fail* 2012; 18: 930-8
- 56- Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. *Am J Physiol* 1956; 185: 430-9.

57-Angelini A, Castellani C, Virzi GM, Fedrigo M, Thiene G, Valente M. The role of congestion in cardiorenal syndrome type 2: new pathophysiological insights into an experimental model of heart failure. *Cardiorenal Med.* 2015; 6: 61–72.

58-Peschel T, Schönauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5: 609-14.

59-Van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today?. *Neth Heart J.* 2016; 24: 227-36.

60-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: 582-8.

61-Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 54-62.

62- Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010; 122: 265–72.

63- Damman K, Kjekshus J., Wikstrand J., Cleland J., Komajda M, Wedel H, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 328-36.

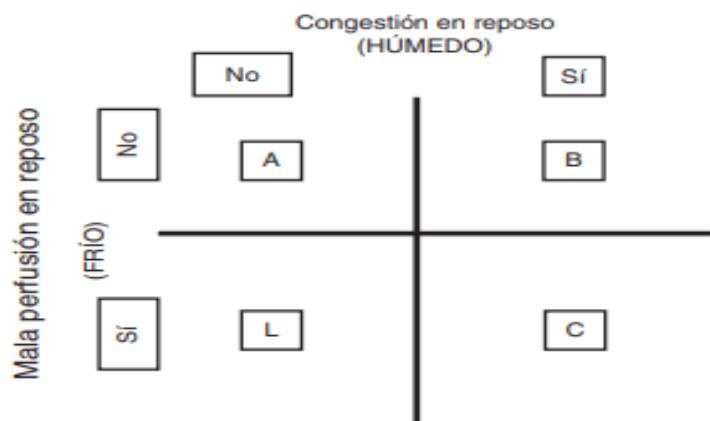
64- Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013; 34: 835-43.

65- Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure?. *JAMA*. 2005; 294: 1944-56.

66- Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014 May 14; 35: 1284-93.

67- Santarelli S, Russo V, Lalle I, De Berardinis B, Vetrone F, Magrini L, et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016. pii: 2048872616641281. [Epub ahead of print]

68- Pimenta J, Bettencourt P. A new tool to measure hydration status in acute heart failure - Is bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) making its way to the wards? *Rev Clin Esp*. 2016; 216: 126-7.



**Figura 1** Descripción de los 4 fenotipos de paciente atendiendo al grado de congestión y el grado de perfusión cutánea. Fuente: Adaptada de Stevenson<sup>5</sup>.

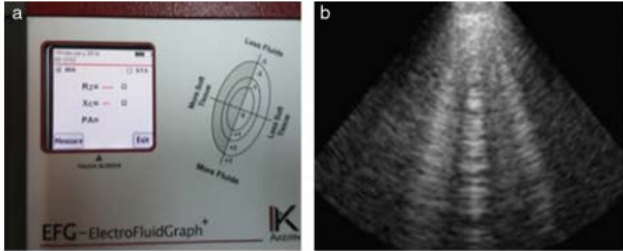
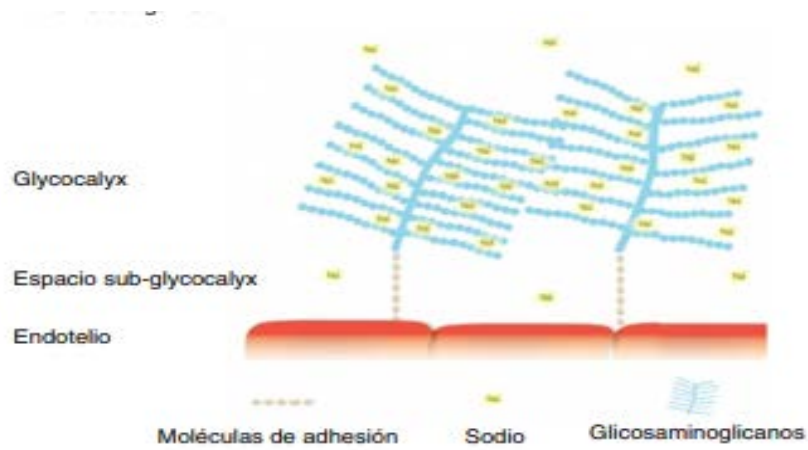


Figura 2 Izquierda: impedanciómetro tipo BIVA. Derecha: líneas B de Kerley o artefactos de cola de cometa.



**Figura 3** Relación entre el intersticio, el endotelio vascular y la inflamación. Fuente: Adaptada de Nijst et al.<sup>41</sup>.

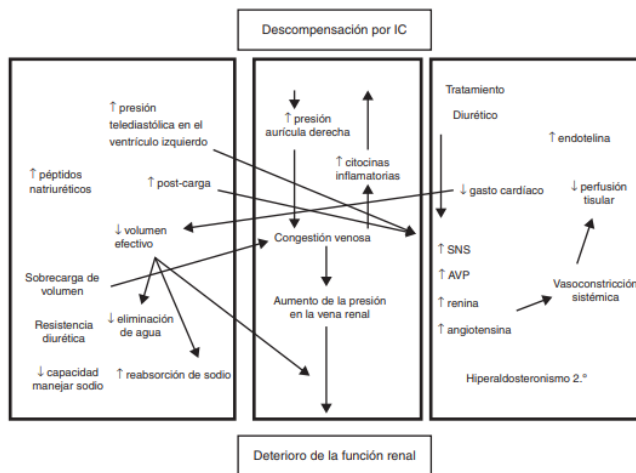


Figura 4 Esquema ilustrativo de los diferentes mecanismos involucrados en el deterioro de la función renal durante un episodio de insuficiencia cardíaca. Fuente: Adaptada de Kazory et al.<sup>59</sup>.