

Abdomen y corazón ¿El primer paso del síndrome cardiorenal?

Carlos López P.¹, Ainhoa Pérez G.¹, Javier Urmeneta U.¹, Isabel Molina B.¹, Pablo Auquilla C.¹, Angela Juez J.¹,
Juan Carlos Porres Azpiroz¹, Isabel Calvo C.¹

Resumen: A pesar de los grandes avances en la cardiología en el siglo XX y XXI, la insuficiencia cardíaca sigue suponiendo la principal causa de hospitalización en las personas ancianas y presentando un pronóstico ominoso. Además, a pesar de los múltiples estudios sobre nuevas dianas farmacológicas, apenas hemos avanzado en el campo del tratamiento, tal vez porque aún existen lagunas en su fisiopatología. No debemos olvidar que la insuficiencia cardíaca es un compendio de signos y síntomas que engloban múltiples órganos y sistemas. Mucho se está investigando sobre la relación entre riñón y corazón en forma de síndrome cardiorenal. Algo cada vez más en boga es el papel del abdomen en la disfunción orgánica de la insuficiencia cardíaca. En ese sentido, el sistema venoso contiene el 70% del volumen sanguíneo, siendo almacenado en su mayor parte dentro de las vísceras abdominales. Un aumento del tono simpático supone un aumento intenso del retorno venoso tan importante como para aumentar las presiones de llenado y justificar una descompensación cardíaca. La congestión sistémica determina un aumento en la presión intraabdominal que está correlacionada con la disfunción renal en la insuficiencia cardíaca avanzada. La hipoperfusión tisular intestinal supone microtraslocación bacteriana promoviendo el status proinflamatorio típico de este síndrome. La visión holística e integrada de la insuficiencia cardíaca puede suponer un avance tanto en la estratificación del riesgo como en las estrategias terapéuticas. Grandes pasos se están dando en este sentido con estudios sobre la ultrafiltración, paracentesis, diálisis peritoneal, suero hipertónico o fármacos adsorbentes del sodio.

Palabras Clave: Falla cardíaca aguda; presión intraabdominal; síndrome cardiorenal; falla cardíaca congestiva; circulación esplácnica.

Abstract: Despite the great progress in Cardiology during the last century, heart failure keeps being the main cause of hospitalization among elderly, with an awful prognosis. In spite of multiple studies about drug targets, we have hardly made progress regarding the treatment, maybe because there are gaps concerning physiopathology. Heart failure is a set of signs and symptoms encompassing multiple organs and systems. Lots of studies about cardiorenal syndrome are being published. In this sense, abdominal contribution to organic dysfunction in heart failure is becoming a rising topic. Therefore, venous system contains 70% of the total blood volume, mostly in splanchnic capacitance veins. Sympathetic stimulation suppose an important shift of blood from splanchnic veins to effective circulatory volume, rising increasing filling pressures and justifying acute decompensated heart failure. Systemic congestion may lead to a state of increased intra-abdominal pressure which is correlated with renal dysfunction in advanced heart failure. Tisular hypoperfusion leads to bacterial translocation triggering systemic inflammation typical of heart failure. This holistic vision may suppose an important progress on risk stratification and treatment strategies. Among those under investigation are ultrafiltration, paracentesis peritoneal dialysis, hypertonic saline or oral sodium binders.

Keywords: IAP; Acute heart failure; intra-abdominal pressure; cardiorenal syndrome; congestive heart failure; splanchnic circulation

Fecha de envío: 23 de Octubre de 2016 - Fecha de aceptación: 15 de Diciembre de 2016

Introducción

La insuficiencia cardíaca es un problema de importante magnitud pública. En los países desarrollados, aproximadamente el 2% de la población adulta presenta insuficiencia cardíaca, prevalencia que aumenta exponencialmente con la edad llegando al 8% en

mayores de 75 años (Sayago-Silva *et al.*, 2013). Supone la causa del 5% de los ingresos siendo la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años. Sigue presentando un mal pronóstico, con una mortalidad intrahospitalaria en torno al 6%, 7-11% a los 90 días y un reingreso del 25-30% a los 90 días.

(1) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (Aragón), España.

*Autor de correspondencia: caruben89@gmail.com



Fisiopatología de la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca

Clásicamente se ha considerado que la congestión en la insuficiencia cardiaca se debe a la retención gradual de sodio y agua, asociando una acumulación de líquido exógeno, aumentando el volumen circulatorio efectivo y, consecuentemente, el peso corporal, con un fallo en el manejo del volumen produciendo congestión y disfunción anterógrada.

Sin embargo, se sabe que, de los pacientes que sufren una descompensación cardiaca, tan solo el 50% presentaban un aumento de peso significativo (900g) durante la semana previa al ingreso (Chaudhry *et al.*, 2007).

Además, se ha demostrado que el principal suceso previo a una agudización de insuficiencia cardiaca aguda es un aumento de la presión arterial sistólica pulmonar 3 semanas antes del ingreso, hecho que precede al aumento del peso corporal en el caso de que exista (Zile *et al.*, 2008).

El hecho real es que la distribución del agua corporal sigue unas proporciones constantes y que, del volumen corporal total, tan solo la doceava parte se encuentra en el espacio intravascular, de modo que una ganancia de líquido exógeno que suponga el diez por ciento del peso total (unos 4'2l) se redistribuiría de forma que tan solo 350 ml alcanzarían el espacio intravascular. Además, el 70% del volumen intravascular permanece en el reservorio esplácnico. Siguiendo la línea de estos estudios, recientemente se está proponiendo una segunda corriente de pensamiento que explica la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda basándose en el nuevo modelo de la redistribución venosa. Esta teoría recalca la importancia del sistema esplácnico abdominal como reservorio venoso, de modo que un estímulo simpático produciría una vasoconstricción que reduciría su enorme capacitancia conduciendo a un desplazamiento de una gran cantidad de volumen (hasta 800ml) hacia la circulación sistémica, de forma rápida y sin cambios en el volumen ni el peso corporal total (Fallick *et al.*, 2011).

Los factores que inducen la activación simpática siguen sin estar del todo claros. Para algunos autores, existe una disautonomía con hipersensibilidad de los quimiorreceptores periféricos induciendo una tormenta autonómica y una descompensación cardiaca (Burchell *et al.*, 2013).

Por otra parte, se ha demostrado recientemente que la propia congestión hemodinámica es un potente inductor de mediadores inflamatorios que conducen a la disfunción endotelial, provocando potentes estímulos simpáticos que cierran el círculo vicioso de la descompensación cardiaca (Colombo *et al.*, 2015).

Presión intraabdominal, insuficiencia cardiaca y síndrome cardiorrenal

Clásicamente se ha explicado la disfunción renal como consecuencia de una disfunción cardiaca anterógrada produciendo hipoperfusión renal. Sin embargo, se sabe que la congestión venosa y el consiguiente aumento de presión venosa central es un predictor más importante de fallo renal que el índice cardiaco (Mullens *et al.*, 2009b).

Sin embargo, los estudios arrojan resultados controvertidos, sin conseguir demostrar una relación clara entre PVC y fallo renal. No hay una relación proporcional entre descenso de PVC y mejoría de la función renal, existiendo incluso trabajos que relacionan niveles bajos de PVC con disfunción renal (Uthoff *et al.*, 2011). Por otro lado, existe una relación inversa clara y proporcional entre la pérdida neta de fluido y el fallo renal (Aronson *et al.*, 2013).

Esto no es sino la muestra de que la fisiopatología de la insuficiencia renal en la insuficiencia cardiaca no está nada clara. Recientemente existen nuevas hipótesis que plantean el papel de la congestión abdominal y el aumento de la presión intraabdominal en la disfunción renal y el síndrome cardiorrenal.

Congestión y aumento de presión intraabdominal (Verbrugge *et al.*, 2013)

Ya desde hace años se conoce el comportamiento de la microcirculación esplácnica. Las fuerzas de Starling favorecen la filtración de líquido al intersticio abdominal, situación que se intensifica con la congestión propia de la insuficiencia cardiaca al incrementarse la presión hidrostática. El flujo linfático es clave para el drenaje del líquido intersticial y mantener el equilibrio homeostático. Una vez que el sistema linfático alcanza su capacidad máxima de drenaje, se acumula un líquido intersticial hiperproteico que desequilibra las fuerzas de Starling hacia la hiperfiltración, conduciendo a un estado de baja *compliance* del intersticio y aumentando la presión intraabdominal.

Clásicamente se ha asociado el aumento de presión intraabdominal (PIA) con el fallo renal en situaciones quirúrgicas (Malbrain *et al.*, 2004) como el síndrome compartimental abdominal (Malbrain *et al.*, 2005) y ahora una nueva corriente de investigación se plantea si puede ser la clave del empeoramiento renal visto en la insuficiencia cardiaca.

En un estudio llevado a cabo en 2008 se estudiaron pacientes con descompensación cardiaca aguda, observando que un 60% de estos presentaron valores de PIA elevados (sin signos clínicos). Estos autores correlacionaron los valores de presión intraabdominal con los niveles de creatinina, de modo que encontraron una relación

directamente proporcional entre ambos valores, es decir, que los valores de creatinina sérica aumentaban conforme lo hacía la PIA. De hecho, las cifras de presión intraabdominal presentaban mejor correlación con la función renal que cualquier otro parámetro hemodinámico. Por otro lado, los valores de presión de llenado y el índice cardiaco mejoraron tras el tratamiento depletivo, pero sin asociarse a mejoría de la función renal. Los pacientes con parámetros hemodinámicos normales tras el tratamiento que no mejoraban los valores de creatinina eran los que mantenían valores de PIA elevados, concluyendo que el aumento de presión intraabdominal juega un papel importante en el empeoramiento de la función renal en el seno de la insuficiencia cardiaca (Mullens *et al.*, 2008a; Mullens *et al.*, 2008b).

La elevación de la presión intraabdominal produce compresión de la vena y el uréter renal, transmitiéndose de forma transdiafragmática elevando la presión venosa central y pulmonar, descendiendo el retorno venoso y el gasto cardiaco.

Se ha postulado que la persistencia de valores elevados de PIA era el principal responsable de un empeoramiento de la función renal refractario al tratamiento médico, de modo que un estudio analizó pacientes con descompensación cardiaca y clase funcional III-IV de la NYHA con falta de respuesta a tratamiento diurético tratándolos mediante eliminación mecánica de líquidos: paracentesis si presentaban ascitis franca o ultrafiltración en caso contrario, objetivando mejoría clínica, reducción de PIA y de las cifras de creatinina en estos pacientes. Los autores se plantearon si la medición de PIA es un método simple para detectar pacientes que pueden mejorar con eliminación mecánica de líquidos (Mullens *et al.*, 2008c).

Medición de la presión intraabdominal

Como se ha visto, el examen clínico es poco sensible y específico para la medición de la PIA. (Kirkpatrick *et al.*, 2000) Para obtener un valor preciso, se emplea una sonda transvesical de Foley conectado a un transductor de presión a la luz de aspiración del catéter, tras instilar 50ml de suero fisiológico y una vez alineado con la cresta iliaca en la línea medioaxilar. Debe mantenerse al paciente en supino y medirse la presión en teleespiración.

Hígado e insuficiencia cardiaca

La disfunción hepática es frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica debido tanto al fallo retrógrado que produce congestión con un patrón colestásico de elevación enzimática como fallo anterógrado e isquemia hepática. Recientemente se ha descrito el síndrome cardiohepático de un modo paralelo al síndrome cardiorrenal (Poelzl *et al.*, 2015).

Además, el estímulo simpático frecuente en la insuficiencia cardiaca produce una reducción de flujo portal mediada por los receptores alfa adrenérgicos predominantes en la vena porta, con el consiguiente descenso de flujo hepático y acumulación intrahepática de adenosina. Este metabolito media un reflejo hepatorenal a través de aferencias nerviosas produciendo vasoconstricción y empeoramiento de la función renal.

Se está evaluando el papel del AMPc como mediador producido en hepatocitos favoreciendo una respuesta natriurética, que se halla disminuida en modelos animales con cirrosis y disfunción hepática.

Bazo e insuficiencia cardiaca

El bazo recibe el 5% del gasto cardiaco, siendo el órgano regulador principal del volumen intravascular. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la elevación de las presiones de llenado induce una liberación de péptido natriurético atrial (ANP), mediando vasodilatación arterial y vasoconstricción venosa, lo que conduce a un desplazamiento de líquido al tercer espacio perivascular intraesplénico. Esta situación de pseudohipovolemia conlleva un estímulo neurohormonal creando un círculo vicioso y perpetuando el edema intersticial. (Figura 1)



Figura 1: Círculo vicioso entre vasodilatación, estimulación neurohormonal y congestión mediada por el bazo.

Intestino e insuficiencia cardiaca

De forma análoga a los péptidos natriuréticos cerebrales y auriculares, se está estudiando el papel de péptidos intestinales como la uroguanilina y la proguanilina, cuyos niveles se correlacionan con la severidad de los síntomas de la insuficiencia cardiaca según la clase funcional. Se ha demostrado que la ingesta oral de sodio produce una natriuresis más importante que una carga análoga intravenosa (Forte, 2003).

Además, el fallo anterógrado propio de la insuficiencia cardiaca produce hipoperfusión tisular intestinal, con aumento consiguiente de la permeabilidad y el paso de lipopolisacáridos a la circulación general, lo que puede explicar la elevación de mediadores inflamatorios como el TNF α y la PCR, que a su vez causan depresión de la excitabilidad cardiaca y alteración de la respiración mitocondrial.

Nuevas estrategias diagnósticas

Muchos pacientes mantienen estados congestivos a pesar de un correcto tratamiento depletivo. La congestión abdominal es un signo difícil de evaluar clínicamente, pero es fácil de objetivar a través de la medición de la presión intraabdominal, que se consigue fácilmente mediante cateterización vesical. Actualmente se están estudiando otros abordajes de medición no invasivos.

Otras hipótesis de trabajo se centran en el estudio de la microcirculación de forma directa, de modo que se puede detectar el grado de perfusión tisular a través de polarización ortogonal espectral, SideStream Dark Field o videomicroscopia de luz polarizada.

Por otra parte, la medición de la impedancia intratorácica ya ha demostrado ser un marcador más sensible que la disnea y el aumento de peso en la predicción de eventos agudos (Abraham *et al.*, 2011).

Nuevas estrategias de tratamiento

Ultrafiltración

Es un método efectivo para la eliminación de líquido sin alteración de los electrolitos. Sin embargo, los estudios no han demostrado un claro beneficio con respecto al tratamiento diurético, asociándose a más efectos adversos. (Bart *et al.*, 2012) Por ahora se reserva para el tratamiento de pacientes con resistencia al tratamiento diurético (Costanzo *et al.*, 2007).

Diálisis peritoneal

Se trata de una técnica de depuración de líquidos desde la cavidad abdominal, con posibilidad de realización de forma ambulatoria (Kazory, 2015). Los estudios publicados hasta la fecha muestran una mejoría de la función ventricular, de la sintomatología y la calidad de vida, reduciendo el número de reingresos. Se ha propuesto que parte del beneficio de la diálisis peritoneal se deba a la reducción de la presión intraabdominal. Se ha demostrado además beneficios no tan bien caracterizados, como eliminación de mediadores proinflamatorios. Todavía no está claro si hay una repercusión favorable en cuanto a la supervivencia (Lu *et al.*, 2015).

Terapia adsorbente (Costanzo *et al.*, 2012)

La terapia con diuréticos supone hasta ahora la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardiaca dando a los riñones un papel principal en el manejo de estos pacientes. Sin embargo, dado que la función renal empeora muchas veces tanto por la comorbilidad como por los efectos secundarios del tratamiento, es necesario estudiar nuevos métodos terapéuticos. Uno de estos fármacos en investigación son los polímeros reticulados que impiden la absorción de sodio a través del tubo digestivo. Los estudios realizados hasta ahora han demostrado mejoría clínica y en calidad de vida, suponiendo una opción para pacientes con resistencia al tratamiento diurético.

Suero salino hipertónico (Gandhi *et al.*, 2014)

La administración de suero salino hipertónico ha demostrado mejoría clínica y pronóstica en comparación con dosis altas de furosemida en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

La hipertonicidad del suero produce un aumento de la presión oncótica intravascular que moviliza el fluido extravascular disminuyendo la congestión, activando el reflejo barorreceptor que desciende la postcarga y mejora la perfusión renal, lo que permite que la dosis de furosemida que alcanza las células renales alcance verdaderamente una dosis terapéutica efectiva. Estudios en animales sugieren que la propia hipertonicidad es un estimulante de la contractilidad miocárdica y es capaz de reducir la concentración de mediadores inflamatorios. (Figura 2)

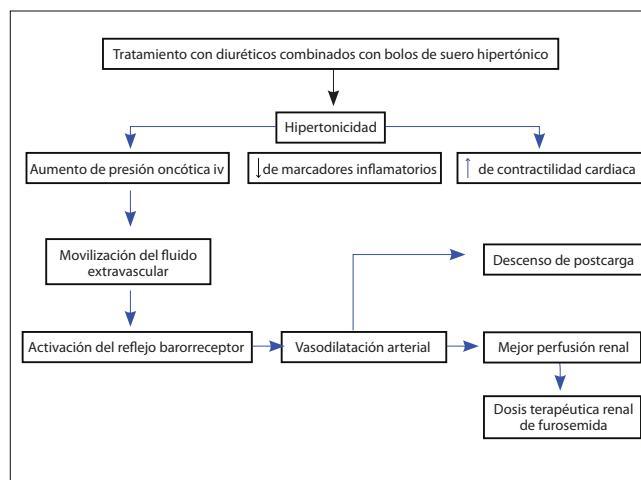


Figura 2: Mecanismos por los que el tratamiento con suero hipertónico puede mejorar en cuanto a clínica y supervivencia a los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Uso juicioso de diuréticos

Sabemos que la congestión es la principal causa de morbimortalidad en la insuficiencia cardiaca. En pacientes no congestivos es necesario mantener un adecuado balance de sodio para evitar la sobrecarga de volumen mediante betabloqueantes, antagonistas de la aldosterona y del eje SRAA, empleando la dosis de diurético más baja posible. Se investiga si la capacidad de la torasemida de inhibir la noradrenalina y la aldosterona la hace preferible a la furosemida, al prevenir teóricamente la fibrosis miocárdica.

En pacientes congestivos, un obstáculo importante al que nos enfrentamos diariamente en la práctica clínica es la resistencia a diuréticos. Esto se debe en la mayor parte de los casos al llamado *braking phenomenon*, por el que dosis repetidas de diuréticos provocan hipertrofia de células tubulares distales con secreción de aldosterona y reabsorción de sodio. Existen además estudios que demuestran una respuesta de vasoconstricción transitoria con aumento de postcarga y descenso de gasto cardiaco tras el tratamiento con diuréticos de asa (Francis *et al.*, 1985).

Recientemente, un estudio ha llamado la atención sobre el papel que juega el aumento de la presión intraabdominal en la resistencia a diuréticos. Así, según Nguyen *et al.* (2016), la elevación de la presión intraabdominal implica un aumento de presión venosa renal reduciendo el gradiente de presión trans-renal, contribuyendo a la disfunción renal y a la resistencia a diuréticos.

Estos mismos autores proponen un algoritmo terapéutico para la insuficiencia cardiaca aguda poniendo especial énfasis en la cuantificación de la presión de enclavamiento pulmonar y la presión intraabdominal en pacientes con escasa respuesta a diuréticos, realizando paracentesis guiada mediante imagen en aquellos pacientes con cifras de presión intraabdominal por encima de 12 mmHg (Nguyen *et al.*, 2016).

Parece que la resistencia a los diuréticos de asa podría prevenirse añadiendo tiazidas, mejorando la natriuresis al inhibir la reabsorción distal de este ión y ayudando a prevenir la retención de sodio que se produce tras el cese de la actividad de los diuréticos de asa, ya que las tiazidas tienen una vida media mayor (Ellison, 1991).

Otra estrategia interesante en investigación es el empleo de un diurético clásico, pero a menudo olvidado, como la acetazolamida, que bloquea la reabsorción de bicarbonato a nivel del túbulo proximal, mejorando la natriuresis y reduciendo la secreción de renina y la consiguiente activación neurohormonal (Khan, 1980).

Por otro lado, ya hemos visto que la descompensación cardiaca y el aumento de las presiones de llenado puede deberse a un

desplazamiento del volumen esplánico intraabdominal, por lo que una estrategia interesante a investigar es el empleo de vasodilatadores venosos (Mullens *et al.*, 2008c) que aumenten la capacitancia venosa y disminuyan la impedancia arterial, lo que ya está demostrando mejoría pronóstica (Mullens *et al.*, 2009a)

Además, nuevos fármacos en investigación presentan resultados esperanzadores. La serelaxina (Teerlink *et al.*, 2013) es una hormona que adapta el organismo a los cambios del embarazo, aumentando el gasto cardiaco, mejorando el flujo renal y la *compliance* arterial.

Ya ha demostrado mejoría en la supervivencia a los 180 días en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (Metra *et al.*, 2013). Por otro lado, se ha publicado recientemente en *Nature* un algoritmo terapéutico para el manejo de la resistencia a diuréticos en el seno de la insuficiencia cardiaca, dando de nuevo un papel importante a diuréticos clásicos como acetazolamida y metazolona, al suero salino hipertónico (Ter Maaten *et al.*, 2015).

Conclusiones

La insuficiencia cardiaca sigue siendo una de las primeras causas de hospitalización y mortalidad en nuestro medio y sigue siendo una entidad con muchas lagunas en cuanto a su patogenia. Nuevas teorías intentan explicar la fisiopatología de la descompensación cardiaca, poniendo el énfasis en la redistribución del líquido corporal más que en la acumulación de líquido exógeno. En este sentido, cada vez se está dando más importancia al sistema venoso esplánico como reservorio de líquido, siendo un estímulo adrenérgico el que provocaría un aumento importante del retorno venoso intolerable para un corazón insuficiente. Por otra parte, la congestión abdominal y el aumento de presión intraabdominal en pacientes con insuficiencia cardiaca parece ser parte esencial del complejo síndrome cardiorrenal. En resumen, la interacción "cardioabdominorrenal" parece jugar un papel importante en la insuficiencia cardiaca, siendo un tema poco estudiado y que promete ofrecernos nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en la insuficiencia cardiaca.

Referencias

- Abraham WT, Compton S, Haas G, Foreman B, Canby RC, Fishel R, McRae S, Toledo GB, Sarkar S, Hettrick DA. (2011). FAST Study Investigators. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congest Heart Fail.* 17, 51-5.
- Aronson D, Abassi Z, Allon E, Burger AJ. (2013). Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 15, 637-43.

- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. (2012). Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* **367**, 2296.
- Burchell AE, Sobotka PA, Hart EC, Nightingale AK, Dunlap ME. (2013). Chemohypersensitivity and autonomic modulation of venous capacitance in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* **10**, 139-46.
- Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. (2007). Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* **116**, 1549-54.
- Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Saabah HN, Demmer RT. (2015) Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep* **12**, 215-22.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA, UNLOAD Trial Investigators. (2007). Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* **49**, 675.
- Costanzo MR, Heywood JT, Massie BM, Iwashita J, Henderson L, Mamatsashvili M, Sisakian H, Hayrapetyan H, Sager P, van Veldhuisen DJ, Albrecht D. (2012). A double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study examining the effect of cross-linked polyelectrolyte in heart failure patients with chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* **14**, 922-30.
- Ellison, DH. (1991) The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* **114**, 886-894.
- Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. (2011) Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail* **4**, 669-75.
- Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. (1985). Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* **103**, 1-6.
- Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. (2014). Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* **1;173**,:139-45.
- Kazory A. (2015). Peritoneal dialysis for chronic cardiorenal syndrome: Lessons learned from ultrafiltration trials. *World J Cardiol.* **26;7**, 392-6.
- Khan, MI. Treatment of refractory congestive heart failure and normokalemic hypochloremic alkalosis with acetazolamide and spironolactone. (1980) *Can Med Assoc J* **123**, 883-887.
- Kirkpatrick AW, Brenneman FD, McLean RF, Rapanos T, Boulanger BR.(2000). Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can J Surg*, **43**, 207-211.
- Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, Tonini E, Estremadoyro C, Samoni S, Sharma A, Zaragoza Galván J de J, Crepaldi C, Brendolan A, Ni Z, Rosner MH, Ronco C. (2015). Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med* **5**, 145-56.
- Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Bihari D, Innes R, Cohen J, Singer P, Japiassu A, Kurtop E, De Keulenaer BL, Daelemans R, Del Turco M, Cosimini P, Ranieri M, Jacquet L, Laterre PF, Gattinoni L. (2004). Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* **30**, 822-829.
- Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ. (2005). Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* **11**, 156-71.
- Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld L, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Prescott MF, Edwards C, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin T, Teerlink JR. (2013). Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol* **61**, 196-206.
- Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Paganini E, Tang WH. (2008a) Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* Jan **22;51**, 300-6.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. (2008b) Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* **14**, 508-14.

- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, Taylor DO, Tang WH. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. (2008c). *J Am Coll Cardiol* **52**, 200–7.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, Taylor DO, Tang WH. (2009a). Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* **103**, 1113–9.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. (2009b) Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. **17;53**, 589-96.
- Nguyen V, Gadiraju T, Patel H, Park M, Le Jemtel T, Jaiswal A. (2016). Intra-abdominal hypertension: an important consideration for diuretic resistance in acute decompensated heart failure. *Clin Cardiol* **39**, 1,37–40.
- Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic syndrome. (2015). *Curr Heart Fail Rep* **12**, 68-78
- Forte LR. A novel role for uroguanylin in the regulation of sodium balance. (2003). *J Clin Invest* **112**, 1138-41.
- Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. (2013). Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años, *Rev Esp Cardiol* **66**, 649–656.
- Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T, Heinisch C, Noveanu M, Frischknecht B, Baumann U, Jaeger KA, Mueller C. (2011). Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* **13**, 432-9.
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld LR, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin TM, Metra M; RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. (2013). Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAXAHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. **381**, 29–39.
- Ter Maaten J, Valente M, Damman K, Hillege H, Navis A, Voors A. (2015) Diuretic response in acute heart failure —pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol* **12**, 184-92.
- Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, Mullens W. (2013). Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. **6;62**, 485-95.
- Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF et al. (2008) Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. **118**, 1433-41.