

Reconociendo la congestión en insuficiencia cardiaca aguda, terapéuticas del primer mundo adaptadas para el tercer mundo

Fluid overload on acute heart failure, therapeutics from the first world in third world

Juan Manuel Hernández Torres ¹, Natalia Ramirez ², David Aristizabal ¹

¹Especialización Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

²Clínica SOMER, Rionegro, Colombia

Correspondencia: David Aristizabal.
Correo: dvrstzbl@gmail.com

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, diuréticos, sobrecarga hídrica

Keywords: Heart Failure, Diuretics, fluid overload

Citación: Hernandez TJM, Ramirez N, Aristizabal D. Reconociendo la congestión en insuficiencia cardiaca aguda, terapéuticas del primer mundo adaptadas para el tercer mundo. iJEHP. 2022; 5(2): e-9904. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.9904.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen

Introducción: Se estima que el 90% de los pacientes con falla cardiaca ingresan por síntomas congestivos, siendo esta la primera causa de hospitalización y además un factor pronóstico de muerte cardiovascular. El éxito de la terapia en estos pacientes radica en el adecuado uso de los recursos a nuestro alcance.

Objetivo: Brindar conocimientos pertinentes al clínico para el abordaje integral del paciente con sobrecarga hídrica en el contexto de la insuficiencia cardiaca

Metodos: Revisión narrativa

Resultados: Los diuréticos de asa continúan siendo la primera línea de manejo, disminuyendo tasas de mortalidad, pero también existen otras estrategias farmacológicas en caso de no lograr una adecuada respuesta, entre ellos encontramos los diuréticos tiazídicos, antagonistas del receptor mineralocorticoide y en casos de distribución vascular, está descrito el uso de nitratos y solución salina hipertónica.

Conclusiones: El manejo escalonado y oportuno de los fármacos diuréticos disminuye el costo y mejora el pronóstico del paciente con insuficiencia cardiaca y sobrecarga hídrica.

Abstract

Introduction: About 90% of the Heart Failure patients are admitted due to congestive symptoms in the emergency departments, this is the leading cause of hospitalization and also a prognostic factor for cardiovascular death. The success of therapy in these patients comes from the proper use of the resources at our disposal.

Objective: Provide relevant knowledge to the clinician for the comprehensive approach to patients with heart failure and fluid overload.

Methods: Narrative review.

Results: Loop diuretics continue to be the first line of management, reducing mortality rates, but there are also other pharmacological strategies when an adequate response is not achieved, among them we find thiazide diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists and in cases of distribution vascular, the use of nitrates and hypertonic saline solution has been described.

Conclusions: The gradual and timely management of diuretic drugs decreases the cost and improves the prognosis of patients with heart failure and fluid overload.

Introducción

En la insuficiencia cardiaca aguda, se estima que el 90% de los pacientes tienen signos congestivos al ingreso, por ende esta es la principal razón de hospitalización (1,2) y es un factor pronóstico independiente para muerte cardiovascular y para todas las causas, tanto intrahospitalaria del 12%, como al año cercana al 30% (3,4).

Uno de las premisas determinantes a la hora de valorar la congestión es categorizar el grado de la misma, esto ha favorecido la propuesta de alternativas clínicas, ayudas diagnósticas de laboratorio como el carbohidrato 125 (CA 125) e imagenológicas como las utilizadas en los estudios ADVOR y VExUS (5,6), con el fin de tener una medida cuantitativa más significativa e impactar directamente en una terapéutica individualizada y secuencial del paciente (7,8).

Reconocer la congestión

¿Qué es la congestión?

Acúmulo de líquido en el compartimiento intravascular y extravascular como resultado del incremento en las presiones de llenado ventricular, se puede clasificar en dos fenotipos clínicos: la sobrecarga de volumen y la redistribución vascular, es importante reconocerlos, ya que el paciente con predominio de redistribución vascular la terapia depleitiva conlleva a mayor elevación de la creatinina y más trastornos hidroelectrolíticos frente al paciente con predominio de sobrecarga de volumen (9).

¿Por qué ocurre la sobrecarga de volumen y la redistribución vascular?

La sobrecarga de volumen es resultante de la avidéz de sodio y agua en el túbulo renal, y del desequilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica del compartimiento intravascular e intersticial, permitiendo la fuga a intersticio de agua y sodio (9).

La distribución vascular ocurre por el aumento en el tono venoso que precipita una rápida redistribución de líquido desde un reservorio venoso periférico a la circulación cardiopulmonar central, aumentando la presión hidrostática intravascular sin aumento del volumen de agua corporal (10).

¿Cómo reconocer los fenotipos de la congestión?

Dicho todo lo anterior una vez tenemos el acúmulo de líquido que impacta las presiones hidrostáticas y desencadena la fuga capilar llevando líquido al intersticio comienza a aparecer diferentes síntomas en los pacientes, estos han sido descritos desde 1971 en el estudio framingham (11) y se vienen usando ampliamente para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, consolidándose como diagnósticos al presentar dos criterios mayores como: Disnea paroxística nocturna, distensión venosa yugular, crépitos bibasales, cardiomegalia, edema agudo de pulmón, Galope por S3, Presión venosa yugular elevada, Reflujo Hepatoyugular positivo o un criterio mayor asociado a dos criterios menores como edema en miembros inferiores, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, taquicardia mayor a 120 latidos minuto (11).

Una vez establecido el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda debemos reconocer el perfil congestivo del paciente, para ello nos podemos basar en algunas características, las cuales se describen en la Tabla 1 (3):

El papel del CA 125 identificando sobrecarga de volumen

El antígeno de carbohidratos 125 (CA125), es una glicoproteína transmembrana que se expresa en la superficie de las células mesoteliales principalmente en el pericardio, la pleura o el peritoneo. La activación de dichas células en respuesta al aumento de la presión hidrostática, el estrés mecánico y la activación de citoquinas son los mecanismos que promueven la síntesis de CA125 en insuficiencia cardiaca descompensada (12).

Existen algunos estudios que respaldan el uso de este biomarcador:

En el estudio BIOSTAT-CHF se realizó un subanálisis con representación de 1630 pacientes quienes presentaron congestión progresiva, en este grupo de pacientes se logró identificar el CA 125 como marcador de congestión y progresión de la enfermedad asociada a la muerte cardiovascular y rehospitalización de manera independiente. Estos hallazgos fueron confirmados en una cohorte de validación independiente (13).

En el estudio CHANCE HF se realizó seguimiento a 380 pacientes y, se buscó evaluar el efecto pronóstico de la terapia guiada por el antígeno CA125 versus el estándar de atención después de una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda. El objetivo de la estrategia CA 125 era reducir el CA 125 ≤ 35 U/ml aumentando o disminuyendo la dosis de diurético. La estrategia CA 125 resultó en una reducción significativa de las rehospitalizaciones, pero no de la mortalidad, todo asociado al mejor manejo de la congestión en los pacientes (12).

¿Cómo clasificar la congestión?

Posterior a identificar el fenotipo de la congestión, es útil poder clasificar la severidad de la misma para ello es importante hacer un enfoque multidimensional, como el que se muestra en la Figura 1

¿Cuándo y cómo iniciar el tratamiento?

Lo primero a mencionar es que aunque los diuréticos de asa se

Tabla 1. Parámetros en la evaluación del paciente con sobrecarga hídrica. Adaptado de De la Espriella, R. et Al. Sociedad española de nefrología (3).

Sobrecarga de volumen	Redistribución vascular
Edema Periférico	Bendopnea
Ingurgitación Yugular	Incremento en ProBNP
Derrame Pleural	Presencia de S3
Vena cava inferior dilatada	Líneas B de Kerley
Flujo venoso renal congestivo	Ortopnea
CA 125 > 35 U/ml	

Grado de congestión	1	2	3	4	5
Ortopnea	Sin ortopnea	Sin ortopnea	Leve	Moderada	Severa
PVY (cm)	<8 sin RHY	<8	8-10 o RHY	11-15 RHY	>16
Hepatomegalia	Ausente	Ausente	Bode Hepatico palpable	Agrandamiento pulsatil moderado	Agrandamiento masivo y blando
Edema	No	No	Grado 1	Grado 2	Grado 3
PM6M	>400 m	300-400m	200-300m	100-200m	<100m
NT-proBNP	<400	<400	400-1500	1500-3000	>3000
Rx Torax	Sin evidencia de congestión pulmonar	Sin evidencia de congestión pulmonar	Congestion pulmonar leve/Cardiomegalia	Derrame pleural	Edema pulmonar
Diametro de Vena Cava inferior	Ninguno de ambos: Mayor 2.2 cm / Colpsa menoss del 50%	Ninguno de ambos: Mayor 2.2 cm / Colpsa menoss del 50%	Uno de ambos: Mayor 2.2 cm / Colpsa menoss del 50%	Uno de ambos: Mayor 2.2 cm / Colpsa menoss del 50%	Ambos: Mayor 2.2 cm / Colpsa menoss del 50%
Ultrasonido Pulmonar	< 15 lineas B en 28 sitios de busqueda	< 15 lineas B en 28 sitios de busqueda	15-30 lineas B en 28 sitios de busqueda	15-30 lineas B en 28 sitios de busqueda	>30 lineas B en 28 sitios de busqueda

Figura 1. Estrategia multimétodo, evaluación integradora desde la euvoemia hasta la congestión clínica y hemodinámica. PM6M: prueba de marcha de 6 minutos. BNP: péptido natriurético de tipo B. RHY: reflujo hepatoyugular. VI: ventrículo izquierdo. PVY: presión venosa yugular. VCI: vena cava inferior. NP: péptido natriurético. NT-proBNP: péptido natriurético de tipo B pro N-terminal. Modificado de Mullens (14), Tomado de (15).

consolidan como la primera línea de manejo en esta entidad en nuestro medio, la furosemida se consolida como el caballo de batalla en la lucha contra la congestión, sin embargo esta tiene una farmacodinamia en el contexto de la administración oral que no es favorable para el paciente que se encuentra en una fase de congestión aguda (3,8).

Esta variación se ha atribuido a las diferencias en el vaciamiento gástrico y el flujo sanguíneo, así como al impacto de la congestión venosa y el edema intestinal, en este aspecto a biodisponibilidad de la furosemida puede variar entre 10 y 100% por esta cuando se administra vía oral (3), debido a esto no cabe duda que en este grupo de pacientes requiere su administración vía intravenosa.

La dosis de la Furosemida para el manejo de la congestión es muy variable, el mensaje claro es que no hay que temer al pseudo empeoramiento de la función renal (Tolerando dosis de hasta 600 mg/día para este grupo de pacientes). En el estudio DOSE-AHF se compararon las dosis altas de furosemida intravenosa contra las dosis bajas en 308 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. El grupo de dosis altas obtuvo una mayor resolución de los datos congestivos a pesar de un mayor porcentaje de empeoramiento de la función renal. No obstante, un análisis post-hoc mostró que este deterioro se asoció a menos eventos adversos (16).

Se han sugerido estrategias como “Door to Diuretic” en el estudio REALITY-AHF donde el tiempo de inicio de los diuréticos se ha asociado con la disminución significativa en la mortalidad, sin

embargo en estudios prospectivos como el KorAHF donde se ha valorado esta estrategia no se encontró un impacto significativo sobre garantizar el inicio de diuréticos en la primera hora de atención (17,18). Lo que es claro es que ante el proceso diagnóstico adecuado el inicio de la terapia, también adecuada y oportuna es fundamental para cualquier patología, en la Figura 2 compartimos el inicio propuesto del manejo diurético con furosemida.

Una vez administrada la dosis inicial de furosemida las guías ESC del año 2021 proponen el seguimiento con sodio en orina espontánea, para lo cual sugiere una meta de 70 o más mEq/L como óptimo para la terapia diurética, sin embargo es una estrategia que está en proceso de instaurarse en todos los centros de atención de nuestro país donde llegan pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. Como alternativa se deja en las guías la cuantificación de la diuresis a las 2 y 6 horas con una diuresis meta de al menos 100 mL/h, para lo cual en caso de no lograrse a las dos horas se administra un bolo de diurético del doble de la dosis inicial y esperar hasta las 6 horas para valorar y verificar si se ha logrado la meta (20).

Llegados a este punto podemos encontrarnos con dos posibles panoramas adversos:

1. El paciente tiene buena diuresis pero está deteriorando sus parámetros de función renal.
2. El paciente no logra las metas de diuresis.

Furosemida

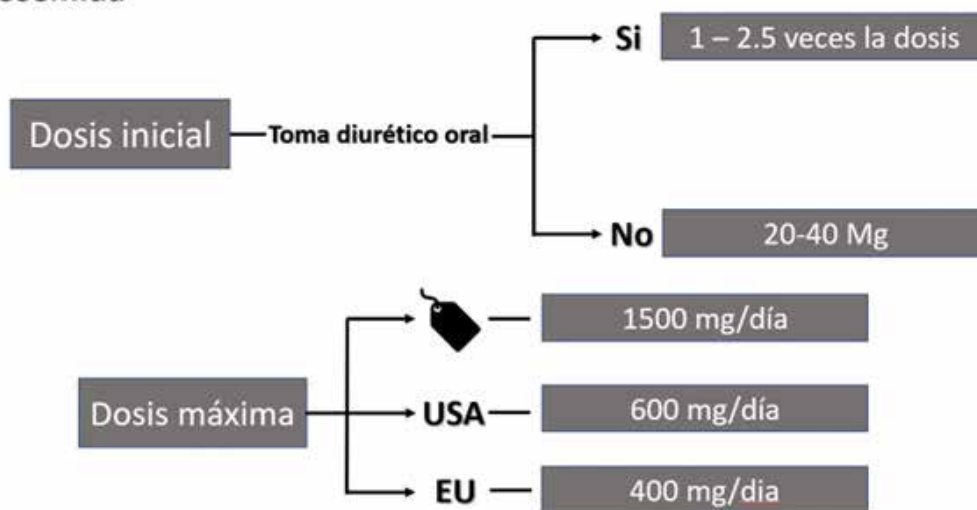


Figura 2. Dosis de furosemida en el paciente con insuficiencia cardiaca aguda y congestión asociada. Adaptado de Ellison and Felker (19)

En el primer caso la respuesta es simple y debemos destacar que no consiste en suspender los diuréticos, se debe decir que la congestión cardiaca y las patologías que afectan directamente el corazón están ampliamente relacionadas con el pseudo empeoramiento de la función renal, en la medida que retiramos agua del cuerpo sin incrementar la filtración a nivel glomerular (pues esto es lo que sucede cuando evitamos la reabsorción de sal y agua a nivel del asa de Henle) se da un proceso de hemoconcentración por lo que se puede aparentar un deterioro en la función renal, sin embargo a menos de que tengamos cambios clínicos de gran magnitud o persistamos sin lograr eficiencia diurética solo serán cambios transitorios y a largo plazo tanto la función cardiaca como renal se verán beneficiadas (21).

En el segundo contexto deberemos revisar y optimizar nuestra terapia diurética para disminuir la congestión de nuestro paciente, tendríamos que catalogar al mismo como un paciente resistente a furosemida, asimismo se debe optimizar la terapia diurética acorde con las características de nuestros pacientes ¿qué opciones tenemos?

Bloqueo secuencial de la nefrona:

Diuréticos tiazídicos:

Para este el uso de diuréticos tipo tiazida se ha consolidado como la primera opción terapéutica, ya que se ha demostrado mejoría en la diuresis sin incremento en deterioro de la función renal (22), se debe resaltar que como efecto adverso puede asociarse disminuciones del potasio, sodio, cloro e hiperuricemia (23).

Antagonistas del receptor mineralocorticoide:

Espironolactona y eplerenona se caracterizan en cuanto a su efecto diurético bajo sin embargo en conjunto con otros diuréticos su efecto se potencia. Al día de hoy tenemos estudios como el ATHENA-HF (24) donde se demostró que en el contexto de la insuficiencia cardiaca aguda estos fármacos son bien tolerados,

aunque no se demostró una clara tendencia en cuanto a mejora de desenlaces clínicos, pese a esto son un fármaco útil como parte del bloqueo tubular secuencial posterior al inicio de las tiazidas, estabilizando algunos de los efectos adversos de estas como lo es la hipopotasemia (8).

Acetazolamida

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que actúa en túbulo contorneado proximal bloqueando el intercambiador de sodio-hidrógeno. Ha demostrado tener un rol en la congestión refractaria en estudios anteriores y se ha considerado por sí sola con un poder diurético de 125 mg orales de acetazolamida equivalentes a 40 mg de furosemida (25). Recientemente se ha publicado el estudio ADVOR donde se utiliza Acetazolamida conjuntamente con furosemida encontrando un incremento en la diuresis, sin embargo este efecto fue estadísticamente significativo en paciente que reciben menos de 60 mg día de furosemida. Claramente por sus características tendría factores que fortalecen su uso en los pacientes que cursen con hipocloremia más alcalosis metabólica (5).

¿Cómo tratar la distribución vascular?

Solución salina hipertónica 3%

Moviliza el líquido desde el intersticio hacia el compartimiento intravascular a través de fuerzas osmóticas y por tanto mejora el flujo sanguíneo renal y la llegada de los diuréticos al túbulo renal (26). La administración de solución salina 3% en dosis de 150 mL para 30 minutos se ha consolidado como una alternativa para optimizar el volumen circulante a partir de la optimización de la presión oncótica y el volumen intravascular circulante. Griffin et al., evidenciaron con esta dosis un incremento en la diuresis, pérdida de peso, sodio sérico, cloro y concentraciones de creatinina (27).

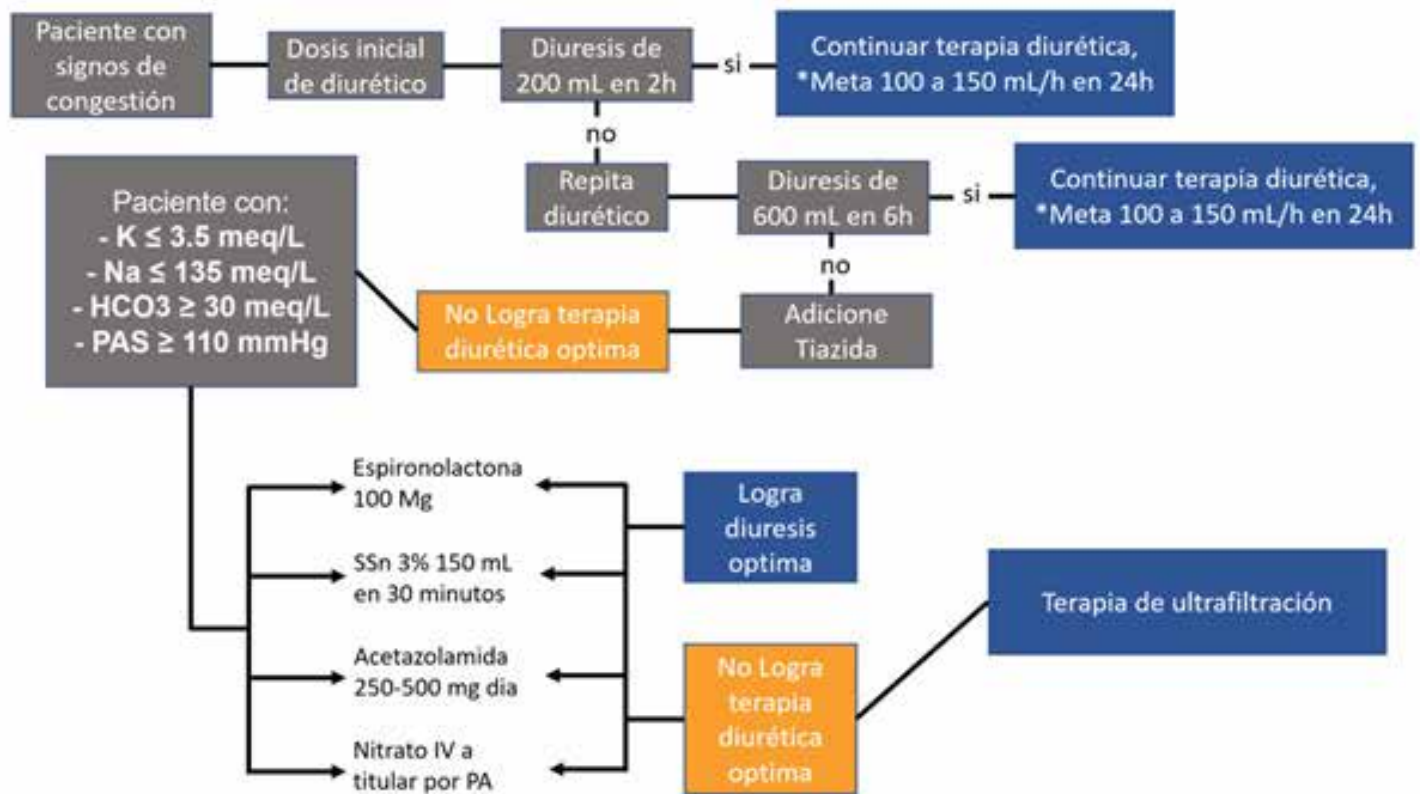


Figura 3. Algoritmo de manejo del paciente con insuficiencia cardiaca aguda con congestión. IV: intravenoso, SSn: Solución Salina, PAS: Presión arterial sistólica, PA: presión arterial.

Uso de nitratos

El uso de nitratos bajo la premisa de su aporte al manejo de la redistribución y la corrección en las presiones vasculares periféricas incrementadas como parte del manejo de la insuficiencia cardiaca descompensada ha sido controversial, esta ha llegado a ser recomendada en las guías siempre que se manejan presiones arteriales sistólicas sobre los 110 mmHg, en algunos casos pudiendo tolerar hasta 90 mm Hg, siendo estas recomendaciones incluidas en las guías de la sociedad europea de cardiología, debemos recordar que para esto el paciente debe tener índices cardiacos adecuados para no generar un colapso hemodinámico (28).

La última línea de manejo en caso de seguir el algoritmo propuesto en la Figura 3 y no lograr el proceso de descongestión óptimo deseado sería iniciar terapia de reemplazo renal sea peritoneal o por hemofiltración, el ultrafiltrado pese a que en meta análisis no ha demostrado directamente factores diferenciales, se convierte en una medida al alcance para el paciente que las medidas farmacológicas no fueron eficaces (10).

Conclusión

La congestión en la insuficiencia cardiaca es la principal causa de hospitalización en esta patología, su adecuado abordaje es esencial en el componente diagnóstico y terapéutico. Desde el punto de vista terapéutico el manejo de la entidad debe realizarse de manera dinámica, adaptando el tratamiento a las características individuales de cada paciente y a la obtención de metas planteadas para el mismo.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009; 360:1418-28. Doi: 10.1056/NEJMsa0803563.
- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2476-86. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
- de la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, Górriz JL, Cobo Marcos M, Núñez J. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. *Nefrología.* 2022;42:145-62. Doi: 10.1016/j.nefro.2021.04.006.
- Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, McMurray JJV, Jhund PS, Packer M, et al. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF. *Circulation* 2019;140:1369-79. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039920.
- Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1591-600. Doi: 10.1002/ejhf.1307.

6. Argaiz ER. VExUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28:252-61. Doi: 10.1053/j.ackd.2021.03.004.
7. Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423-33. Doi: 10.1093/eurjhf/hfq045.
8. Rodríguez-Espinosa D, Guzman-Bofarull J, De La Fuente-Mancera JC, Maduell F, Broseta JJ, Farrero M. Multimodal strategies for the diagnosis and management of refractory congestion. an integrated cardiorenal approach. *Front Physiol.* 2022;13: 913580. doi: 10.3389/fphys.2022.913580..
9. Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed. *Circ Heart Fail.* 2016;9: e002922. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002922.
10. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail.* 2014;2:298-305. Doi: 10.1016/j.jchf.2014.02.007.
11. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285:1441-6. Doi: 10.1056/NEJM197112232852601.
12. 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;4:833-43. Doi: 10.1016/j.jchf.2016.06.007.
13. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical role of ca125 in worsening heart failure: A BIostat-CHF Study subanalysis. *JACC Heart Fail.* 2020;8:386-97. Doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.005.
14. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, 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;21:137-55. Doi: 10.1002/ejhf.1369.
15. Márquez L, Luz L. Congestión y su diagnóstico en la insuficiencia cardíaca crónica descompensada. *Insufic Cardíaca.* 2020;15:106-18.
16. 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. Doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
17. 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;69:3042-51. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.042.
18. Park JJ, Kim S-H, Oh I-Y, Choi D-J, Park H-A, Cho H-J, et al. The effect of door-to-diuretic time on clinical outcomes in patients with acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6:286-94. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.12.017.
19. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure--from physiology to clinical trials. *N Engl J Med.* 2017;377:1964-75. Doi: 10.1056/NEJMra1703100.
20. 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;42:3599-726. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
21. Ruggenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J.* 2011;32:2476-8. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr242.
22. Cox ZL, Sarrell BA, Cella MK, Tucker B, Arroyo JP, Umanath K, et al. Multinephron segment diuretic therapy to overcome diuretic resistance in acute heart failure: a single-center experience. *J Card Fail.* 2022;28:21-31. Doi: 10.1016/j.cardfail.2021.07.016.
23. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in states of volume overload: core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2022;80:264-76. Doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.029.
24. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF Randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:950-8. Doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
25. Núñez J, Heredia R, Payá A, Sanchis I, del Prado S, Miñana G, et al. Use of acetazolamide in the treatment of patients with refractory congestive heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2018;36:e12465. Doi: 10.1111/1755-5922.12465.
26. Burbano JDO, Giraldo CIS, Marín DAE. Solución salina hipertónica y dosis altas de diurético, ¿qué sabemos y cómo podemos usarlos en congestión persistente? *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 2021;2:247-53. Doi: 10.47487/apccv.v2i4.159.
27. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, et al. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. center's experience. *JACC Heart Fail.* 2020;8:199-208. Doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.012.
28. Alzahri MS, Rohra A, Peacock WF. Nitrates as a treatment of acute heart failure. *Card Fail Rev.* 2016;2:51-5. Doi: 10.15420/cfr.2016:3:3

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBY-NC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

