

Artículo especial

Consenso sobre el abordaje de la sobrecarga hidrosalina en insuficiencia cardiaca aguda. Recomendaciones SEMI/SEC/S.E.N.



Pau Llàcer^{a,b,◇}, Gregorio Romero^{c,d,◇}, Joan Carles Trullàs^{e,f}, Rafael de la Espriella^{g,h}, Marta Cobo^{i,h}, Borja Quiroga^j, Jesús Casado^k, María F. Slon-Roblero^{l,m}, José Luis Morales-Rullⁿ, José Ignacio Morgado^o, Alberto Ortiz^{p,q}, Francesc Formiga^r, María Melendo-Viu^s, Patricia de Sequera^t, Alejandro Recio^o, Javier Díez^{h,u}, Luis Manzano^{a,b} y Julio Núñez^{g,h,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (Irycis), Madrid, España

^b Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Grupo de Trabajo de Medicina CardioRenal (CaReSEN), Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Olot, Girona, España

^f Laboratori de Reparació i Regeneració Tissular (TRbLab), Institut de Recerca i Innovació en Ciències de la Vida i de la Salut a la Catalunya Central (IrisCC), Barcelona, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universitat de València, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de Valencia (Incliva), Valencia, España

^h Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana (IDIPHISA), Majadahonda, Madrid, España

^j Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación del Hospital de La Princesa (IIS-La Princesa), Madrid, España

^k Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^l Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^m Área de las Enfermedades Cardiovasculares y Renales, Instituto Navarro para la Investigación de la Salud (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

ⁿ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Institut de Recerca Biomèdica (IRBLeida), Lleida, España

^o Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^p Servicio de Nefrología e Hipertensión, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (iIS-FJD), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud b0d0 (RICORSb0d0), Madrid, España

^q Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

^r Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^s Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^t Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^u Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2023

Aceptado el 9 de enero de 2024

On-line el 17 de enero de 2024

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca aguda

Sobrecarga hídrica

Abordaje multiparamétrico

Diuréticos

Keywords:

Acute heart failure

Fluid overload

Multiparametric approach

Diuretics

RESUMEN

El exceso de volumen en la insuficiencia cardiaca explica la mayoría de los síntomas y signos, y está relacionado con la progresión de la enfermedad. Es un fenómeno complejo que va más allá del incremento de presiones intravasculares, lo que dificulta su correcto diagnóstico y supone un gran reto terapéutico. En la actualidad, se recomienda un abordaje multiparamétrico que incluya datos clínicos (síntomas y signos), pruebas de imagen y biomarcadores. El presente artículo propone un enfoque terapéutico práctico de la sobrecarga hidrosalina en la insuficiencia cardiaca tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio. Este documento es una iniciativa de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) en colaboración con la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.).

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Consensus on the approach to hydrosaline overload in acute heart failure. SEMI/SEC/S.E.N. recommendations

ABSTRACT

Most of the signs and symptoms of heart failure can be explained by fluid overload, which is also related to disease progression. Fluid overload is a complex phenomenon that extends beyond increased intravascular pressures and poses challenges for accurate diagnosis and effective treatment. Current recommendations advise a multiparametric approach, including clinical data (symptoms/signs), imaging tests, and biomarkers. This article proposes a practical therapeutic approach to managing

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com (J. Núñez).

✉ [@yulnunezwill](https://twitter.com/yulnunezwill), [@Sociedad_SEMI](https://twitter.com/Sociedad_SEMI), [@IcyfaSemi](https://twitter.com/IcyfaSemi), [@secardiologia](https://twitter.com/secardiologia), [@SENefrologia](https://twitter.com/SENefrologia), [@Tubulocentric](https://twitter.com/Tubulocentric), [@paullaceriborra](https://twitter.com/paullaceriborra)

◇ Estos autores son igualmente primeros autores.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.01.003>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

hydrosaline overload in heart failure in both inpatient and outpatient settings. This document is an initiative of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) in collaboration with the Spanish Society of Cardiology (SEC) and the Spanish Society of Nephrology (S.E.N.).

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides
 ACZ: acetazolamida
 HCTZ: hidroclorotiacida
 IC: insuficiencia cardiaca
 ICA: insuficiencia cardiaca aguda
 iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
 SSH: suero salino hipertónico
 UF: ultrafiltración

PRÓLOGO

Este documento es una iniciativa de la Sociedad Española de Medicina Interna en colaboración con la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Nefrología. Se formó un grupo de 18 expertos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) (seis internistas, seis cardiólogos y seis nefrólogos), coordinado por un clínico de cada especialidad. Se seleccionó los temas principales y se distribuyó entre tres grupos de trabajo, cada uno de ellos con seis miembros, dos de cada especialidad. El grado de recomendación del documento sigue las directrices de las guías de práctica clínica¹. Se evaluó, discutió y validó, por parte del grupo de expertos, los aspectos en los que no había recomendación al respecto según las guías de práctica clínica.

INTRODUCCIÓN

La expansión de volumen es un componente central en la definición del *empeoramiento de la IC*². Aunque la mayoría de los pacientes con IC experimentan mejoría clínica cuando reciben diuréticos, la respuesta es heterogénea, por lo que es esencial profundizar en la fisiopatología del exceso de volumen para optimizar e individualizar su tratamiento^{2,3}.

La evidencia actual sugiere que la sobrecarga hidrosalina presenta una gran diversidad en cuanto a gravedad, cantidad y distribución³. Ello se debe a su compleja fisiopatología, con múltiples y entrelazados mecanismos: anatomía y función cardíacas, cambios en la capacitancia venosa sistémica y pulmonar, función de barrera endotelial vascular, activación neurohormonal, interacción entre las presiones hidrostática y oncótica en los compartimentos capilar e intersticial, e integridad y distensibilidad del sistema linfático³. Todo lo anterior puede resultar en una desconexión entre la sobrecarga de presión y la de volumen, y dar lugar a diferentes patrones clínicos y hemodinámicos⁴. Así, en unos pacientes predomina la redistribución de volumen desde el territorio vascular esplácnico al pulmonar, mientras que en otros es la sobrecarga hidrosalina endovascular/intersticial. Una visión actualizada de la congestión/expansión de volumen obliga a una clasificación más exhaustiva en función del inicio (agudo frente a crónico), la distribución regional (sistémica frente a pulmonar), el compartimento de distribución (endovascular frente a intersticial), y la distinción entre clínica y subclínica⁵. Una óptica identificación de estos fenotipos mediante un abordaje multiparamétrico seguramente permitirá un mejor tratamiento de la IC³ (figura 1). Este enfoque, además, permitirá detectar esa congestión residual o

subclínica que puede estar presente al alta hospitalaria o tras un tratamiento inicial durante una descompensación ambulatoria, y que implica un peor pronóstico para el paciente, tanto de mortalidad como de reingresos por IC. El abordaje multiparamétrico de la descongestión, complementando los signos y síntomas principalmente con la ecografía a pie de cama y parámetros analíticos (péptidos natriuréticos, antígeno carbohidrato 125, hematocrito), ha ayudado en su detección y tratamiento. Además, el tratamiento guiado por antígeno carbohidrato 125 durante la hospitalización y a nivel ambulatorio ha demostrado mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. La ecografía pulmonar también podría ayudarnos a guiar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA), como se ha observado en ensayos clínicos aleatorizados^{6,7}. Así pues, consideramos que los parámetros ecográficos y analíticos de descongestión podrían ser herramientas útiles para minimizar la congestión residual y guiar el tratamiento depleitivo de nuestros pacientes^{3,5} (figura 2).

El objetivo de este documento es resumir las recomendaciones, basadas en la evidencia científica y en la opinión de un panel de expertos, sobre el tratamiento de la sobrecarga hidrosalina, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio, proponiendo un enfoque terapéutico práctico desarrollado por un panel de expertos de la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Nefrología.

TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA HIDROSALINA

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa constituyen la principal línea de tratamiento del exceso de volumen en la IC². Furosemida es el fármaco más utilizado de esta familia, pero presenta una biodisponibilidad muy variable y errática por vía oral (v.o.)². Por ello, fármacos con un mejor perfil teórico, como bumetanida o torasemida, podrían ofrecer ventajas. Sin embargo, los resultados del estudio TRANSFORM-HF no mostraron diferencias en los beneficios clínicos a largo plazo entre furosemida y torasemida⁸.

La mayor evidencia disponible hasta la fecha sobre la dosificación de diuréticos de asa en ICA la sustenta el estudio DOSE-HF⁹, en el que se compararon dos estrategias diferentes: por un lado, furosemida intravenosa (i.v.) en 2 bolos diarios frente a perfusión continua, y por otro, dosis bajas (equivalentes a la dosis oral previa del paciente) o altas (2,5 veces la dosis oral previa) de furosemida. En la comparación entre el bolo y la infusión continua, no hubo diferencias significativas en la evaluación global de síntomas ni en el cambio medio de los valores de creatinina. La estrategia de dosis altas se asoció a una tendencia no significativa a la mejoría de los síntomas, mayor diuresis, disminución de peso y pérdida neta de fluidos a las 72 h, a expensas de un empeoramiento transitorio de la función renal⁹.

Vía de administración

En pacientes con ICA, la recomendación actual es utilizar un tratamiento escalonado y progresivo de diuréticos i.v. en función de la respuesta diurética, empezando con dosis altas i.v. (2 veces la dosis diaria basal oral), e ir reduciendo progresivamente hasta alcanzar la dosis mínima eficaz por v.o.².

Fenotipos de congestión: evaluación multiparamétrica

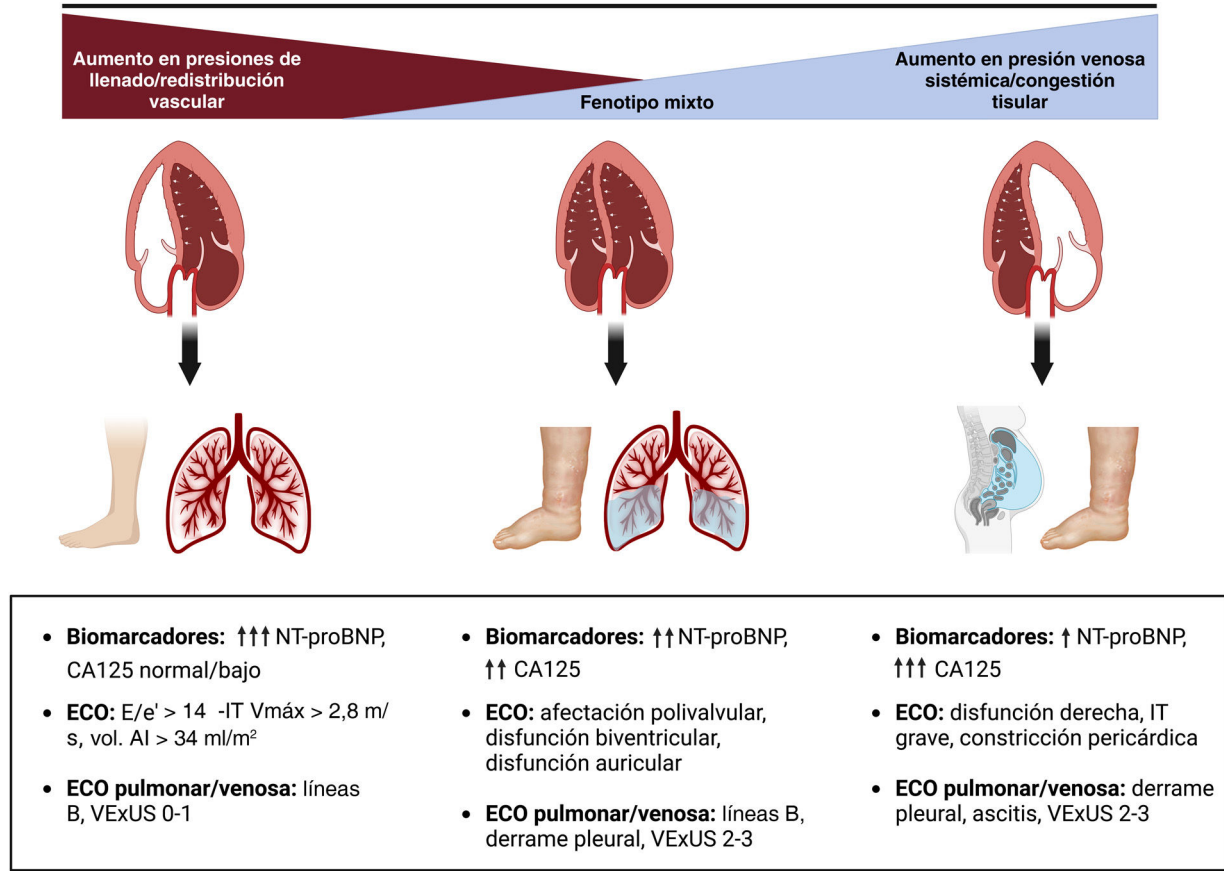


Figura 1. Fenotipos de sobrecarga hidrosalina. Evaluación multiparamétrica. CA125: antígeno carbohidrato 125; ECO: ecografía; IT: insuficiencia tricuspídea; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B; VExUS: ecografía de exceso venoso; V_{máx}: volumen máximo; vol. AI: volumen de la aurícula izquierda.

Además de las v.o. e i.v., también se dispone de la opción subcutánea (s.c.). Un pequeño ensayo clínico realizado en pacientes con ICA tratados de forma ambulatoria mostró que no se observaron diferencias significativas en la diuresis a las 6 h entre la vía i.v. y la s.c., utilizando una nueva formulación de furosemida s.c. con pH neutro¹⁰.

También se ha constatado beneficio con furosemida convencional en estudios observacionales^{11,12}.

Diuréticos tiacídicos

Las tiacidas inhiben el cotransportador de sodio-cloruro en el túbulo contorneado distal², eliminando agua y sodio en menor medida que los diuréticos de asa, ya que actúan en segmentos distales de la nefrona. El aumento compensatorio de la reabsorción de sodio y agua en segmentos distales por los diuréticos de asa es la razón por la que las tiacidas podrían desempeñar un papel en situaciones de resistencia a estos. Los resultados del reciente estudio CLOROTIC respaldan esta hipótesis¹³. En este estudio, se aleatorizó a 230 pacientes hospitalizados por ICA a pasar de recibir tratamiento con 80 mg o más de furosemida v.o. a hidrocortiacida (HCTZ) o placebo, además de un régimen protocolizado de furosemida i.v. Los pacientes que recibieron HCTZ experimentaron una mayor pérdida de peso y descongestión a las 72 h, a expensas de más hipopotasemia y deterioro de la función renal, aunque, al igual que en el estudio DOSE-HF⁹, este hecho no se tradujo en un peor pronóstico¹¹, a pesar de que el

estudio no se diseñó ni tuvo potencia para analizar este efecto. De forma reciente, un subestudio del CLOROTIC muestra que el tratamiento diurético combinado con tiacidas es eficaz y seguro en todo el espectro de la función renal¹⁴.

Acetazolamida

Acetazolamida (ACZ) es un diurético que actúa en el tubo contorneado proximal bloqueando la enzima anhidrasa carbónica, involucrada en la conversión del dióxido de carbono y agua en ácido carbónico². Se ha evaluado el tratamiento con ACZ en pacientes con ICA congestiva refractaria a tratamiento diurético². La evidencia más sólida y reciente proviene del ensayo clínico ADVOR, que aleatorizó a 519 pacientes con ICA y evidencia de sobrecarga hídrica¹⁵. En este estudio, la adición de ACZ i.v. al tratamiento con diuréticos de asa resultó en una mayor descongestión, natriuresis y diuresis a corto plazo, aunque no redujo las hospitalizaciones y mortalidad a corto plazo¹⁵. De este modo, ACZ i.v. (500 mg/día) podría considerarse en pacientes con ICA junto con tratamiento intensivo con diuréticos de asa.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides

El efecto de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) sobre la respuesta diurética en la ICA es controvertido^{2,16}. El principal ensayo de ARM en ICA, el ATHENA-HF¹⁶, mostró resultados neutros. Aleatorizó a 360 pacientes a recibir

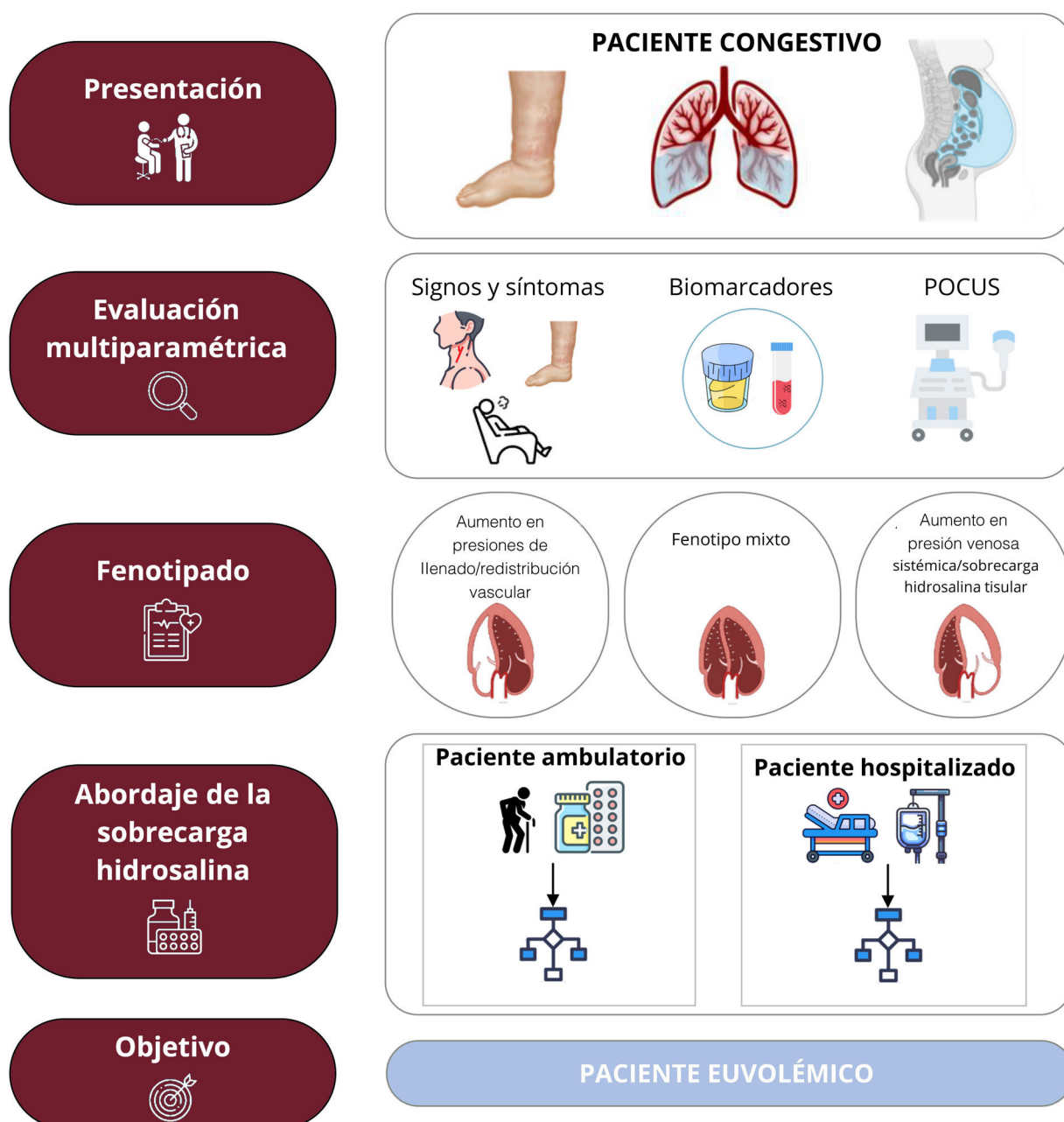


Figura 2. Figura central. Abordaje de la sobrecarga hidrosalina en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda: enfoque clínico y recomendaciones terapéuticas. POCUS: ecografía a pie de cama.

espironolactona (100 mg/día) frente a placebo o dosis bajas (12,5 o 25 mg/día) durante 96 h, junto con un diurético de asa. Aunque no se registró episodios adversos, no hubo diferencias en valores de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP), parámetros de eficacia diurética, mortalidad o descompensación de la IC. Una posible explicación es la conversión lenta de la espironolactona a sus metabolitos activos, y que se trató a un 25% de los pacientes del grupo placebo con 25 mg de espironolactona¹⁶. En un estudio no aleatorizado donde se comparó la eficacia natriurética y diurética en pacientes con ICA y fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$ que recibían diuréticos de asa i.v., la administración de clortalidona frente a espironolactona se asoció a una mayor natriuresis y diuresis a corto plazo¹⁷.

De este modo, se podría considerar los ARM, además de en los pacientes con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 40\%$), en aquellos con

resistencia diurética pese a recibir tratamiento combinado con dosis optimizadas de diurético de asa, tiacidas o diuréticos proximales, fundamentalmente en presencia de hipopotasemia.

Acuaréticos

Tolvaptán es un antagonista directo del receptor de la vasopresina 2. En la ICA, se ha evaluado este fármaco, en dosis de 30 mg v.o., en tres ensayos clínicos: el EVEREST¹⁸, el TACTICS-HF¹⁹ y el SECRET-HF²⁰. Sobre tratamiento diurético estándar, en todos ellos tolvaptán consiguió una reducción de peso y una diuresis significativamente superiores a las del placebo a corto plazo. Sin embargo, su uso no se tradujo en beneficios de mortalidad o rehospitalización a medio o largo plazo¹⁸. Un subestudio del EVEREST sugiere un incremento significativo de los valores de sodio plasmático, y una mayor descongestión y reducción de episodios adversos clínicos en pacientes con

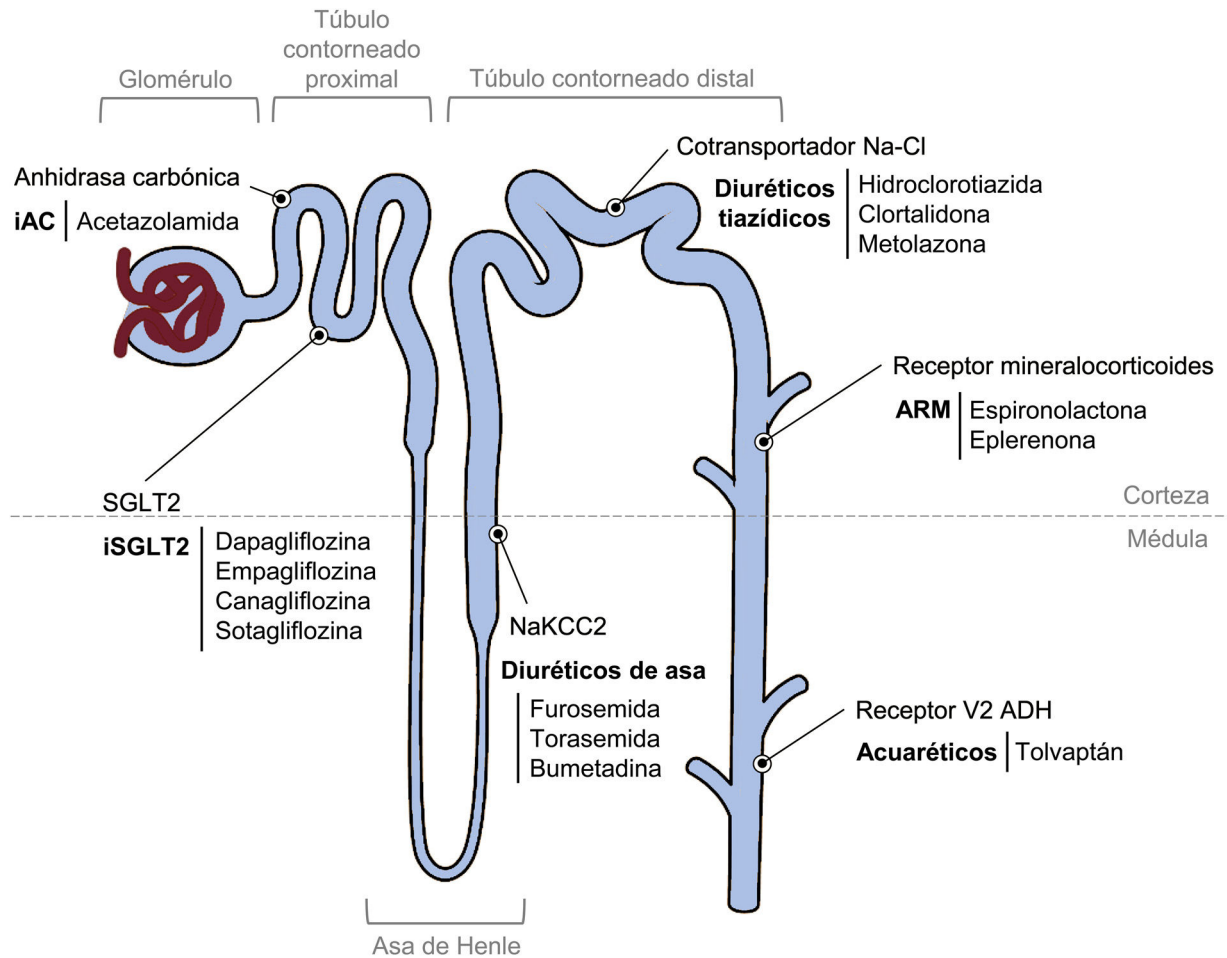


Figura 3. Mecanismos de acción y niveles en los que actúan los diferentes fármacos. ADH: vasopresina; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; iAC: inhibidores de la anhidrasa carbónica; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; Na-Cl: sodio-cloro; NaKCC2: cotransportador sodio, potasio, dos cloros.

hiponatremia²¹. Es un fármaco seguro que no produce cambios hemodinámicos significativos, y que puede administrarse de forma segura y eficaz en pacientes con enfermedad renal avanzada²². En pacientes con ICA tratados con un régimen diurético intensivo, la adición de tolvaptán podría ser una opción terapéutica cuando coexista hiponatremia.

Por último, la urea oral (15-30 g) es un fármaco con propiedades acuaréticas reconocidas²³. Si bien se podría considerar una opción acuarética, se necesita estudios de intervención específicos en pacientes con IC.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Más allá de los beneficios cardiorrenales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)²⁴⁻²⁹, su papel como diurético no parece tan relevante. Estos fármacos ejercen un efecto natriurético moderado y acuarético predominante³⁰. Su eficacia en la ICA viene sustentada por varios ensayos clínicos cuyos objetivos primarios eran analizar el efecto de los iSGLT2 en el pronóstico, con un interés residual en su efecto diurético. El ensayo SOLOIST-WHF, que solo incluyó pacientes diabéticos, es el mayor estudio hasta la fecha que evaluó la eficacia y seguridad de sotagliflozina frente a placebo³¹. Este estudio mostró que sotagliflozina, iniciada antes o poco después del alta hospitalaria, resultó en un buen perfil de seguridad y un número significativamente menor de muertes por causas cardiovasculares, hospitalizaciones y visitas urgentes por IC

en comparación con placebo³¹. El estudio EMPULSE comparó empagliflozina 10 mg/día frente a placebo en pacientes con ICA inicialmente estabilizada³². Este estudio mostró que se toleró bien el inicio de empagliflozina en este contexto, que resultó en un beneficio clínico neto significativo en los 90 días posteriores al comienzo del tratamiento³².

El estudio más importante hasta la fecha que analiza el efecto diurético de los iSGLT2 en el escenario agudo es el DAPA-RESIST³³, que comparó dapagliflozina 10 mg/día frente a metolazona 5-10 mg una vez al día durante un periodo de tratamiento de 3 días en pacientes hospitalizados por ICA y resistentes al tratamiento con furosemida i.v., aleatorizados antes de las 24 h de su estancia hospitalaria. El criterio de valoración principal (cambio de peso) no difirió a 5 días³³, si bien se requirió una dosis total más alta de furosemida en el grupo de dapagliflozina, con una eficacia diurética menor que en el de metolazona, con un buen perfil de seguridad para dapagliflozina y menos alteraciones bioquímicas (función renal, sodio y potasio).

Con la evidencia disponible, se recomienda que, salvo contraindicación, todos los pacientes con IC crónica y aguda sean subsidiarios de tratamiento con iSGLT2. En fase aguda, con la evidencia disponible, podrían iniciarse desde las primeras horas de la reagudización, no por su potencia diurética, sino por sus beneficios en el pronóstico.

Se recoge el conjunto de los fármacos mencionados y sus propiedades en la [tabla 1 del material adicional](#), y se representa en la [figura 3](#).

Otros tratamientos

Furosemida más suero salino hipertónico

La refractariedad al tratamiento diurético se asocia a un mayor riesgo de mortalidad y lesión renal aguda^{2,3}. Es común en pacientes con fenotipo de congestión tisular predominante, donde sería teóricamente apropiado incrementar el transporte de sodio y agua al espacio endovascular.

Un ensayo clínico doble ciego que incluyó a 94 pacientes con IC refractaria con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo³⁴ comparó dosis altas de furosemida i.v. (500-1.000 mg/día) con las mismas dosis de furosemida más infusión de suero salino hipertónico (SSH). Los autores mostraron una mayor pérdida de peso, mayor reducción de péptidos natriuréticos, estancia hospitalaria más corta y menor riesgo de reingreso a 30 días en el grupo tratado con SSH³⁴. El ensayo clínico SMAC-HF³⁵, que incluyó a 1.927 pacientes con ICA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y clase funcional III de la *New York Heart Association*, mostró que los pacientes que recibieron SSH durante la hospitalización presentaron una mejor diuresis y reducción de la estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad a 57 meses frente a aquellos que recibieron placebo, lo que demostró seguridad clínica³⁵. Las limitaciones de este tratamiento son la necesidad de emplear dosis muy elevadas de furosemida y la heterogeneidad en la concentración de cloruro sódico utilizado, que va desde el 1,4 hasta el 7,5%. Esto sugiere que esta estrategia se debe reservar para pacientes con congestión refractaria que reciban tratamiento diurético intensivo.

Técnicas de ultrafiltración extracorpórea y diálisis peritoneal continua ambulatoria

Las guías europeas de práctica clínica más recientes recomiendan utilizar el tratamiento renal sustitutivo en pacientes con resistencia diurética y persistencia de la sobrecarga hidrosalina o con marcado deterioro de la función renal (clase de recomendación IIa)¹.

La ultrafiltración (UF) implica eliminar agua plasmática mediante una membrana semipermeable con gradiente de presión transmembrana³⁶. Se puede realizar mediante las técnicas convencionales de hemofiltración, hemodiálisis y diálisis peritoneal, o con dispositivos de UF con acceso venoso periférico. Entre las potenciales ventajas de la UF, comparada con los diuréticos,

destaca la mayor eliminación de sodio debido a un ultrafiltrado isotónico con el plasma (134-138 mmol/l de ultrafiltrado), en comparación con la eliminación de líquido hipotónico producida por los diuréticos, y una tasa de eliminación de líquido más controlada³⁶. Un reciente metanálisis que incluye los principales ensayos clínicos que comparan ambas estrategias concluye que la UF es segura, pero no disminuye el riesgo de mortalidad ni de rehospitalización³⁷.

Otra opción de UF para el abordaje más a largo plazo de la IC congestiva refractaria al tratamiento diurético es la diálisis peritoneal continua ambulatoria. En IC refractaria, ha mostrado beneficios clínicos, funcionales y pronósticos a largo plazo³⁸. Sin embargo, no hay estudios aleatorizados al respecto.

Inótrupos y vasopresores

Estos grupos farmacológicos se reservan para situaciones en las que la sobrecarga hidrosalina se acompañe de hipoperfusión periférica. Según las recomendaciones de las guías de práctica clínica, se puede considerar los inótrupos en pacientes con presión arterial sistólica < 90 mmHg y evidencia de hipoperfusión que no responden al tratamiento estándar, para mejorar la perfusión periférica y mantener la función de los órganos (clase IIb, nivel de evidencia C)¹. Se podría considerar los vasopresores en pacientes con shock cardiogénico para aumentar la presión arterial y mantener la perfusión de los órganos vitales (clase IIb, nivel de evidencia B)¹.

ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA SOBRECARGA HIDROSALINA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Paciente hospitalizado

El tratamiento de la sobrecarga hidrosalina del paciente hospitalizado por ICA requiere una adecuada aproximación diagnóstica y etiológica (sobrecarga hídrica o redistribución vascular), una correcta valoración de la situación renal y hemodinámica sistémica, y un conocimiento de las distintas opciones terapéuticas.

En los casos en los que predomine la sobrecarga hidrosalina, se deberá administrar un tratamiento diurético intensivo, mientras que, si predomina la redistribución vascular, el tratamiento diurético tendría que ser menos intensivo, combinándose con vasodilatadores² (tabla 2 del material adicional). En situaciones clínicas que se

Tabla 1
Grados de sobrecarga hidrosalina según un abordaje multiparamétrico

Variables	Euvolemia	Leve	Moderada	Grave
<i>Variables clínicas</i>				
Ortopnea	No	1 almohada	2 almohadas	Continua
IY, cm	< 6	6-9	9-15	> 15
Crepitantes	Ausente	Bases	< 50%	> 50%
Edemas	Ausentes	Tobillos	Rodillas	> Rodillas
Ascitis	No	Mínima, no requiere punción	Moderada, susceptible de punción	A tensión, requiere punción
<i>Biomarcadores</i>				
CA125, U/ml	< 20	20-34	35-99	> 100
BNP/NT-proBNP, pg/ml	< 100/< 300	100-400/300-1.800	400-2.500/1.800-10.000	> 2.500/> 10.000
<i>Ecografía pulmonar</i>				
Derrame pleural	Ausente	< 1 cm	> 1 cm	Atelectasia
Líneas B	Ausente	< 3 líneas por campo	> 3 líneas en menos de 2 regiones por pulmón afectadas	> 3 líneas en 2 regiones por pulmón afectadas
VExUS	0	1	2	3

BNP: péptido natriurético cerebral; CA125: antígeno carbohidrato 125; IY: ingurgitación yugular; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B; VExUS: ecografía de exceso venoso.

acompañen de hipoperfusión tisular, se debe valorar la prescripción de inótrupos o vasopresores¹ (tabla 2 del material adicional).

En primer lugar, se debe establecer la gravedad de la sobrecarga hidrosalina del paciente (tabla 1), y conocer si este recibe o no tratamiento diurético de forma basal y en qué dosis. La escala puntúa de 0 a 3 cada una de las 10 variables, siendo el puntaje total de 30. Para considerar la sobrecarga hidrosalina moderada o grave, se requiere la presencia de, al menos, un valor máximo de cada categoría (clínica, biomarcadores y ecográfica). El objetivo del tratamiento debe ser intentar alcanzar la euolemia del paciente, aplicando la escala de evaluación de la sobrecarga hidrosalina (tabla 1), siendo un valor ≤ 4 el recomendable.

Diuréticos de asa

El diurético fundamental para el abordaje inicial de la sobrecarga hidrosalina es furosemida por vía i.v.^{1,2,39} (clase I, nivel de evidencia B). En pacientes a los que no se ha tratado previamente con diuréticos, la dosis inicial idónea es de 20-40 mg de furosemida i.v. en bolo^{1,2,39}. En el caso contrario, los pacientes deberán recibir el doble de la dosis que toman habitualmente^{1,2,39}. Se debe tener en cuenta que los pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente aquellos con estadios más avanzados (filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73 m²), van a presentar concentraciones tubulares de diurético más bajas, con la consiguiente menor respuesta, por lo que la dosis inicial debe ser entre 2 y 3 veces superior a la de los pacientes con función renal normal².

Antes de administrar el bolo de furosemida es recomendable que el paciente miccione y vacíe la vejiga. Inmediatamente después se le debe administrar el bolo de furosemida, y extraer una muestra de orina a las 2 h, con el fin de analizar los valores de sodio en orina¹. Valores de sodio en orina < 70 mmol/l sugieren una respuesta diurética insuficiente a la dosis inicial administrada^{1,2,40}. También debemos evaluar la diuresis a las 6 h, considerando una escasa respuesta diurética valores < 100-150 ml/h². Si el sodio urinario a las 2 h es < 70 mmol/l o la

diuresis a las 6 h es < 100 ml/h, se recomienda duplicar la dosis de furosemida en bolo, que se administrará cada 12 h (también se puede iniciar una perfusión continua con la dosis total diaria, sin exceder los 400-600 mg/día), siendo estas medidas prioritarias en los pacientes con disfunción renal². El ensayo clínico PUSH-AHF mostró que el tratamiento depletivo guiado por el sodio urinario frente al abordaje estándar se tradujo en una mayor natriuresis y diuresis, sin obtener diferencias en episodios clínicos (mortalidad total u hospitalizaciones por IC) a los seis meses⁴¹.

Bloqueo secuencial de la nefrona

Se recomienda añadir un segundo diurético de forma precoz, principalmente si la sobrecarga hídrica es muy patente, el paciente lleva ya tratamiento previo con altas dosis de diuréticos de forma basal y no ha respondido de forma adecuada al bolo inicial¹. En este escenario, podemos emplear diuréticos de acción distal, como HCTZ o clortalidona (no hay evidencia basada en ensayos para clortalidona), o de acción proximal, como ACZ i.v. (si no es posible su administración i.v., la administraremos v.o., con menor evidencia). Se recomienda priorizar una tiacida en pacientes con tratamiento previo con furosemida ambulatoria a dosis ≥ 80 mg/día¹³ y en ausencia de hiponatremia. Se recomienda priorizar ACZ en pacientes tratados con dosis basales más bajas de furosemida ambulatoria, y con valores elevados de bicarbonato e hipocloremia^{15,41}. Es recomendable dar suplementos de potasio v.o. a los pacientes tratados con tiacidas, principalmente a aquellos con valores de potasio en plasma < 4 mmol/l, teniendo precaución en los que tienen deterioro de la función renal.

La evaluación de la respuesta diurética se realizará de nuevo a las 24 horas². Debería incluir la evolución clínica, diuresis, ecografía y biomarcadores. Si no hay mejoría clínica y la diuresis es < 100 ml/h, se debe doblar la dosis de furosemida i.v. manteniendo el segundo diurético^{13,15}. Si la evolución clínica y el ritmo de diuresis son adecuados (> 100 ml/h), se debe mantener el tratamiento pautado. A las 48 h, haremos una evaluación

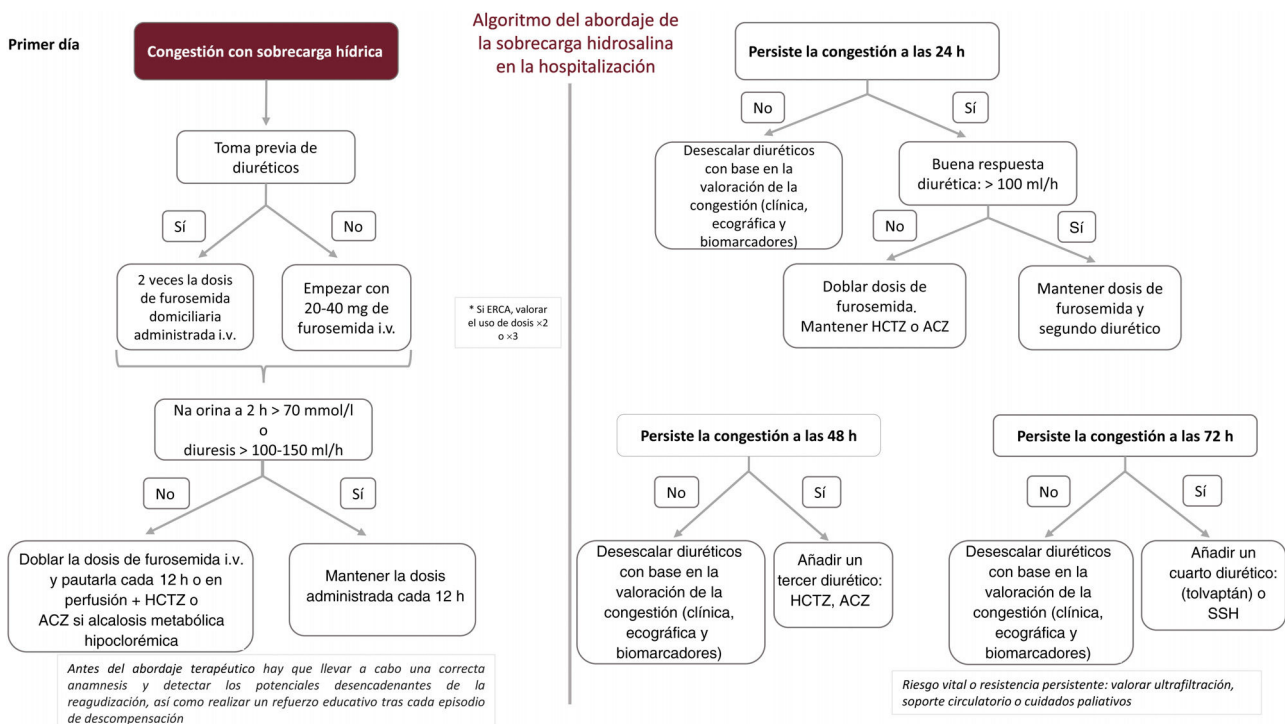


Figura 4. Algoritmo del abordaje de la sobrecarga hidrosalina en hospitalización. ACZ: acetazolamida; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; HCTZ: hidroclorotiacida; i.v.: intravenoso; Na: sodio; SSH: suero salino hipertónico.

multiparamétrica de la congestión. En caso de mejoría o resolución de la congestión, se procederá a una desescalada en el tratamiento depletivo. Si, por el contrario, la respuesta no es satisfactoria, se recomienda asociar un tercer diurético (tiacida o ACZ, según la elección inicial).

A las 72 h, realizaremos una nueva evaluación y repetiremos los mismos procedimientos.

En caso de persistencia de la sobrecarga hídrica, se podría considerar un cuarto diurético (acuarético) o el tratamiento diurético intensivo más infusión de SSH. Ambas estrategias serán prioritarias en el caso de hiponatremia, evitando en esta situación el empleo de tiacidas.

Cabe resaltar que los pacientes hospitalizados en tratamiento i.v. depletivo deben tener un control de constantes y balance hídrico cada 8 h, con control de peso diario, sin ser precisa una restricción estricta de sal y agua.

Si, tras tomar todas estas medidas y descartar otras causas corregibles de refractariedad, como bajo gasto o transgresión dietética durante el ingreso, el paciente aún presenta datos de sobrecarga de volumen que no se han resuelto o riesgo vital, se debe plantear el uso de técnicas de UF^{1,37,42}. En caso de que el paciente no sea subsidiario de estos tratamientos agresivos, se aplicará medidas paliativas orientadas a disminuir los síntomas.

La figura 4 recoge el algoritmo de hospitalización expuesto.

Paciente ambulatorio

La evidencia sobre el tratamiento de la sobrecarga hídrica en el ámbito ambulatorio es menor. En primer lugar, habrá que establecer la gravedad, y distribución regional y compartimental del exceso hídrico de cada paciente utilizando un abordaje multiparamétrico (figura 1). En pacientes que no muestren datos de exceso de volumen o congestión, se recomienda prescribir a la baja el tratamiento diurético de forma gradual, y solo plantear la retirada en aquellos eurolémicos que hayan permanecido al menos seis meses sin ninguna descompensación y con tratamiento diurético oral estable (40-80 mg de furosemida) (clase I, nivel de evidencia B)^{1,43}. Es muy importante la educación y empoderamiento del paciente en el abordaje del esquema diurético ambulatorio.

Siguiendo el esquema del paciente hospitalizado, en el ambulatorio también deberemos diferenciar si la sobrecarga hidrosalina es leve, moderada o grave. Para ello, debemos emplear puntuaciones de congestión que incluyan variables clínicas, biomarcadores y pruebas de imagen (tabla 1).

Los diuréticos de asa son los primeros fármacos que emplear², sabiendo que hay que ajustar la dosis según la exposición previa a estos y la situación clínica del paciente¹.

En pacientes con congestión leve o moderada sin tratamiento diurético previo, iniciaremos tratamiento con furosemida v.o. a dosis de 40-80 mg/día y lo reevaluaremos en una semana. Si el paciente ya tomaba diuréticos, aumentaremos la dosis de furosemida hasta 120 mg/día v.o., repartidos en 2 tomas. En el caso de que ya esté tomando ≥ 120 mg de furosemida v.o. al día, bloquearemos la nefrona a otros niveles, añadiendo un segundo diurético (HCTZ, ACZ o ARM). Deberá ajustarse la dosis de HCTZ a la función renal (filtrado glomerular estimado > 50 ml/min/1,73 m²: 25 mg día; 20-50 ml/min/1,73 m²: 50 mg día y < 20 ml/min/1,73 m²: 100 mg/día)^{13,14}. La dosis inicial de ACZ será de 250 mg/día v.o., siendo la dosis máxima de 500 mg/día v.o.⁴⁴. Se priorizará el empleo de tiacidas como segundo diurético, excepto en los pacientes con alcalosis metabólica hipoclorémica, para los que la ACZ es la primera opción⁴⁵. En caso de hipopotasemia asociada, se puede valorar los ARM como ahorradores de potasio.

Ante una descongestión efectiva precoz, se retirará el segundo diurético y se mantendrá la dosis basal de furosemida. En caso de

Tabla 2

Escenarios en los que se recomienda priorizar un tratamiento determinado

Escenario	Tratamiento que priorizar
Normonatremia	Tiacidas
Alcalosis metabólica hipoclorémica	Acetazolamida
Hipopotasemia	Antialdosterónicos (si FGE > 30 ml/min/1,73 m ²)
Hiponatremia	Suero salino hipertónico Tolvaptán
Bajo gasto	Inótropos

FGE: filtrado glomerular estimado.

respuesta satisfactoria pero más lenta y cuando exista una cardiopatía que predisponga a mayor riesgo de congestión (por ejemplo, pacientes con regurgitación tricuspídea grave), se podría mantener la tiacida o la ACZ de manera crónica a dosis más bajas. Si, por el contrario, persiste la sobrecarga hídrica, aumentaremos la dosis del segundo diurético o, si ya está en dosis plenas, administraremos un tercer diurético (tiacidas, ACZ o ARM). En caso de hiponatremia y predominio de sobrecarga hídrica tisular, el empleo de iSGLT2 debe ser una prioridad. Cuando, además de predominio de sobrecarga de volumen tisular, coexista hiponatremia, los acuaréticos (tolvaptán 15-30 mg/día o urea 15-30 g/día) son fármacos para considerar. La tabla 2 recoge los escenarios en los que se debería priorizar cada tratamiento.

Es necesario que todo paciente en tratamiento con un régimen diurético intensivo (bloqueo múltiple de la nefrona o tratamiento parenteral) tenga un estrecho seguimiento clínico y bioquímico. Las modificaciones del tratamiento diurético en estos pacientes necesitan un control estrecho durante la semana posterior, que debe priorizar el control de la función renal y los electrolitos¹. En los pacientes con congestión persistente, pese a las medidas descritas, se iniciará pauta de tratamiento parenteral en una unidad especializada, con una logística que permita su administración ambulatoria. En el caso de que no se disponga de estas unidades y no haya experiencia en el abordaje de estos pacientes por parte del equipo de atención primaria, será necesario remitirlos a urgencias hospitalarias para que reciban tratamiento parenteral.

Los pacientes con congestión grave deberán recibir tratamiento parenteral, ya sea por vía s.c., ya i.v., priorizando esta siempre que la situación clínica y logística lo permita. Las dosis de furosemida s.c. pueden oscilar entre 20-40 mg/día hasta bombas elastoméricas de 80-250 mg/día durante 3-5 días en los casos de mayor gravedad o con dificultad de acceso a las unidades de IC. Las dosis de furosemida i.v. pueden oscilar entre bolos de 80 mg hasta la

Tabla 3

Acciones que realizar en la reevaluación precoz

Variable	A los 7-14 días
Escala de congestión clínica	✓
POCUS	✓
VExUS	
LUS	
FGR, Na/Cl/K	✓
Hemograma	✓
CA125	✓
PN	✓
Iones en orina	✓
UACR	✓

CA125: antígeno carbohidrato 125; Cl: cloro; FGR: filtrado glomerular renal; K: potasio; LUS: ecografía pulmonar; Na: sodio; PN: péptidos natriuréticos; POCUS: ecografía a pie de cama; UACR: cociente albúmina creatinina en orina; VExUS: ecografía de exceso venoso.

Tabla 4
Escala de congestión clínica

Variables	Euvolemia	Leve	Moderada	Grave
Ortopnea	No	1 almohada	2 almohadas	Continua
Ingurgitación yugular, cm	< 6	6-9	9-15	> 15
Crepitantes	Ausente	Bases	< 50%	> 50%
Edemas	Ausentes	Tobillos	Rodillas	> Rodillas
Ascitis	No	Mínima, no requiere punción	Moderada, susceptible de punción	A tensión, requiere punción

perfusión de 125 mg o 250 mg/día (con o sin SSH) para los casos más graves.

Los pacientes requieren de una reevaluación precoz, clínica, analítica y ecográfica durante la primera semana. La **tabla 3** recapitula las acciones necesarias en esta evaluación temprana. La puntuación de congestión clínica valora de 0 a 3 cada una de las 5 variables, con un puntaje máximo de 15. Sería recomendable que el paciente presentase en los controles un puntaje ≤ 2 (**tabla 4**).

En general, es preferible que este tipo de abordaje parenteral se haga en un entorno ambulatorio (consulta externa, hospital de día, o unidad de IC o cardiorenal), siempre y cuando el paciente no presente criterios de hospitalización, como disnea de reposo, insuficiencia respiratoria aguda, inestabilidad hemodinámica o ausencia de respuesta a pautas parenterales ambulatorias.

Se puede llegar finalmente a una situación de resistencia o refractariedad a las medidas adoptadas. Antes de establecer esta alteración, deberemos descartar otras causas, como son: un mal cumplimiento de las medidas higienicodietéticas, la falta de adherencia al tratamiento, la hipoperfusión renal por excesivo uso de vasodilatadores o un componente de bajo gasto en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo que puedan beneficiarse de tratamiento inotrópico, entre otros.

Dentro de las opciones disponibles en los pacientes resistentes a las pautas ambulatorias, se valorará el uso de técnicas de UF, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, así como el soporte circulatorio. Se debe considerar el soporte circulatorio mecánico o el trasplante cardiaco en pacientes seleccionados con IC avanzada refractaria a tratamiento médico optimizado. En el caso de que el paciente no sea subsidiario de estos tratamientos, se optará por aplicar medidas paliativas para disminuir los síntomas. La **figura 5** recoge el algoritmo ambulatorio expuesto.

Limitaciones

El presente documento de consenso presenta varias limitaciones. En primer lugar, carece de representación de atención primaria en su elaboración. En segundo lugar, su implementación podría verse limitada en entornos de atención médica donde no se haya adoptado la valoración multiparamétrica de la sobrecarga hidrosalina. En tercer lugar, el abordaje de la IC está en constante evolución y requiere actualización continua. Por último, se necesita estudios futuros para desvelar si existen estrategias diuréticas diferenciadas entre sexo.

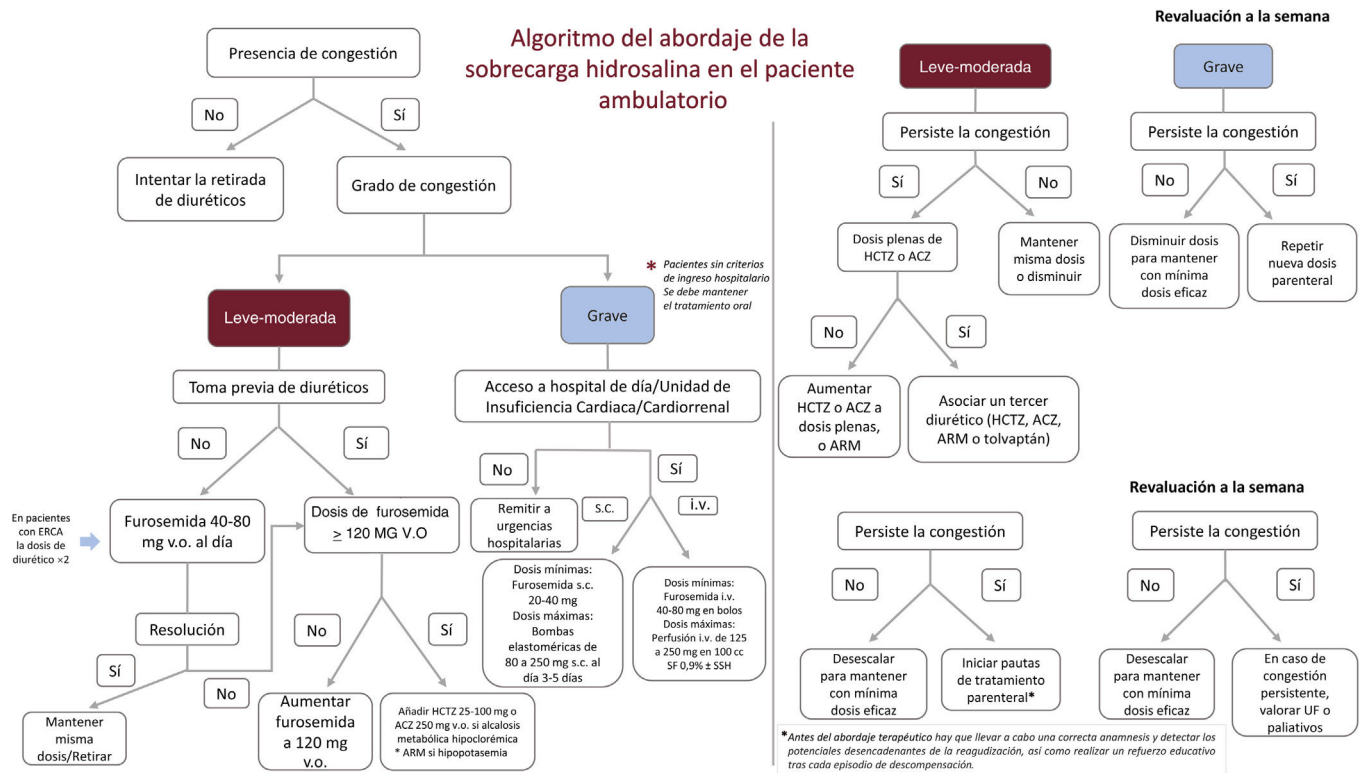


Figura 5. Algoritmo del abordaje de la sobrecarga hidrosalina en pacientes ambulatorios. ACZ: acetazolamida; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; HCTZ: hidroclorotiacida; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; SF: solución fisiológica; SSH: suero salino hipertónico; UF: ultrafiltración; v.o.: vía oral.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado, en parte, por subvenciones del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) (subvención número 16/11/00420).

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado inteligencia artificial en el desarrollo de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

P. Llàcer, G. Romero y J. Núñez: redacción del artículo y aprobación final. J. C. Trullàs, R. de la Espriella, M. Cobo, B. Quiroga, J. Casado, M. F. Slon-Roblero, J. L. Morales-Rull, J. I. Morgado, A. Ortiz, F. Formiga, M. Melendo-Viu, P. de Sequera, A. Recio, J. Díez y L. Manzano: revisión crítica del contenido intelectual del artículo y aprobación final.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2024.01.003>.

BIBLIOGRAFÍA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, 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;21:137–155.
- de la Espriella R, Cobo M, Santas E, et al. Assessment of filling pressures and fluid overload in heart failure: an updated perspective. *Rev Esp Cardiol*. 2023;76:47–57.
- Yaranov DM, Jefferies JL, Silver MA, et al. Discordance of Pressure and Volume: Potential Implications for Pressure-Guided Remote Monitoring in Heart Failure. *J Card Fail*. 2022;28:870–872.
- Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1751–1766. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2023; 25: 443.
- Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1605–1613.
- Araiza-Garayordobil D, Gopar-Nieto R, Martínez-Amezcuza P, et al. A randomized controlled trial of lung ultrasound-guided therapy in heart failure (CLUSTER-HF study). *Am Heart J*. 2020;227:31–39.
- Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Effect of Torsemide frente a Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329:214–223.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797–805.
- Gilotra NA, Princewill O, Marino B, et al. Efficacy of Intravenous Furosemide Versus a Novel, pH-Neutral Furosemide Formulation Administered Subcutaneously in Outpatients With Worsening Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:65–70.
- Lozano Bahamonde A, Escolar Pérez V, Echebarria Chousa A, et al. Subcutaneous Furosemide in Patients With Refractory Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:500–502.
- Civera J, de la Espriella R, Heredia R, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Infusion of Non-formulated Furosemide in Patients with Worsening Heart Failure: a Real-World Study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2022;15:644–652.
- Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023;44:411–421.
- Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop and thiazide diuretics for acute heart failure across the estimated glomerular filtration rate spectrum: A post-hoc analysis of the CLOROTIC trial. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:1784–1793.
- Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387:1185–1195.
- Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:950–958.
- Llàcer P, Núñez J, García M, et al. Comparison of chlorthalidone and spironolactone as additional diuretic therapy in patients with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11:350–355.
- Konstam MA, Gheorghide M, Burnett Jr JC, et al. Effects of oral tolvaptán in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319–1331.
- Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptán in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1399–1406.
- Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. Short-Term Effects of Tolvaptán in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1409–1419.
- Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptán. *J Card Fail*. 2013;19:390–397.
- Komiya S, Katsumata M, Ozawa M, et al. Efficacy of tolvaptán on advanced chronic kidney disease with heart failure: a randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26:851–858.
- Martínez Áue, Rodríguez A, Corral M, Reyes E, Rodríguez S. Hyponatremia treatment with oral urea in heart failure. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021. S2530-0164(21)00070-7.
- Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761–772.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451–1461.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–127.
- van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:294–306.
- Boorsma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:68–78.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117–128.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28:568–574.
- Ern Yeoh S, Osmanska J, Petrie MC, et al. Dapagliflozin versus metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *Eur Heart J*. 2023;44:2966–2977.
- Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1997–2003.
- Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342:27–37.
- Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, Bedogni F. Extracorporeal ultrafiltration for the treatment of overhydration and congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96:155–168.
- Ullah W, Sana MK, Mustafa HU, et al. Safety and efficacy of ultrafiltration versus diuretics in patients with decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2022;104:41–48.
- Núñez J, González M, Miñana G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and clinical outcomes in patients with refractory congestive heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:986–995.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377:1964–1975.
- Caravaca Pérez P, Nuche J, Morán Fernández L, et al. Potential Role of Natriuretic Response to Furosemide Stress Test During Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2021;14:e008166.
- ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nat Med*. 2023;29:2625–2632.
- López-Vilella R, Guerrero Cervera B, Sánchez-Lázaro I, et al. Therapeutic approach in heart failure with poor diuretic response: peripheral ultrafiltration frente a conventional treatment. *ESC Heart Fail*. 2023;10:2290–2297.
- Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J*. 2019;40:3605–3612.
- Imiela T, Budaj A. Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Exacerbations of Chronic Heart Failure: a Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2017;37:1175–1181.
- Martens P, Verbrugge FH, Dauw J, et al. Pre-treatment bicarbonate levels and decongestion by acetazolamide: the ADVOR trial. *Eur Heart J*. 2023;44:1995–2005.