

Manejo Integral de la Falla Cardíaca Aguda

Comprehensive Management of Acute Heart Failure.

José Jovany Puentes Castrillón¹, Carlos Andrés Ortiz²

1. Médico Residente de Tercer Año. Posgrado de Medicina Interna. Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva - Huila, Colombia.

2. Médico Universidad Surcolombiana. Médico Internista Universidad Militar. Cardiólogo Universidad del Rosario. Jefe y Coordinador de Cardiología Fundación Cardio-Infantil. Profesor de Pregrado Ad Honorem y de Postgrado de la Universidad El Bosque, Universidad del Rosario, Universidad de La Sabana y Universidad Surcolombiana. Bogotá D.C., Colombia.

*Correspondencia: José Jovany Puentes Castrillón. Correo electrónico: beethovenju@hotmail.com

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón para suministrar oxígeno a los tejidos y cumplir con los requerimientos metabólicos, pese a presiones de llenado normales o al aumentar anormalmente dichas presiones. (1,2) Es un síndrome clínico complejo, heterogéneo que implica una alta morbilidad y mortalidad, siendo una de las principales causas de internación hospitalaria en mayores de 65 años. Generando mortalidades de hasta el 9,2% en el primer episodio y 14,5% al año. Por tal motivo es importante hacer un adecuado diagnóstico e instaurar un tratamiento oportuno e indicado, que se basa principalmente en diuréticos y/o vasodilatadores por vía intravenosa (IV), y en algunos contextos la necesidad de adición de inotrópicos/vasopresores y soporte circulatorio mecánico. (3,4)

Abstract

Heart failure (HF) is defined as the inability of the heart to supply oxygen to the tissues and meet metabolic requirements, despite normal filling pressures or abnormally increasing these pressures. (1,2) It is a complex, heterogeneous clinical syndrome that implies high morbidity and mortality, being one of the main causes of hospitalization in people over 65 years of age. Generating mortalities of up to 9.2% in the first episode and 14.5% per year. For this reason, it is important to make an adequate diagnosis and institute timely and indicated treatment, which is based mainly on intravenous (IV) diuretics and/or vasodilators, and in some contexts the need to add inotropes/vasopressors and mechanical circulatory support. . (3,4)

Palabras claves: Falla, Cardíaca, Aguda, Congestion, Diuretico, Descompensación.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es la incapacidad del corazón para proveer oxígeno a los tejidos y permitir los procesos metabólicos normales, con presiones de llenado normales o con aumento anormalmente de las mismas. (1,2) Es síndrome clínico complejo, heterogéneo que constituye un problema creciente de salud pública que implica una alta morbilidad y mortalidad. (5,6) Es una de las principales causas de internación hospitalaria en mayores de 65 años. Más que un evento único y puntual hay implicado múltiples mecanismos en su presentación, correspondiendo el 2% a situaciones patológicas agudas, sin embargo el 98% son descompensaciones en paciente que de base tienen una enfermedad crónicamente establecida. Manifestándose clínicamente con congestión periférica, pulmonar y en los casos más severos puede haber una reducción importante del gasto cardíaco con hipoperfusión periférica, generando mortalidades del 9,2% en el primer episodio y 14,5% al año, con tasas reportadas de muerte y reingresos > 45%, alcanzando en algunos registros de mediana de supervivencia de 2,1 años con una mortalidad a 5 años del 75,4%. (7). El diagnóstico se realiza a base de signos y síntomas, pruebas de laboratorio y estudios imagenológicos. Las intervenciones terapéuticas para tratar la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) consisten

principalmente en diuréticos y/o vasodilatadores por vía intravenosa (IV), adaptados según el estado hemodinámico inicial con la adición de inotrópicos/vasopresores y soporte circulatorio mecánico si es necesario. (3,4)

Definición:

La insuficiencia cardíaca aguda de novo, se da por disfunción miocárdica aguda, que genera disminución de la perfusión tisular, que trunca las necesidades metabólicas, con aumento repentino de la presión de llenado intracardíaco, reducción del gasto cardíaco. (1,8). Generando un síndrome clínico caracterizado por síntomas como, (disnea, ortopnea, edema de las extremidades inferiores) y signos (presión venosa yugular elevada, congestión pulmonar) entre otros. Sin embargo más que un evento, la mayoría de veces implica múltiples mecanismos fisiopatológicos, correspondiendo el 2% a situaciones patológicas agudas, y el 98% son lo que se define como falla cardíaca descompensada en paciente que de base tiene una enfermedad crónicamente establecida. (9,10).

Causas: El término agudo particularmente refleja cambios estructurales o funcionales con evolución de minutos u horas previo a la manifestación clínica de un paciente (p. ej., síndrome coronario agudo (SCA) fue el evento precipitante para el 42% de los pacientes con IC de Novo, arritmias). La IC de nueva aparición tiene una tasa más alta de mortalidad hospitalaria (11), pero las tasas de mortalidad y reingresos después del alta son más bajas. (12). Teniendo en cuenta esta perspectiva, son pocos los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que sea realmente fenómeno agudo. Por lo tanto la mayoría de pacientes cursan con lo que se define como falla cardíaca descompensada teniendo como base enfermedad cardíaca crónicamente establecida. (9,10). Lo cual es la suma e interacciones de múltiples factores precipitantes como pueden ser: daño estructural de larga data que empeora, un nuevo factor estresante, terapia farmacológica subóptima, cambios en la fisiopatología, un nuevo factor estresante, que llevan a su manifestación clínica. Figura. 1.



Figura 1: Factores precipitantes de insuficiencia cardíaca aguda (ICA) o descompensación.

Clasificación: Existen diferentes criterios de clasificación de la insuficiencia cardíaca aguda, que nos muestran el espectro heterogéneo de este síndrome (Ejemplo según Estado hemodinámico propuesto por la Dra. Stevenson) Figura.2 (13). Según el escenario clínico (insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia cardíaca derecha aguda, edema pulmonar agudo, shock cardiogénico) Tabla 1 (14,15).

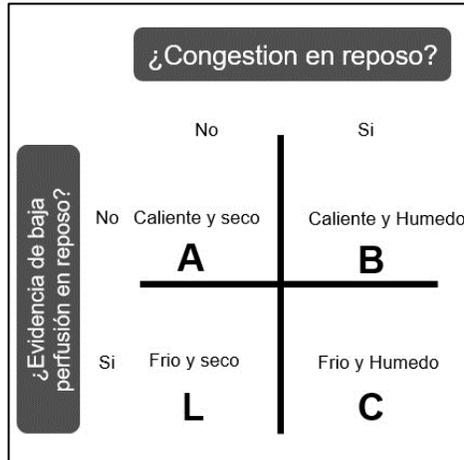


Figura 2. Clasificación de Forrester, que correlaciona los parámetros clínicos y hemodinámicos, lo que determina el perfil del paciente. En ocasiones es necesaria la monitorización intracardiaca con Swan-Ganz, con un objetivo terapéutico de índice cardíaco > 2,2 L/min, una presión capilar pulmonar < 15-20 mm Hg, presión en la aurícula derecha < 7 mm Hg (menos en infarto de VD o TEP) y resistencias vasculares entre 1.000 y 1.200 dinas/s/cm5. Tomado traducido y adaptado: Vice Chair Heart Failure Hospitalization Pathway OCTOBER 15, 2019:1966 – 2011, JACC VOL. 74, NO. 15, 2019.

	Insuficiencia cardíaca agudamente descompensada	Edema pulmonar agudo	Insuficiencia ventricular derecha aislada	Shock cardiogénico
Descripción	Retención progresiva de líquidos en pacientes con antecedentes de IC	Congestión pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda	Disfunción del VD y/o hipertensión pulmonar precapilar	Disfunción cardíaca grave con hipotensión marcada (PAS < 90 mmHg) a pesar de la presión de llenado adecuada del VI
Inicio	Gradual (días)	Rápido (horas)	Gradual/rápido	Gradual/rápido
Presentación clínica principal	Húmedo y cálido (rara vez mojado y frío)	Húmedo y cálido (rara vez mojado y frío)	Húmedo y frío	Húmedo y frío
Frecuencia Cardíaca	↑	↑	Por lo general ↓	↑
SBP	Variable	Variable	↓	↓
Índice cardíaco	Variable	Variable	↓	↓
Hipoperfusión	+/-	+/-	+	+
PCWP (en inglés)	↑↑	↑↑↑	↓	↑↑
Tratamiento principal	Diuréticos Agentes inotrópicos/vasopresores (si hipoperfusión/hipotensión periférica) SQM a corto plazo o TRS si es necesario	O ₂ (CPAP/NVI) Diuréticos Vasodilatadores Agentes inotrópicos/vasopresores (si hay hipoperfusión/hipotensión periférica) SQM a corto plazo o TRS si es necesario	Diuréticos para la congestión Agentes inotrópicos/vasopresores (si hipoperfusión/hipotensión periférica) SQM a corto plazo o TRS si es necesario	Agentes inotrópicos/vasopresores Estimulación mediquefosa a corto plazo o TRS, si es necesario

Tabla 1. Abreviaturas: CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; IC: insuficiencia cardíaca; VI: ventrículo izquierdo; MCS: soporte circulatorio mecánico; VNI: ventilación no invasiva; PCWP: presión en cuña capilar pulmonar; TRS: terapia de reemplazo renal; VD: ventrículo derecho; PAS: presión arterial sistólica; ↑: aumentar; ↓: disminuir. **Tomado y adaptado:** Acute Heart Failure: Diagnostic–Therapeutic Pathways and Preventive Strategies—A Real-World Clinician’s Guide. 2021

Diagnóstico: El enfoque diagnóstico comienza con la anamnesis, exploración física, exámenes de laboratorio (hemograma, función renal, electrolitos péptidos natriureticos, etc), electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y la ecografía pulmonar elementos clínicos, paraclínicos e imagenológicos que nos acercaran al diagnóstico diferencial y nos permitirán instaurar la mejor estrategia terapéutica.(12) Figura 3.

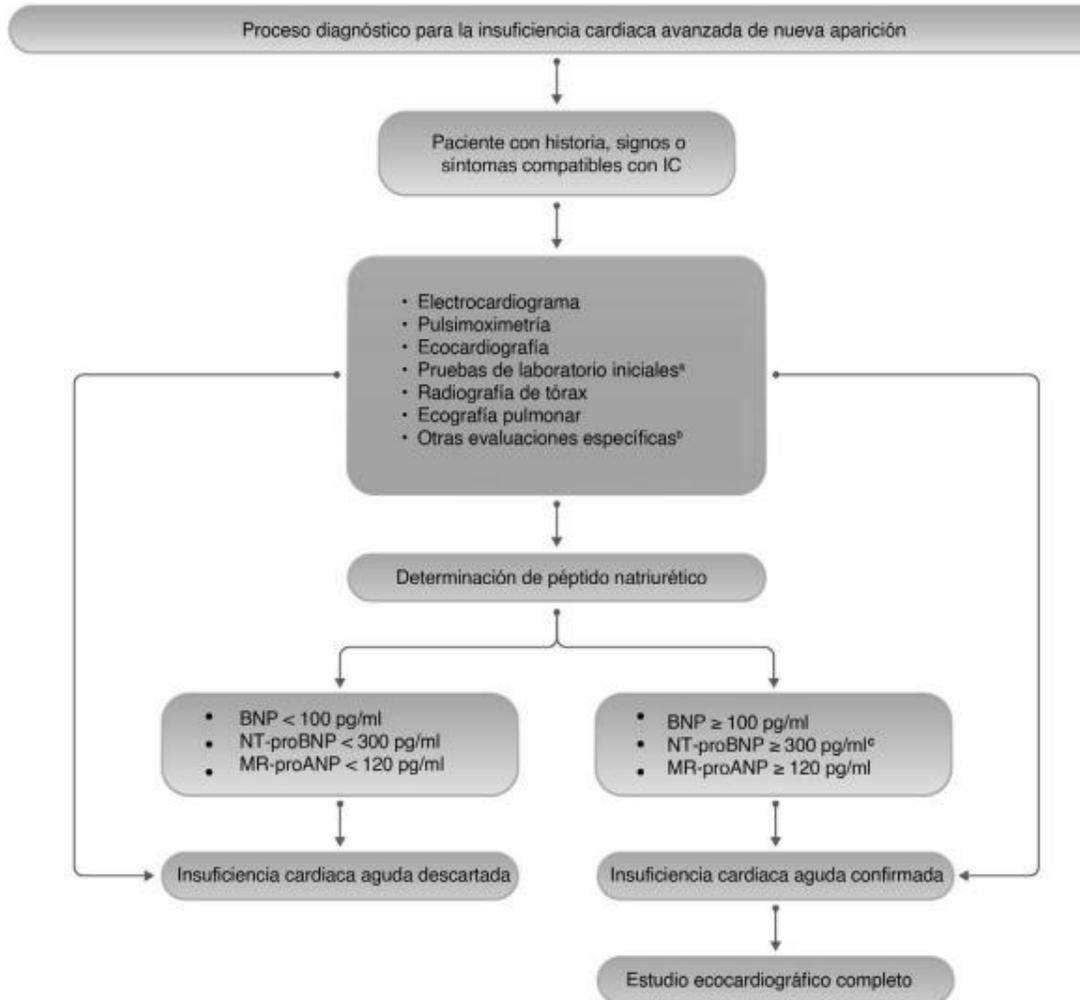


Figura 3. Proceso diagnóstico para la insuficiencia cardíaca avanzada de nueva aparición. BNP: péptido natriurético cerebral; IC: insuficiencia cardíaca; MR proANP: región media del pro péptido natriuretico auricular; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro péptido natriuretico cerebral; SCA: síndrome coronario agudo; TC: tomografía computarizada; TSH: tirotropina. Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen troponina, creatinina sérica, electrolitos, nitrógeno ureico o urea en sangre, TSH y función hepática, además de dímero D y procalcitonina cuando se sospeche embolia o infección pulmonar, análisis de gases en sangre en caso de trastorno respiratorio y lactato en caso de hipoperfusión. Las evaluaciones específicas incluyen Coronariografía en caso de sospecha de SCA y TC en caso de sospecha de embolia pulmonar. Los valores para confirmar el diagnóstico de IC aguda son: > 450 pg/ml para menores de 55 años, > 900 pg./ml para los de 55-75 años y > 1.800 pg/ml para los mayores de 75 años. **Tomado y adaptado** de, Guías de Práctica Clínica. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2022; 75(6):523.e1–523.e114

Síntomas y signos:

Caracterización de la congestión: La congestión en IC, se define como un cúmulo de líquido en el compartimento intravascular y extravascular como resultado del aumento de las presiones de llenado (Figura.4). Sin embargo la, congestión no es sinónimo de sobrecarga de volumen. (6) La precisión diagnóstica de las evaluaciones clínicas y técnicas diagnósticas no invasivas de la congestión se han validado frente a la evaluación hemodinámica invasiva y muestran una sensibilidad y especificidad variables (Tabla.2) (16)

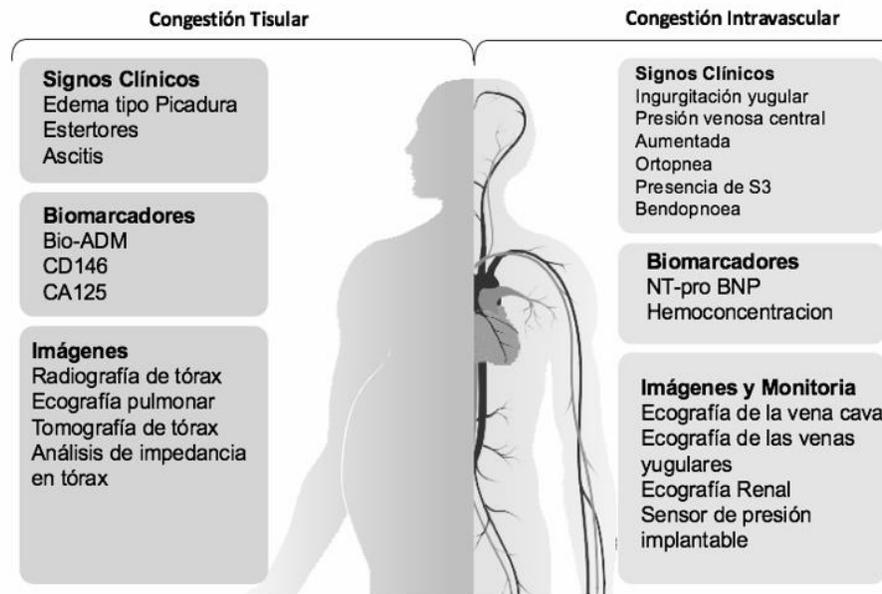


Figura 4. Adaptado y traducido de: Boorsma EMTer Maaten JM, Damman K, et al Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology. Diagnosis and treatment 2020 May 15 Nat Rev Cardiol 2020;10.1038/s41569-020-0379-7doi:10.1038/s41569-020-0379-7.

Parámetro	Sensibilidad	Especificidad	Comparador	Comentario
Evaluación clínica				
Lado derecho				
JVP > 8 cm	48%	78%	RAP > 7 mmHg	Difícil en pacientes obesos
Reflujo venoso yugular	50%	75%	RAP > 7 mmHg	Difícil en pacientes obesos
Hepatomegalia	51%	62%	RAP > 7 mmHg	Difícil en pacientes obesos, causas no IC
Edema bilateral de la pierna	94%	10%	RAP > 7 mmHg	El edema no IC da falsos positivos
Lado izquierdo				
Disnea	50%	73%	PCWP > 18 mmHg	Múltiples razones para la disnea
Disnea de esfuerzo	66%	52%	PCWP > 18 mmHg	Múltiples razones para la disnea en el esfuerzo
Orthopnea	66%	47%	PCWP > 18 mmHg	Puede ser de origen no cardíaco o estar ausente
S3	73%	42%	PCWP > 18 mmHg	Variabilidad intraobservador
Estertores	13%	90%	PCWP > 18 mmHg	Puede ser de origen no cardíaco o estar ausente
Evaluación ecocardiográfica				
Lado derecho				
Colapso (< 50%) IVC	12%	27%	RAP > 7 mmHg	Difícil de usar en pacientes ventilados con presión positiva
Diámetro inspiratorio IVC < 12 mm	67%	91%	RAP > 7 mmHg	No se puede utilizar en pacientes con ventilación con presión positiva
Lado izquierdo				
Caudal mitral de entrada Velocidad de la onda E > 50 (cm/s)	92%	28%	PCWP > 18 mmHg	Difícil cuando se fusionan las ondas E y A
Lateral E/e' > 12	66%	55%	PCWP > 18 mmHg	Menos preciso en insuficiencia cardíaca avanzada y TRC
Tiempo de deceleración < 130 ms	81%	80%	PCWP > 18 mmHg	Difícil cuando se fusionan las ondas E y A

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de diferentes parámetros clínicos y técnicos para detectar la congestión.

TRC: terapia de resincronización cardíaca; IC: insuficiencia cardíaca; VCI: vena cava inferior; JVP: pulsación venosa yugular; PCWP: presión en cuña capilar pulmonar; RAP: presión en la aurícula derecha; S/D: velocidad diastólica sistólica. Más de tres líneas B en más de dos espacios intercostales bilateralmente. **Adaptado y traducido:** The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. 01 January 2019.

Es importante resaltar que la congestión clínica al egreso es predictor de mal resultado y reingreso. (17, 18,19) Sin embargo, aun en pacientes con signos y síntomas clínicos escasos de congestión al alta, los resultados en ocasiones son pobres, lo que indica un papel de importancia en cuanto a la congestión subclínica. De esta manera el objetivizar la euvolemia y definir cuando la terapia descongestiva debe parar es un reto importante en la insuficiencia cardíaca. No existe una prueba práctica fiable a pie de cama para definir la euvolemia, de hecho las pruebas clínicas no invasivas para evaluar la congestión se han tomado como sustitutos de la presencia de presiones de llenado elevadas (presión auricular derecha > 7 mmHg o PCWP > 18 mmHg). Por tal motivo la realización de una evaluación multiparamétrica de la congestión, basada en evaluación clínica en reposo y durante las maniobras dinámicas, biomarcadores, pruebas técnicas permiten una mejor estrategia de evaluación (Figura 5), aunque aun se ha evaluado prospectivamente. (20,21)

Variable		CONGESTIONADO				
C o n g e s t i ó n C l í n i c a	Ortopnea	Ninguno		Leve	Moderado	Severo
	JVP (cm)	<8 y sin HJR	<8	8-10 o HJR+	11-15	>16
	Edema		Ninguno	+1	+2	+3/+4
	6MWT	>400m	300-400m	200-300m	100-200m	<100m
	hepatomegalia		Ausente	Borde del hígado Ampliación	Moderado Agrandamiento pulsátil	Masiva Agrandamiento pulsátil
E v a l u a c i ó n T é c n i c a	NP (uno de ambos): -BNP -NT-pro-BNP		<100 <400°	100-299 400-1500	300-500 1500-3000	>500 >3000
	Radiografía de tórax	Limpia	Limpia	Cardiomegalia	Congestión pulmonar venosa. Pequeño derrame pleural	Intersticial o edema alveolar
	Imagen de vena Cava	Ninguna de dos: - Diámetro máximo >2,2 cm - Colapsabilidad <50%		Uno de dos: - Diámetro máximo >2,2 cm - Colapsabilidad <50%		Ambos: - Diámetro máximo >2,2 cm - Colapsabilidad <50%
	Ultrasonido Pulmonar	<15 líneas B cuando se escanea 28 sitios		15-30 líneas B cuando se escanea 28 sitios		>30 cuando se escanea 28 sitios

Figura 5. Evaluación integrativa de la euvolemia/congestión en el momento del alta. 6MWT, prueba de caminata de 6 minutos; BNP: péptido natriurético tipo B; HJR: reflujo hepatoyugular; FC: frecuencia cardíaca; JVP: pulsación venosa yugular; NP: péptido natriurético; NT-proBNP: péptido natriurético tipo B pro N-terminal; PAS: presión arterial sistólica. El límite para el NT-proBNP para excluir la congestión, tal y como se avala en el documento de posición de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca sobre la clasificación de la congestión, es superior al límite aprobado por las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología para excluir la insuficiencia cardíaca aguda. *La radiografía de tórax puede ser clara, pero la presencia de anomalías sugiere un mayor grado de congestión. **Adaptado y traducido.** European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail 2010; 12: 423–433.

Tratamiento

Medidas generales

- ❖ Oxigenoterapia: No es recomendado el suministro de oxígeno de manera rutinaria a todos los pacientes,
- ❖ Se hará suplencia de oxígeno solo en pacientes con $\text{SatO}_2 < 90\%$. Podría necesitarse la utilización de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en caso de hipoxemia: presión arterial de oxígeno (PaO_2) < 60 mm Hg o $\text{SatO}_2 < 90\%$.
- ❖ Restricción hídrica (1,5-2 L/día) y de sal.
- ❖ Monitorización de la respuesta al tratamiento: balance hídrico, peso diario.
- ❖ Monitorización del ECG continúa.
- ❖ Monitorización de signos vitales: presión arterial (PA), FC, SatO_2 , temperatura y frecuencia respiratoria (FR).
- ❖ Tromboprofilaxis.

Manejo terapéutico:

Los principales objetivos del tratamiento en la ICA se basan en mejorar los síntomas, la congestión y la perfusión de órganos. (15)

Diuréticos:

Los diuréticos de asa son el eje vertebral del tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda, entendiendo que la expansión del volumen de líquido en el compartimento intravascular y extravascular son resultado del aumento de las presiones de llenado, son fundamentales para la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, por tal razón se usan en más del 90% de los pacientes. (4, 6,15).

Los diuréticos tipo asa están unidos a proteínas ($> 90\%$) por lo que requieren ser secretados en el túbulo contorneado proximal. De esta manera, la dosificación adecuada con niveles plasmáticos suficientes es fundamental. Estos inhiben el simportador Na-K-2Cl en el asa ascendente de Henle, con efecto diurético potente, llevando a la excreción de sodio y cloruro. (22). Las guías recomiendan el uso de diuréticos de asa intravenosos en la ICA, debido a que la captación de diuréticos orales puede disminuir ante la congestión debida al edema intestinal (clase I, nivel de evidencia B). (23)

En base a las características farmacológicas se dan las siguientes recomendaciones en la insuficiencia cardíaca aguda:

(1.) Los pacientes con ICA que no hayan recibido diuréticos deben recibir una dosis de furosemida intravenosa de al menos 20-40 mg equivalentes de furosemida. Dosis más alta debe considerarse en pacientes con disfunción renal preexistente, ya que se asocia con un desplazamiento hacia la derecha en la curva dosis-respuesta. (24, 25,26)

(2) Los pacientes con esquema diurético ambulatorio deben recibir al menos la dosis oral preexistente administrada intravenosa. El estudio DOSE-AHF demostró que una dosis alta de diurético de asa (2,5 veces la dosis ambulatoria, con al menos 80 mg/día equivalentes de furosemida) versus una dosis baja (igual a la ambulatoria) tuvo un efecto favorable en los criterios secundarios del alivio de la disnea, disminución del peso y la pérdida total de líquidos. (Sin un efecto importante para los aumentos de creatinina sérica) con el régimen de dosis altas. Basado en estas observaciones, podría iniciarse el tratamiento diurético con dosis bajas para evaluar la respuesta y aumentar la dosis si la respuesta es insuficiente. (24)

El grupo de dosis alta tuvo mejores resultados cuando se ajustó a la cantidad total de diuréticos de asa, con lo que se espera alcanzar el umbral de "techo" lo cual es clave. Ahora definir la dosis máxima individual es difícil y debido a la influencia de numerosos factores, como tratamiento previo con diuréticos de asa, la composición corporal, severidad de sobrecarga de volumen y la función renal. Sin embargo, dosis intravenosa que oscilan entre 400-600 mg de furosemida frente a 10-15 mg de bumetanida, se define generalmente como la dosis diaria total máxima, dosis a partir de la cual hay una natriuresis adicional limitada, pero con aumento progresivo de los efectos secundarios.

Los diuréticos de asa IV deben suministrarse lo antes posible, debido a que esta administración precoz se relacionó con menor mortalidad intrahospitalaria. (27)

En el ensayo DOSE-AHF, no hubo diferencias en el criterio de valoración primario entre la infusión continua o en bolo. La administración de la perfusión en bolo, las dosis deben dividirse con intervalos de al menos 6 horas, para maximizar el tiempo arriba del umbral natriurético y evitar la retención de sodio de rebote. En cuanto a la infusión continua debe ir precedida de una dosis de carga, que asegure el logro de un estado estable de concentración de diuréticos en asa plasmática. (28,29)

En la Figura 6. Se muestra un esquema práctico escalonado para el tratamiento y la evaluación de los diuréticos en la ICA.

Abordaje y Tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca aguda o descompensada.

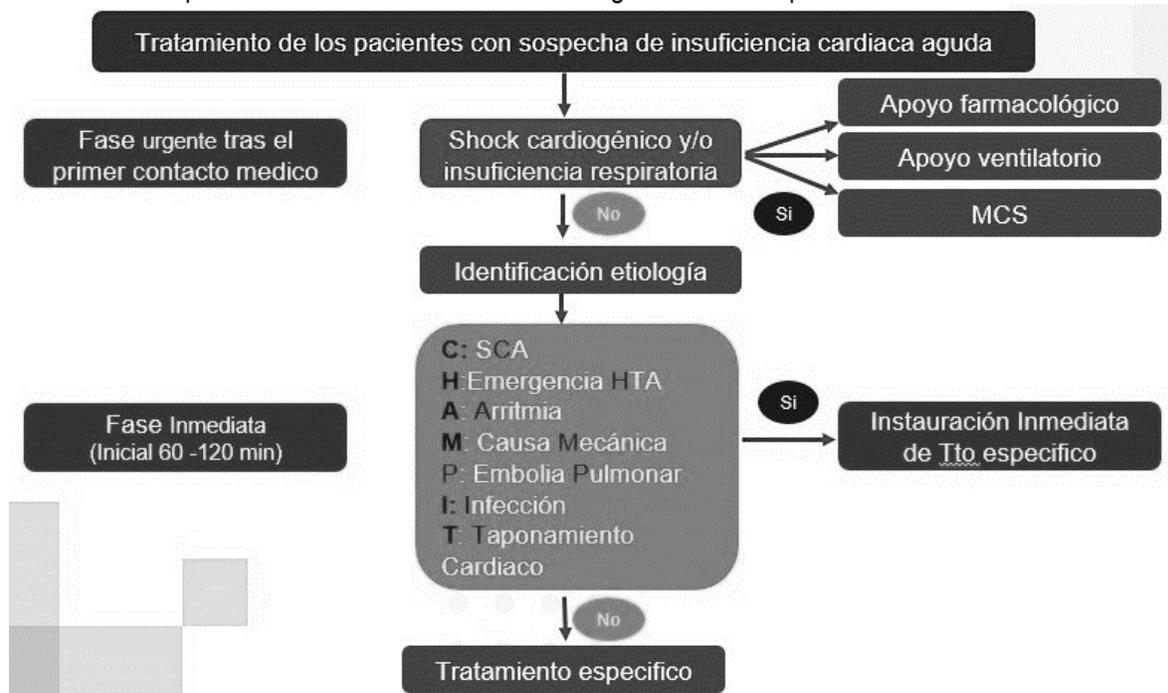
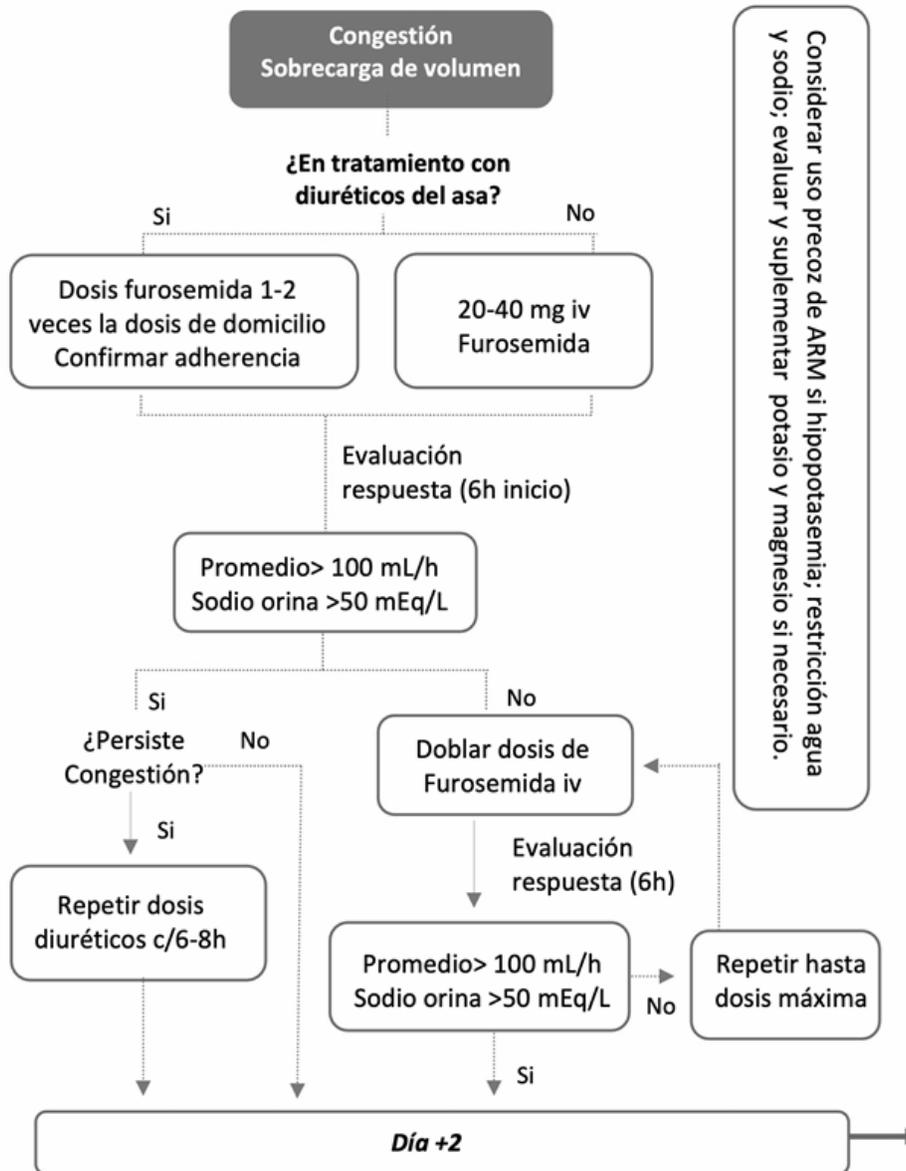
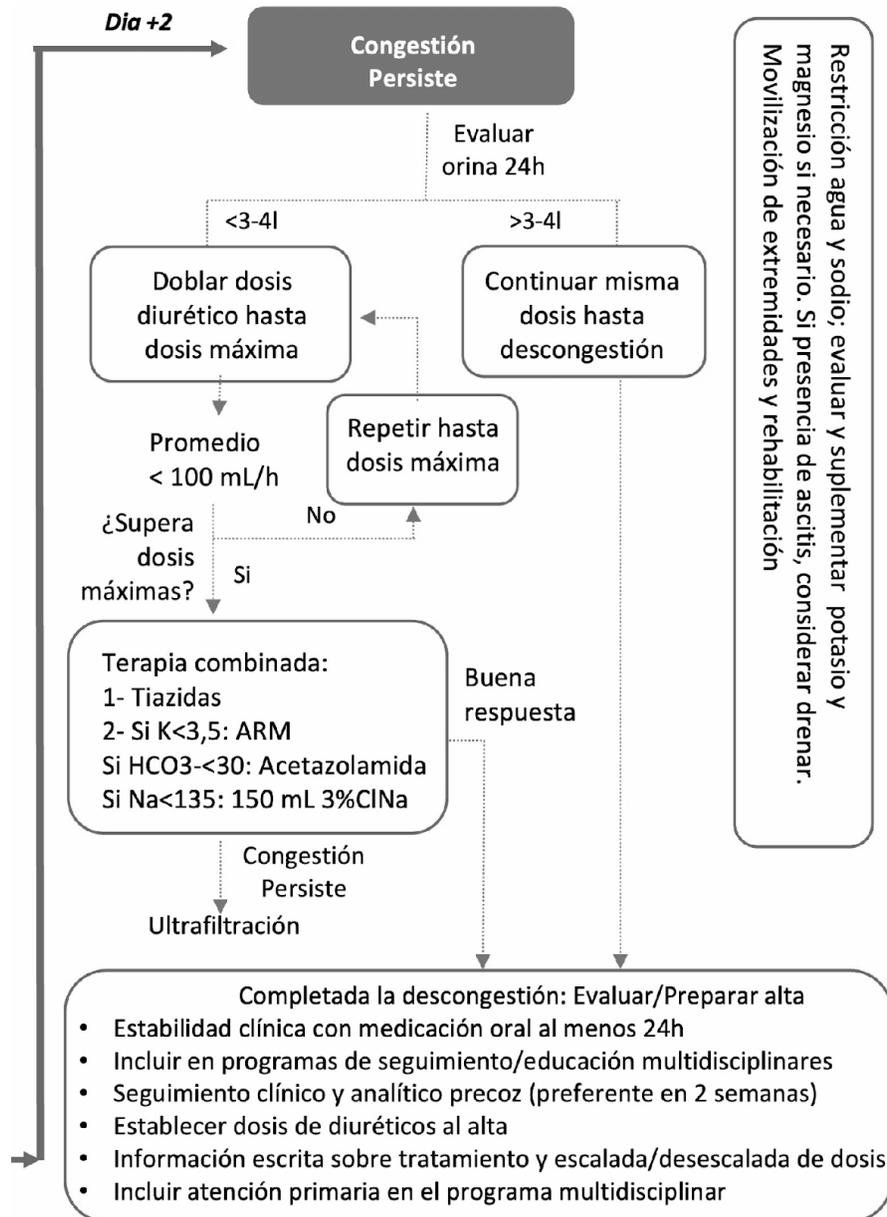


Figura: 6. Tratamiento inicial de la insuficiencia cardíaca aguda. ACM: asistencia circulatoria mecánica. Causa mecánica aguda: rotura miocárdica que complica el síndrome coronario agudo (rotura de la pared libre, comunicación interventricular, insuficiencia mitral aguda), traumatismo torácico o intervención cardíaca, incompetencia de válvula nativa o protésica secundaria a endocarditis, disección o trombosis aórtica). **Tomado, traducido y modificado de:** T.A. McDonagh et al. / Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114





Restricción agua y sodio; evaluar y suplementar potasio y magnesio si necesario. Si presencia de ascitis, considerar drenar. Movilización de extremidades y rehabilitación

Figura 7. Diagrama de flujo para uso de diuréticos en insuficiencia cardíaca aguda. (A) Congestión con sobrecarga de volumen. (B) Algoritmo de tratamiento después de 24 h. La dosis total de diurético de asa puede administrarse en perfusión continua o en bolo. PA: presión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IV, intravenosa; SGLT2-I: inhibidor del transportador 2 ligado a sodio-glucosa; UF: ultrafiltración; UO: diuresis. Se debe considerar una dosis más alta en pacientes con una tasa de filtración glomerular reducida. *Considere otras razones para la disnea dada la rápida resolución de la congestión. La dosis máxima para los diuréticos del asa IV se considera generalmente de 400-600 mg de furosemida o de 10-15 mg de bumetanida. En pacientes con buena diuresis después de una administración de diurético de asa única, se puede considerar la dosificación una vez al día. **Tomada, traducida y modificada; 16.** Wilfried Mullens, Kevin Damman, Veli-Pekka Harjola, Alexandre Mebazaa, Hans-Peter Brunner-La Rocca, Pieter Martens, Jeffrey M. Testani, W.H. Wilson Tang. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. 01 January 2019

Tratamiento escalonado

Evaluación temprana y aumento de dosis del diurético del asa

El efecto diurético de los diuréticos de asa IV se da en las primeras dos horas, con estabilización de la excreción basal de sodio a las 6-8 horas. Esta evaluación temprana de la respuesta diurética permite identificar una respuesta diurética deficiente. (30,31) Esto permite la intensificación temprana de la dosis de diurético de asa y/o la utilización de una estrategia de bloqueo tubular (combinando diuréticos con mecanismo de acción diferente). Estas pautas son importantes por varias razones.

Primero, la congestión persistente altera la función de los órganos.

Segundo, la movilización del líquido del intersticio al plasma puede disminuir durante la descongestión. (32)

Tercero, la hospitalización en unidades de cuidados intensivos los primeros días, permite una adaptación intensiva de la terapia que en la hospitalización general. La descongestión más rápida es especialmente importante para estancias hospitalarias cortas.

La evaluación de los signos vitales, el peso diario y los signos/síntomas de congestión (recomendación de clase I, nivel de evidencia C), permite mejores decisiones. La respuesta al diurético puede evaluarse por producción de volumen urinario y el sodio urinario como describe en la figura 6. Un contenido medido de sodio en orina de < de 50 a 70 mEq/L luego de 2 horas, y/o una diuresis horaria < 100-150 mL en las primeras 6 h, en principio identifica una respuesta diurética insuficiente. (30, 33)

La duplicación temprana de la dosis de diurético permitiría las metas propuestas. Alcanzado las dosis máximas se podría estimar la adición de otro agente diurético. En el Estudio de Rescate Cardiorrenal en Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada (CARRESS-HF), equiparó la estrategia de terapia escalonada con ultrafiltración en insuficiencia cardíaca aguda descompensada con deterioro de la función renal y congestión persistente. La evaluación temprana del gasto urinario con la modificación del diurético de asa y la suma de un diurético tipo tiazida, permitió una descongestión igual versus la ultrafiltración, sin embargo, con menos eventos adversos graves. (34)

Las comparaciones post-hoc de los estudios DOSE-AHF y ROSE-AHF muestran que la estrategia farmacológica escalonada se vinculó con mayor pérdida neta de líquidos y peso, sin altera la función renal. (35,36)

No hay bastantes datos para respaldar el uso de sodio urinario luego del día uno descongestión. En el estudio CARRESS-HF, una diuresis de > 5 Litros por día permitió reducir la intensidad diurética, sin embargo, seguir con el régimen diurético podría aceptarse si la función renal y la presión arterial son estables.

Tiazidas o similares a tiazidas

Abarcan un grupo agentes que bloquean el cotransportador de cloruro de sodio (NCC) en el túbulo contorneado distal. Teóricamente pueden parcialmente aumentar avidez sódica acompañada del uso crónico de diuréticos de asa. Como clase tienen un efecto de bloqueo similar de NCC, pero son diferentes en sus vidas medias y efectos fuera del objetivo. La metolazona y la clortalidona tienen una absorción gastrointestinal lenta y vida media muy larga, por lo que deben administrarse horas antes del diurético de asa IV. Aunque, la clorotiazida tiene una vida media corta, por lo que debe suministrarse cerca del diurético de asa. El efecto diurético máximo es de 30-40% de un diurético de asa en monoterapia. (37)

La evidencia reciente apoya la efectividad de las tiazidas en tasa de filtración glomerular reducida (< 30 mL/min). Un metaanálisis de los datos observacionales existentes muestra frecuente aparición de hipopotasemia. Por otro lado un análisis emparejado el uso en el mundo real de tiazidas (en combinación de diuréticos de asa en dosis más bajas) y dosis altas, las tiazidas, pero no los diuréticos de asa en dosis altas, estuvieron relacionado independientemente con hiponatremia e hipopotasemia. En el ensayo CARRESS-HF, adicionar metolazona fue parte del algoritmo farmacológico escalonado, que da la recomendación de tiazidas como agente de segunda línea. (24, 38, 39,40).

El ensayo CLOROTIC seleccionó pacientes con IC aguda, los aleatorizó a hidroclorotiazida oral (25-100 mg diarios, dependiendo de la tasa de filtración glomerular estimada o placebo, además de furosemida intravenosa. Los criterios de valoración co-primarios, el cambio en el peso corporal y el cambio en la disnea informada desde inicio hasta las 72 horas de la aleatorización. La hidroclorotiazida tuvo una mayor disminución del peso corporal a las 72 horas. La disnea manifestada fue similares entre los dos grupos. El aumento de la creatinina sérica fue del (46,5%) con hidroclorotiazida comparado placebo (17,2%). La rehospitalización por IC y muerte por todas las causas fue similares entre los grupos, de la misma manera la estancia hospitalaria. Los resultados impiden recomendación en la actualización de la guía actual. (10,47)

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

Este grupo de fármacos presentan efectos pleiotrópicos, aunque sus efectos renales se basan en controlar la expresión/actividad de los canales de sodio y potasio en la nefrona distal. Tiene una recomendación de clase I como agente terapéutico modificador de la enfermedad en falla cardíaca con FEVI reducida (ICFER). (41,42)

Recientemente, en ICA, se prueba el efecto diurético en aumento de la terapia con ARM en dosis altas, sumado a la terapia con diuréticos asa estándar, en el ensayo (ATHENA-HF).

Las dosis 100 mg de espironolactona al día no fue superior a 25 mg al día en disminución de NT-proBNP ni aumento la diuresis luego de 96 horas. Sin embargo, la espironolactona es un profármaco con inicio de acción solo 48-72 horas, lo que podría explicar el efecto observado. Las dosis altas son segura, no genero hiperpotasemia ni deterioro de la función renal. Esta terapia podría ser útil para regular el efecto hipopotasémico de los diuréticos de asa y tiazidas. (43,44)

Según recomendaciones de expertos, iniciar tempranamente ARM, a dosis regular (25 mg), puede ser útil para disminuir la hipopotasemia y llevar a una mayor probabilidad que los pacientes con ICFER se puedan con un tratamiento optimizado. Pero uso en contextos agudos debe individualizarse con interrupción temporal si hay hiperpotasemia. (45)

Acetazolamida:

El estudio ADVOR ensayo multicéntrico, aleatorizado, en IC aguda descompensada, con signos clínicos de sobrecarga de volumen y un nivel de NT-proBNP de >1000 pg/ml o un nivel de péptido natriurético tipo B de >250 pg/ml. Se comparó acetazolamida intravenosa (500 mg una vez al día) versus placebo sumado a la terapia diurética estandarizada con asa IV. El objetivo primario descongestión exitosa a los 3 días luego del inicio de tratamiento sin indicación de escalada de la terapia descongestiva, se alcanzó en pacientes (42,2%) en el grupo de acetazolamida y (30,5%) en el grupo de placebo. La re hospitalización por IC o muerte por todas las causas disminuyo en (7,72 %) con acetazolamida en comparación (8,1 %) con placebo. La estancia hospitalaria fue 8 días menos con acetazolamida. No hubo diferencias entre acetazolamida y placebo para otros resultados y eventos adversos. Aunque los resultados pueden respaldar la suma de acetazolamida al esquema diurético estándar para la descongestión, son necesario más datos en cuanto a resultados y la seguridad. (10,46)

	Dosis inicial	Dosis máxima	Lugar de acción	Efectos secundarios
Diuréticos de asa				
Furosemida	20-40 mg	400-600 mg	Asa de Henle (transportador Na-Cl-K)	Hipovolemia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia
Torasemida	5-10 mg	200-300 mg		
Diuréticos tiazídicos				
Hidroclorotiazida	12,5-25 mg	200 mg	Túbulo distal (transportador Na-Cl)	Hiponatremia, hipopotasemia, hiperglucemia, hipermagnesemia, hiperuricemia
Clortalidona	12,5-25 mg	100 mg		
Diuréticos ahorradores de potasio				
Espironolactona	25-50 mg	100 mg		Hiperpotasemia, acidosis metabólica (espironolactona: ginecomastia)
Eplerenona	25-50 mg	100 mg		
Inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica				
Acetazolamida	250 mg	500 mg	Túbulo proximal (inhibidor de la anhidrasa carbónica)	Hipocalcemia, acidosis metabólica, parestesias (dosis altas)
Antagonistas de los receptores de la vasopresina				
Tolvaptán	7,5-15 mg	60 mg	Túbulo colector (receptor de la acuaporina)	Anorexia, hiperglucemia, hipercalemia, deshidratación, estreñimiento

Tabla. 3. Características farmacológicas de los diuréticos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.

Inhibidores del transportador 2 ligado al sodio-glucosa (inhibidores de SGLT2):

EMPULSE hizo un ensayo de la eficacia del inicio precoz de empagliflozina en IC aguda. El punto de valoración primario fue muerte por cualquier causa, número de episodios de IC y tiempo hasta el primer evento de IC, o una diferencia de ≥ 5 puntos del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City a los 90 días. Los pacientes se aleatorizaron en el hospital cuando estaban clínicamente estables, con una mediana de tiempo desde el ingreso al hospital hasta la aleatorización de 3 días, y tratados hasta 90 días. El criterio principal se logró en los tratados con empagliflozina en versus placebo. La eficacia fue independiente de la FEVI y de la presencia de diabetes. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos fueron similar. (10,48) Estos resultados son similares por los iSGLT2 en IC crónica, independientemente de la FEVI, y también en aquellos hospitalizados recientemente por IC. Se debe tener precaución en DM2 con riesgo de Cetoacidosis diabética, en especial los tratados con insulina.²⁹ Los inhibidores de SGLT2 no están indicados en pacientes con diabetes tipo 1. (48, 49,50)

Ultrafiltración:

La ultrafiltración elimina el agua del plasma por medio de una membrana semipermeable impulsada por un gradiente de presión transmembrana generado por una máquina. Hay datos convincentes limitadas que apoyan la ultrafiltración como estrategia de primera línea sobre los diuréticos de asa en ICA. Sin embargo en la mayoría de centros la ultrafiltración se reserva como terapia de rescate para aliviar la congestión si la terapia escalonada falla. La terapia renal sustitutiva permite el manejo de las complicaciones metabólicas de la anuria/oliguria como la hiperpotasemia, la acidosis y la uremia, pero en una importante proporción de casos su utilización tiene un mal pronóstico a largo plazo, en especial en contexto de hipotensión. (51,52, 53)

Vasodilatadores e Inotrópicos:

Los perfiles clínicos de los pacientes con IC se muestran en la Figura 7. Ahora los pacientes identificados con congestión deben ser considerados más a fondo para determinar si las presiones de llenado son elevadas (presión auricular derecha >10 mm Hg y presión en cuña capilar pulmonar >22 mm Hg. Paciente en donde no solo congestión pueden requerir terapia adyuvante con agentes vasodilatadores o inotrópicos o disminución de medicamentos con efectos inotrópicos negativos para mejorar el gasto cardíaco y facilitar la diuresis podrían estar indicados.

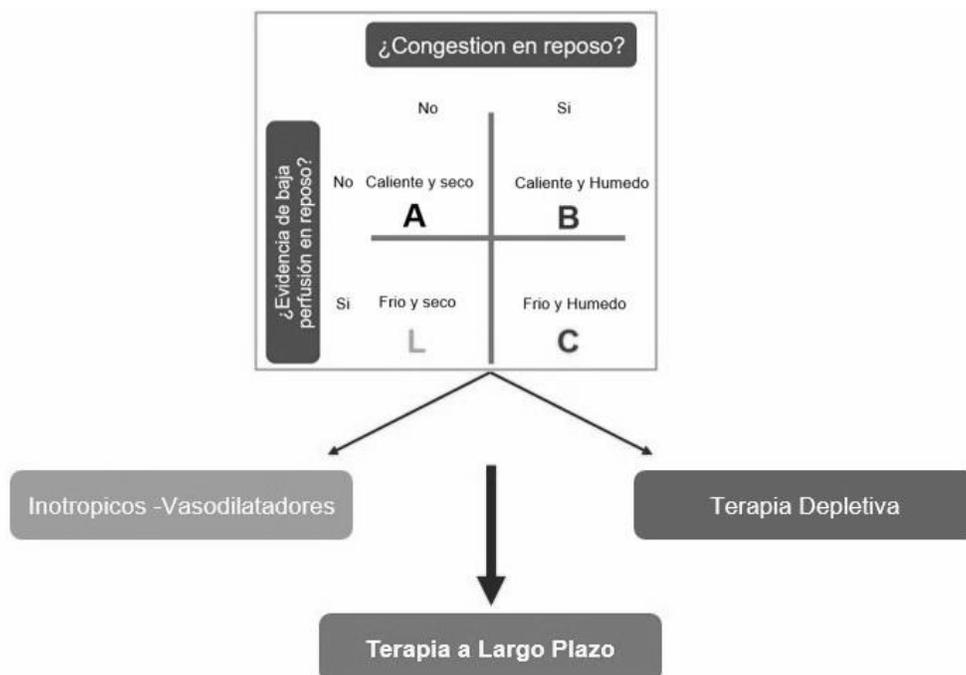


Figura 8. Clasificación de Forrester, que correlaciona los parámetros clínicos y hemodinámicos, lo que determina el perfil del paciente. En ocasiones es necesaria la monitorización intracardiaca con Swan-Ganz, con un objetivo terapéutico de índice cardíaco $> 2,2$ L/min, una presión capilar pulmonar $< 15-20$ mm Hg, presión en la aurícula derecha < 7 mm Hg (menos en infarto de VD o TEP) y resistencias vasculares entre 1.000 y 1.200 dinas/s/cm⁵.
Tomado traducido y adaptado: Vice Chair Heart Failure Hospitalization Pathway OCTOBER 15, 2019:1966 – 2011, JACC VOL. 74, NO. 15, 2019.

Vasodilatadores:

Los vasodilatadores intravenosos, como los nitratos o el nitroprusiato, dilatan los vasos venosos y arteriales, permitiendo una reducción del retorno venoso al corazón, la congestión y la post carga con aumento del volumen latido, generando una disminución de los síntomas. Los nitratos actúan principalmente en venas periféricas, mientras que el nitroprusiato es un dilatador con un efecto arterial y venoso. (12,54) Estos suelen ser más efectivos que los diuréticos en pacientes con edema pulmonar agudo generado por elevación de la post carga y una redistribución de fluidos a los pulmones. (12,55)

Sin embargo Ensayos clínicos han comparado el tratamiento estándar con la utilización intensiva, temprana y mantenida con vasodilatadores sin demostrar un efecto beneficioso de los vasodilatadores IV comparados con diuréticos a dosis altas. (12,56) Por tal motivo no se puede respaldar un esquema basado en el tratamiento con vasodilatadores en lugar del tratamiento convencional. Aunque se puede considerar los vasodilatadores para mejorar los síntomas siempre que la presión arterial sistólica (PAS) sea > 110 mmHg. Comenzado con dosis bajas y aumentarlas gradualmente hasta alcanzar una mejoría clínica, controlando la PA. Se administran en bolo inicial seguido de infusión continua. También se pueden administrar en bolos continuos. Se debe tener especial precaución con la hipotensión. Se han visto efectos favorables en disfunción sistólica del VI y estenosis aórtica. (12,57)

Inotrópicos:

Los inotrópicos siguen siendo necesarios para el tratamiento del gasto cardíaco bajo e hipotensión. Se reserva en el contexto de disfunción sistólica del VI y PAS baja (< 90 mmHg) que genera hipoperfusión. Siempre deben usarse con precaución, iniciando con dosis bajas con titulación de las dosis bajo estrecha vigilancia. (12, 58,59)

Los inotrópicos, en especial los que tienen mecanismos adrenérgicos, podrían generar taquicardia sinusal, ocasionando respuesta ventricular rápida en paciente con fibrilación auricular, desencadenada isquemia miocárdica, arritmias con aumento de la mortalidad. (12, 55,60)

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización de este texto.

Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69:1167.e1-85.
2. Viana Tejedor A. Insuficiencia cardíaca aguda: formas clínicas, diagnóstico y tratamiento. En: Nunez Gil IJ, Viana Tejedor A. *Cardio Agudos*. Volumen I. Madrid: Sociedad Española de Cardiología-CTO Editorial; 2015.
3. Martínez Santos P, Bover Freire R, Esteban Fernández A, et al. Mortalidad hospitalaria y reingresos por insuficiencia cardíaca en España. Un estudio de los episodios índice y los reingresos por causas cardíacas a los 30 días y al año. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 72:998-1004.
4. Arjun K Gupta 1, Daniela Tomasoni 2, Kiran Sidhu 3, Marco Metra 2, Justin A Ezekowitz 4. Evidence-Based Management of Acute Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2021 Apr; 37(4):621-631. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.002.
5. D. Farmakis, J. Parissis, J. Lekakis, G. Filippatos. Insuficiencia cardíaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Revista Española de Cardiología*. 68 (2015), pp. 245-248, 10.1016/j.rec.2014.11.004
6. Rafael de la Espriella un b, Enrique Santas un blsabel Zegri Reiriz b cJosé Luis Górriz b d eMarta Cobo Marcos b f gJulio Núñez un b e g. Quantification and Treatment of Congestion in Heart Failure: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Nefrología*. Volume 42, Issue 2, March–April 2022, Pages 145-162
7. Shah K.S., Xu H., Matsouka R.A., et. al.: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, límite y reducida: resultados a 5 años. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: págs. 2476-2486.
8. Sameer KurmaniAutor para correspondencia1 e Iain Squire2. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep* (2017) 14:385–392 DOI 10.1007/s11897-017-0351-y.
9. Milton Packer, MD. Acute Heart Failure Is an Event. Rather Than a Disease, Plea for a Radical Change in Thinking and in Therapeutic Drug Development. *JACC: Heart Failure* Vol. 6, No. 1, 2018. ^a 2018 By The American College Of Cardiology Foundation.

10. Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh. 2023 Focused Update of the 2021 ESC, Guidelines for the diagnosis and treatment, of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2023) 00, 1–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.
11. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Survey Investigators. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006; 27:2725–2736.
12. Guías de Práctica Clínica. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2022; 75(6):523.e1–523.e114
13. Steven M. Hollenberg, MD, FACC, Chair. Lynne Warner Stevenson, MD, FACC, Vice Chair Heart Failure Hospitalization Pathway OCTOBER 15, 2019:1966 – 2011, *JACC VOL. 74, NO. 15, 2019*.
14. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and chronic cardiac failure (Directrices de la ESC de 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica). *Eur. Corazón J*. 42; 3599:3726–10. doi: 1093.368/eurheartj/ehab.
15. Ciro Mauro, 1,† Salvatore Chianese,1,2,† Rosangela Cocchia,1 Michele Arcopinto,3 Stefania Auciello. Acute Heart Failure: Diagnostic–Therapeutic Pathways and Preventive Strategies—A Real-World Clinician’s Guide. *J Clin Med*. 2023 Feb; 12(3): 846.
16. Wilfried Mullens, Kevin Damman, Veli-Pekka Harjola, Alexandre Mebazaa, Hans-Peter Brunner-La Rocca, Pieter Martens, Jeffrey M. Testani, W.H. Wilson Tang. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. 01 January 2019 <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
17. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovanelli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C, Cotter G, Dei Cas L. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 54–62.
18. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo LM, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808–817.
19. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O’Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich H, Damman K, Perez-Calvo JI, Voors AA. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2018; 258: 185–191.
20. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, Tritto I, Zannad F, Girerd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1172–1181.
21. Thavendiranathan P, Yingchoncharoen T, Grant A, Seicean S, Landers SH, Gorodeski EZ, Marwick TH. Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters. *Am J Cardiol* 2014; 113: 335–341.
22. Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 72: S40–S43.
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
24. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O’Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797–805.
25. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD003838.
26. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail*. 2016; 22:753–760.
27. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, Okumura T, Kida K, Mizuno A, Oishi S, Inuzuka Y, Akiyama E, Matsukawa R, Kato K, Suzuki S, Naruke T, Yoshioka K, Miyoshi T, Baba Y, Yamamoto M, Murai K, Mizutani K, Yoshida K, Kitai T. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 3042–3051.
28. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010; 16: e1–e194.

29. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 1964–1975.
30. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, Nijst P, Penders J, Dens J, Verhaert D, Vandervoort P, Tang WH, Mullens W. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol* 2015; 70: 265–273.
31. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebekwe C, Laur O, Kula A, Chen M, Wilson FP, Darlington A, Bellumkonda L, Jacoby D, Tang WH, Parikh CR. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2016; 9:e002370.
32. Pietribiasi M, Katzarski K, Galach M, Stachowska-Pietka J, Schneditz D, Lindholm B, Waniewski J. Kinetics of plasma refilling during hemodialysis sessions with different initial fluid status. *ASAIO J* 2015; 61: 350–356.
33. Buckley LF, Carter DM, Matta L, Cheng JW, Stevens C, Belenkiy RM, Burpee LJ, Young MA, Weiffenbach CS, Smallwood JA, Stevenson LW, Desai AS. Intravenous diuretic therapy for the management of heart failure and volume overload in a multidisciplinary outpatient unit. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 1–8.
34. 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. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296–2304.
35. Grodin JL, Stevens SR, de Las FL, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, Bart BA, Felker GM, Chen HH, Butler J, Davila-Roman VG, Margulies KB, Hernandez AF, Anstrom KJ, Tang WH. Intensification of medication therapy for cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2016; 22: 26–32.
36. Grodin JL, Carter S, Bart BA, Goldsmith SR, Drazner MH, Tang WH. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1148–1156.
37. Knauf H, Mutschler E. Pharmacodynamic and kinetic considerations on diuretics as a basis for differential therapy. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 239–250.
38. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 299–308.
39. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, Wilson FP, Testani JM. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High-Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(18): e009149.
40. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010; 16: e1–e194.
41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
42. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
43. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, Mann DL, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, Redfield MM, Tang WH, Whellan DJ, Shah M, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E; National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 950–958.
44. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol* 2018; 1–8.
45. Ferreira JP, Rossignol P, Machu JL, Sharma A, Girerd N, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Hillege HL, Lang CC, Ter Maaten JM, Metra M, Ng L, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Voors A, Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1284–1293.
46. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022; 387:1185–95.
47. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023; 44:411–21.
48. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:1619–27.
49. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28:568–74.

50. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:1619–27.
51. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, Smelser JM, Kaneshige AM, Chomsky DB, Adler ED, Haas GJ, Watts JA, Nabut JL, Schollmeyer MP, Fonarow GC. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 95–105.
52. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, Gottlieb SS, Jaski BE, Kazory A, Levin AP, Levin HR, Marenzi G, Mullens W, Negoianu D, Redfield MM, Tang WH, Testani JM, Voors AA. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure: current status and prospects for future research. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2428–2445.
53. Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, Taylor DO, Starling RC, Demirjian S, Tang WH. Cardiorenal outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1906–1912.
54. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287:1531–1540.
55. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, Chioncel O, Akiyama E, Harjola VP, Seferovic P, Laroche C, Julve MS, Roig E, Ruschitzka F, Filippatos G. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20:332–341.
56. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, Chouihed T, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Desmettre T, Occelli C, Bobbia X, Khellaf M, Ganansia O, Bokobza J, Balen F, Beaune S, Bloom B, Simon T, Mebazaa A. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1948–1956.
57. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, Hammer D, Nissen SE, Francis GS. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 348:1756–1763.
58. Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmaki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, Valente S, Urban P, Chua HR, Bellomo R, Popovic B, Ouweneel DM, Henriques JPS, Simonis G, Levy B, Kimmoun A, Gaudard P, Basir MB, Markota A, Adler C, Reuter H, Mebazaa A, Chouihed T. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018; 44:847–856.
59. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008; 25:205–209.
60. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63:599–606.