

Revisión

Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica

Rafael de la Espriella^{a,b}, Enrique Santas^{a,b}, Isabel Zegri Reiriz^{b,c}, José Luis Górriz^{b,d,e}, Marta Cobo Marcos^{b,f,g} y Julio Núñez^{a,b,e,g,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

^b Grupo de Trabajo Cardiorrenal, Asociación de Insuficiencia Cardíaca, Sociedad Española de Cardiología, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

^e Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^g CIBER Cardiovascular, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2021

Aceptado el 6 de abril de 2021

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca

Congestión

Diuréticos

Biomarcadores

RESUMEN

La retención renal de sodio y agua, con la consiguiente expansión y redistribución del volumen de líquido extracelular, constituye una de las principales características fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca. No obstante, la detección, monitorización y manejo de la congestión continúa representando un verdadero desafío para el clínico. En el presente documento se revisa la literatura histórica y contemporánea acerca de los métodos disponibles para evaluar la congestión desde una perspectiva clínica e integradora, y se discuten aspectos farmacológicos y principios fisiopatológicos fundamentales para el uso óptimo de la terapia con diuréticos.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Quantification and Treatment of Congestion in Heart Failure: A Clinical and Pathophysiological Overview

ABSTRACT

Renal sodium and water retention with resulting extracellular volume expansion and redistribution are hallmark features of heart failure syndromes. However, congestion assessment, monitoring, and treatment represent a real challenge in daily clinical practice. This

Keywords:

Heart failure

Congestion

Diuretic therapy

Biomarkers

* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.006>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

document reviewed historical and contemporary evidence of available methods for determining volume status and discuss pharmacological aspects and pathophysiological principles that underlie diuretic use.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conceptos clave

La pertinencia de esta revisión se fundamenta en:

- Congestión como fenómeno fisiopatológico clave responsable en gran medida de las manifestaciones clínicas y morbimortalidad asociada con la insuficiencia cardíaca.
- Escaso rendimiento diagnóstico de los síntomas y signos clásicos en la valoración de la congestión.
- Escaso entendimiento de la complejidad fisiopatológica de la congestión, hecho que explica la gran variabilidad fenotípica al respecto.
- Abordaje terapéutico en gran medida empírico. En este sentido, y desde una vertiente fisiopatológica y clínica, proponemos una revisión detallada y actualizada de los diferentes agentes y estrategias terapéuticas utilizadas.
- El papel cada vez más prevalente del síndrome cardiorrenal.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un problema creciente de salud pública. La incidencia, prevalencia y morbimortalidad asociada a este síndrome es elevada y constituye el paradigma del paciente crónico que sufre frecuentes descompensaciones¹. La mayoría de estas descompensaciones se deben al desarrollo de síntomas atribuibles a congestión². En este escenario, los diuréticos son el pilar fundamental del tratamiento³. No obstante, existe gran incertidumbre sobre cómo, cuánto y donde administrarlos.

El objetivo de este documento es profundizar en aspectos clínicos, fisiopatológicos y farmacológicos desde una perspectiva integradora que contribuya a mejorar el entendimiento de la congestión y la optimización de su tratamiento.

Diagnóstico y caracterización de la congestión en IC

La congestión en IC se define como el acúmulo de líquido en el compartimento intravascular y extravascular como resultado del aumento de las presiones de llenado. No obstante, congestión no es sinónimo de sobrecarga de volumen⁴. El concepto redistribución vascular sugiere que el aumento en el tono venoso (por activación neurohormonal, isquemia miocárdica,

episodios hipertensivos, cambios de medicación, etc.) puede precipitar una rápida redistribución de líquido desde un reservorio venoso periférico (p. ej., lecho esplácnico) a la circulación cardiopulmonar central, aumentando la presión hidrostática intravascular sin aumento del volumen de agua corporal⁵. En este escenario, la terapia vasodilatadora podría ser más apropiada que la intervención diurética agresiva (fig. 1). Por el contrario, la sobrecarga de volumen es un fenómeno más larvado que resulta de la aidez de sodio y agua en el túbulo renal, y del desequilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica del compartimento intravascular e intersticial⁶. Si bien la mayoría de los pacientes con IC descompensada presentan una combinación de ambas, identificar el fenotipo predominante puede determinar la estrategia terapéutica más adecuada (fig. 1). Es de resaltar que los tradicionales síntomas y signos para evaluar la congestión ofrecen una rentabilidad diagnóstica muy limitada para la caracterización y cuantificación de su severidad^{7,8}.

1. Métodos para evaluar la congestión intravascular

El cateterismo derecho es el método más específico para evaluar el grado de congestión intravascular. No obstante, fuera del ámbito de los cuidados críticos cardiológicos o con fines específicos como la evaluación hemodinámica previa al implante de dispositivos de asistencia ventricular o pretrasplante cardíaco, la medición invasiva de presiones no se utiliza de forma rutinaria⁹. Del mismo modo, a pesar de que la monitorización remota de la presión arterial pulmonar a través de un dispositivo inalámbrico implantado en la arteria pulmonar ha mostrado resultados clínicos muy prometedores en pacientes seleccionados^{10,11}, el coste de estos dispositivos es la principal limitación para su uso. Por ello, es necesario integrar parámetros clínicos, biomarcadores y técnicas de imagen (tabla 1).

La distensión venosa yugular, la ortopnea y la bendopnea son variables clínicas asociadas al incremento en la presión venosa central y que proporcionan un aceptable rendimiento diagnóstico¹². Así mismo, la presencia de niveles elevados de los péptidos natriuréticos en un contexto clínico apropiado sugiere aumento en las presiones de llenado izquierdas^{13,14}. Con respecto a las técnicas de imagen, la ecografía venosa ha surgido como una herramienta útil y no invasiva. Mas allá de la medición del diámetro de la vena cava inferior como parámetro indirecto de la presión venosa central, el análisis de las ondas venosas mediante Doppler en la vena porta, las venas hepáticas y las venas intrarrenales aporta información adicional sobre la distensibilidad del sistema venoso en respuesta a la congestión venosa¹⁵ (fig. 2).

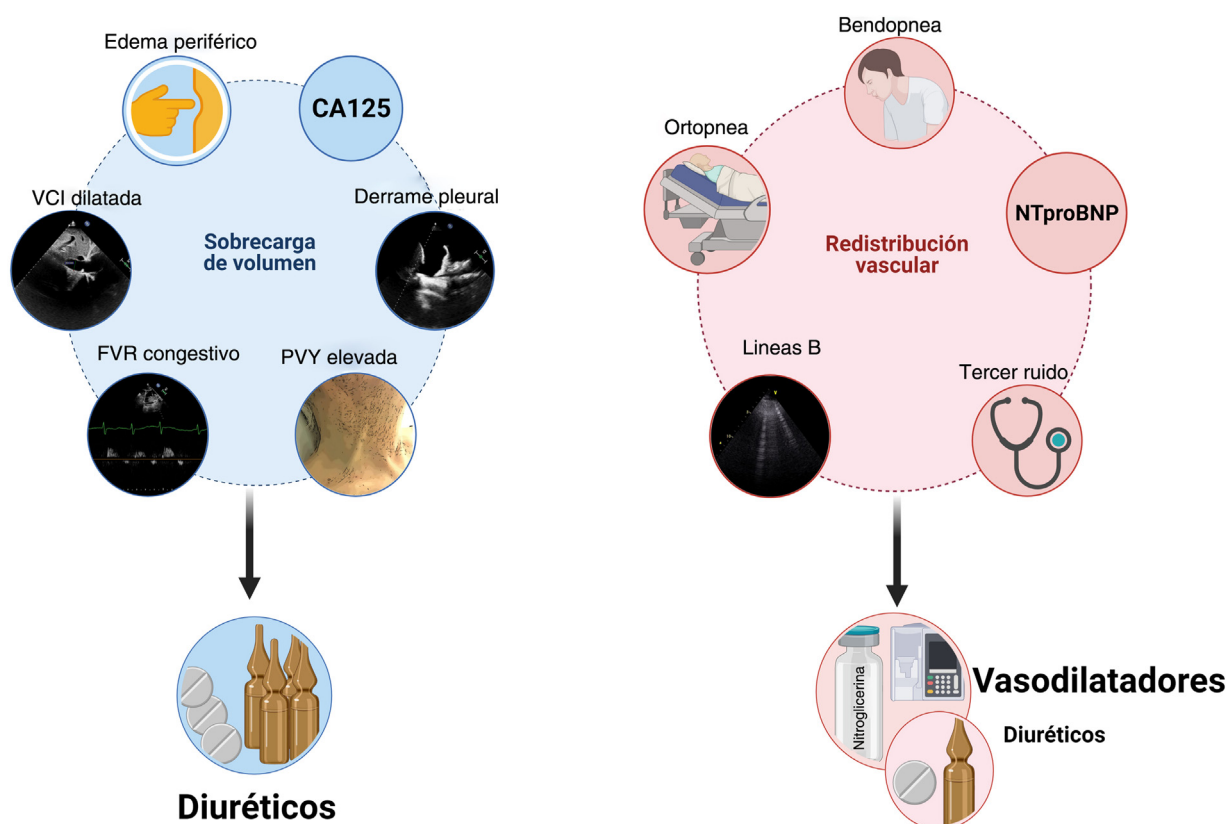


Figura 1 – Integración de métodos clínicos, biomarcadores y técnicas de imagen para distinguir entre congestión debida a sobrecarga de volumen vs. redistribución vascular.

CA125: antígeno carbohidrato 125; FVR: flujo venoso renal; NTproBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; PVY: presión venosa yugular; VCI: vena cava inferior.

2. Métodos para evaluar la congestión intersticial

La mayoría de los síntomas y signos empleados para evaluar la congestión intersticial tienen una especificidad moderada y poca sensibilidad para identificar la congestión tisular. Por ello, es fundamental integrar la información clínica con biomarcadores y técnicas de imagen (fig. 2).

Antígeno carbohidrato 125 (CA125)

El antígeno carbohidrato 125 (CA125) es una glicoproteína sintetizada por las células del epitelio celómico en sitios como la pleura, pericardio y peritoneo¹⁶. Aunque tradicionalmente se ha empleado para la monitorización y estratificación del riesgo en el cáncer de ovario, se han identificado concentraciones plasmáticas elevadas de CA125 en otras entidades relacionadas con estados hidróticos, tales como la IC¹⁷. A pesar de que el mecanismo fisiopatológico vinculado a la IC no es del todo conocido, una de las teorías más aceptadas sugiere la activación de las células mesoteliales en respuesta al aumento en la presión hidrostática, estrés mecánico y citoquinas inflamatorias¹⁸. Evidencia reciente ha demostrado la asociación de CA125 con parámetros clínicos de congestión sistémica, y la correlación positiva con diversos biomarcadores subrogados de inflamación y congestión¹⁹. Dos ensayos clínicos que han evaluado una estrategia guiada por las concentraciones plasmáticas de CA125 frente a una estrategia

convencional (guiada por síntomas y signos) en pacientes con IC aguda congestiva han mostrado resultados prometedores que sugieren la utilidad de este biomarcador para optimizar la intensidad del tratamiento depleitivo^{20,21}.

Ecografía pulmonar

La ecografía pulmonar ha surgido como una herramienta muy útil para la evaluación de la congestión intersticial pulmonar. La cantidad de agua en los pulmones corresponde al grado de ecogenicidad encontrado en la ecografía²². En el caso de edema pulmonar intersticial, el haz de ultrasonido se refleja en los tabiques interlobares edematosos y produce artefactos de reverberación llamados líneas B²³. El número de líneas B es indicativo del grado de congestión intersticial pulmonar. En pacientes con disnea, ≥ 3 líneas B en al menos dos zonas por hemitórax (de 6-8 zonas evaluadas en total) identifica a pacientes con IC aguda con mayor sensibilidad (94-97%) y especificidad (96-97%) que el examen físico y la radiografía de tórax²⁴. Así mismo, mayor número de líneas B en el momento del alta tras una hospitalización por IC aguda o en pacientes ambulatorios con IC crónica identifica a aquellos con mayor riesgo de reingreso por IC y muerte^{25,26}. Un ensayo clínico reciente ha mostrado además que el tratamiento diurético guiado por ecografía pulmonar puede reducir el número de descompensaciones en pacientes con IC²⁷.

Tabla 1 – Métodos clínicos, ecográficos y biomarcadores para evaluar la congestión en pacientes con insuficiencia cardíaca: evidencias y limitaciones

	Correlación con presiones invasivas	Valor diagnóstico	Valor pronóstico	Monitorización	Limitaciones	Ventajas
Signos y síntomas						
Presión venosa yugular > 12 mmHg	Alta ¹¹³	Alto ¹¹³	Si ¹¹⁴	Sí	Experiencia del observador - Hábito corporal / obesidad	Buena sensibilidad y especificidad ¹¹⁵
Ortopnea	Alta ¹¹³	Moderado ¹¹⁵	Evidencia limitada ²⁸	–	Puede ser de origen no cardíaco	Evaluación rápida
Bendopnea	Evidencia limitada ¹¹⁶	Moderado ¹¹⁷	Si ¹¹⁸	No	Hábito corporal / obesidad	Evaluación rápida
Tercer ruido cardíaco	–	Bajo ¹¹⁹	Si ¹²⁰	No	Baja concordancia entre observadores ¹²¹	Valor pronóstico ¹²⁰
Crepitantes	Baja ¹²²	Bajo ¹¹⁷	–	Utilidad limitada	Baja especificidad y sensibilidad ¹¹⁵	Evaluación rápida
Edema periférico	Baja ¹²²	Moderado ¹¹⁷	Evidencia limitada ²⁸	Utilidad limitada	Puede ser de origen no cardíaco ¹¹⁵	Evaluación rápida
Biomarcadores						
NTproBNP	Moderado ¹²³	Moderado/bajo ^{115,124}	Si ¹²⁵	Si ¹²⁶	Interacción con edad, función renal ¹²⁷	Evidencia sólida
CA125	Alta ¹²⁸⁻¹³⁰	Alto ^{19,131}	Si ¹³²	Si ²⁰	Vida media larga / Puede ser de origen no cardíaco	Bajo coste / disponibilidad
Ecografía						
Ecografía pulmonar	Moderada ¹³³	Alto ^{24,26}	Si ^{25,134,135}	Si ²⁷	Puede ser de origen no cardíaco / disponibilidad	Alta sensibilidad / reproducible
Vena cava inferior	Moderada ^{136,137}	Moderado ^{131,138,139}	Si ¹⁴⁰	Si ¹⁴¹	Disponibilidad / Hábito corporal / obesidad	Evaluación rápida
Ecografía Doppler renal	Moderada ^{34,142}	Evidencia limitada	Si ^{34,143,144}	Si ^{143,145}	Disponibilidad / Hábito corporal / Experiencia del observador	Reproducible

Adicionalmente, teniendo en cuenta el carácter dinámico y la relevancia pronóstica de la congestión residual²⁸, la integración de parámetros clínicos, biomarcadores y técnicas de imagen durante el curso evolutivo ([Material suplementario 1](#)) aportan información relevante a la hora de tomar decisiones terapéuticas²⁹.

Impacto de la congestión en el filtrado glomerular

El aumento en la presión venosa central se transmite hacia el sistema venoso renal y, por tanto, influye en el filtrado glomerular (FG)^{30,31}. La presión de filtración renal (de la cual procede la presión hidrostática del capilar glomerular) depende de la presión de perfusión renal (PPR) y del flujo sanguíneo renal (FSR). A su vez, la PPR depende de la presión arterial media (PAM) y de la presión venosa renal (PVR), y el FSR de la presión

arterial renal (PAR), PVR y resistencias vasculares intrarrenales (RVR)³²:

- $PPR = PAM - PVR$
- $FSR = PAR - PVR / RVR$

En pacientes con IC crónica, el FSR y el FG se mantienen casi constantes dentro de un rango relativamente amplio de PPR (80-180 mmHg). Esto se debe a los mecanismos de autorregulación renal y retroalimentación túbuloglomerular que modifican las resistencias pre- y posglomerulares con la finalidad de mantener la presión de filtración³³. Sin embargo, en el contexto de una IC aguda, los mecanismos de autorregulación se alteran y la presión de filtración depende en gran medida del equilibrio entre la PAM y la PVR³³. Por tanto, el aumento en la PVR (poscarga intrarrenal) puede reducir de forma significativa el FSR. Así mismo, al ser el riñón un órgano encapsulado, el incremento en la PVR produce compresión mecánica sobre

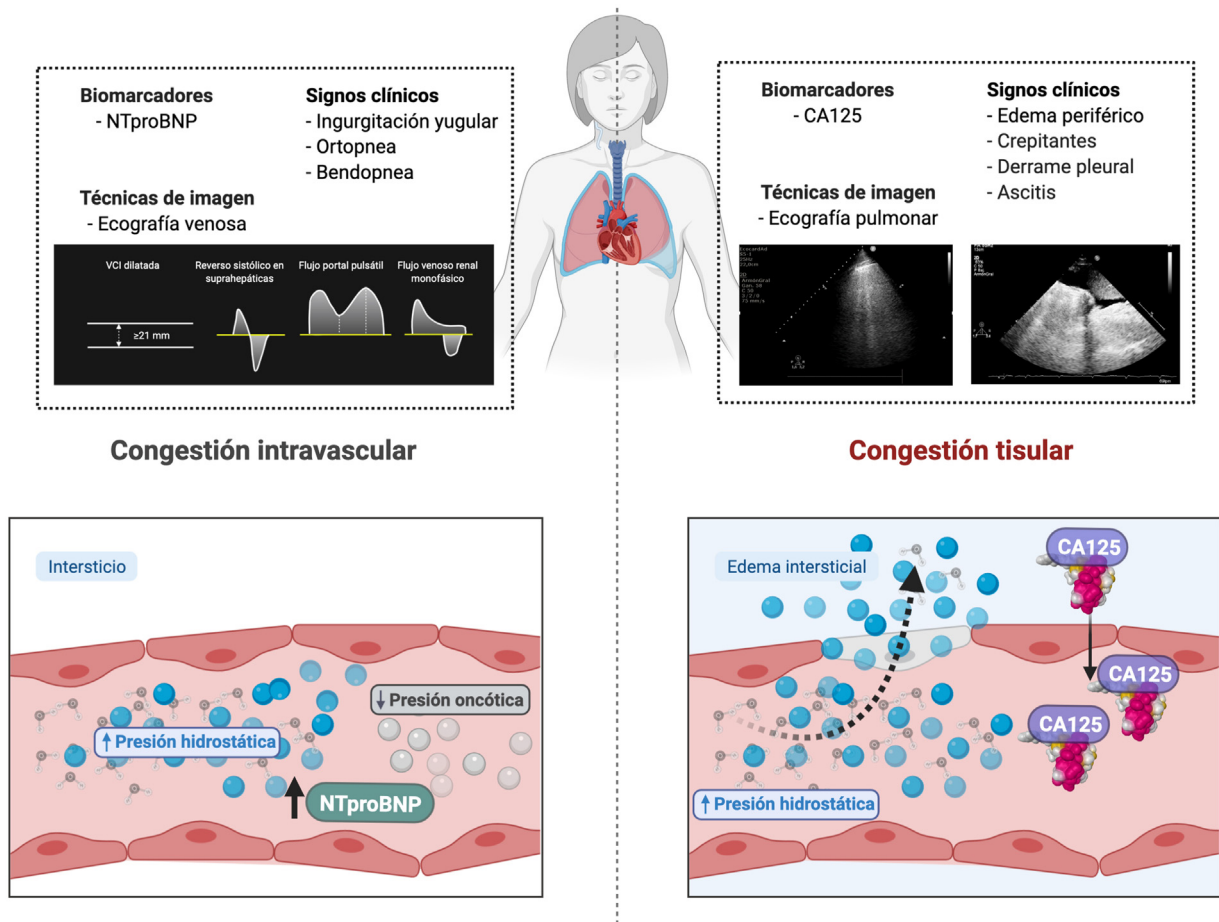


Figura 2 – Valoración multiparamétrica de la congestión. La figura muestra los signos clínicos, biomarcadores y técnicas de imagen que se han establecido como marcadores de congestión. Algunos son más indicativos de congestión tisular, mientras que otros lo son de congestión intravascular. CA125: antígeno carbohidrato; NTproBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B.

el intersticio y compartimiento intratubular, lo que reduce aún más el gradiente de presión hidrostática transcáptilar glomerular y, por consiguiente, supone un mecanismo adicional mediante el cual la hipertensión venosa renal puede comprometer el FG³⁴. Así mismo, la congestión venosa renal produce inflamación, estrés oxidativo e isquemia renal, produciendo daño tubular intrínseco³⁴.

Impacto de la congestión en la reabsorción de sodio y agua

En condiciones fisiológicas, los cambios en la tasa de filtración glomerular se equilibran con cambios equivalentes en la reabsorción tubular (equilibrio glomerulotubular)³⁵. Así pues, dependiendo de la fracción de filtración (FF), los cambios en la presión hidrostática y oncótica en el intersticio renal y los capilares peritubulares determinarán la reabsorción de Na⁺ y agua en el túbulo proximal. Es importante destacar que el equilibrio glomerulotubular no está influenciado por la activación neurohumoral, sino por las fuerzas de Starling que operan localmente en la microcirculación de la nefrona proximal³⁶. La congestión venosa renal provoca un aumento en la presión

hidrostática en la luz tubular, en el intersticio y a nivel de los capilares peritubulares³⁷. No obstante, el aumento en la presión hidrostática estimula el drenaje linfático en el intersticio renal (lo que se traduce en una reducción de la presión oncótica intersticial) mientras que los capilares peritubulares son prácticamente impermeables a las proteínas plasmáticas (la presión oncótica peritubular permanece alta)³⁸. Por tanto, el gradiente de presión coloidosmótica resultante entre el intersticio y capilar peritubular estimula la reabsorción de Na⁺ y agua de forma directa. Así mismo, el aumento en la reabsorción de sodio a nivel proximal reduce el flujo de sodio y cloro hacia la mácula densa que, junto a la reducción del FSR, incrementa aún más la activación neurohormonal generando un círculo vicioso.

Tratamiento de la congestión

En condiciones fisiológicas, la homeostasis del volumen extracelular se mantiene constante como resultado del estrecho control de diversos mecanismos contrarreguladores que determinan la tasa de reabsorción/excreción de sodio y agua en el túbulo renal. Desde un punto de vista cuantitativo, un

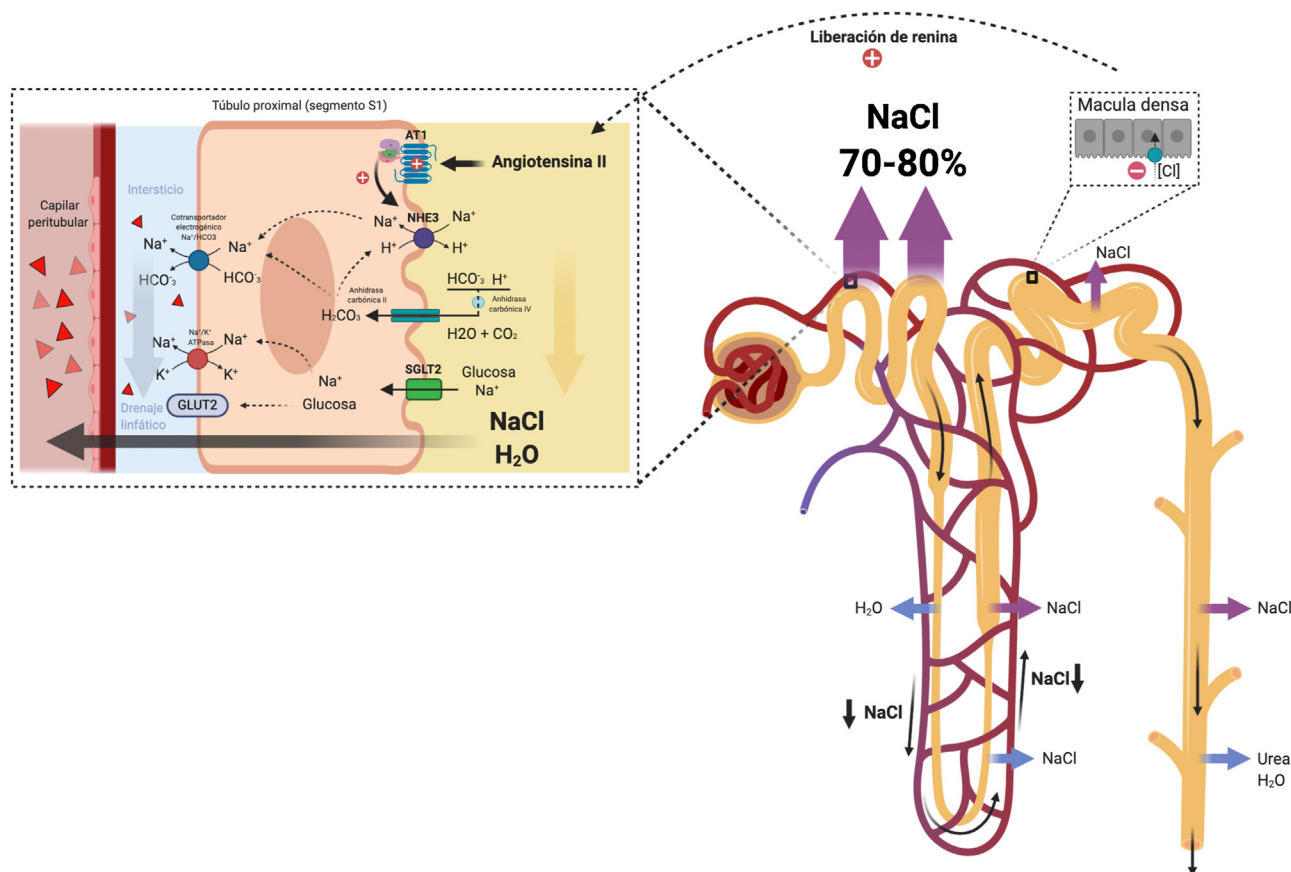


Figura 3 – Túbulo proximal. La activación neurohormonal y los cambios hemodinámicos intraglomerulares y peritubulares facilitan la reabsorción de Na y agua en el túbulo proximal. Adicionalmente, el incremento en el flujo linfático lava las proteínas intersticiales y disminuye la presión oncótica en el intersticio renal promoviendo aún más la reabsorción pasiva de Na.

filtrado glomerular normal ($125 \text{ mL/min/1.73m}^2$) aporta aproximadamente $25.000 \text{ mmol de Na}^+$ /día al túbulo renal. Aun así, más del 99% del sodio filtrado se reabsorbe y sólo una pequeña cantidad se elimina finalmente en la orina (aproximadamente 100 mmol/L/día). Así pues, mínimos cambios en la relación entre el Na^+ filtrado y la fracción que se reabsorbe en el túbulo renal pueden ejercer una profunda influencia acumulativa en el balance neto de Na^+ .

1. Diuréticos proximales

La función principal del túbulo proximal renal es la reabsorción casi isosmótica de aproximadamente el 70% del ultrafiltrado glomerular. Esto incluye la reabsorción del 65-75% del Na^+ filtrado³⁹. La reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal se produce a través de mecanismos paracelulares y transcelulares mediados fundamentalmente por el equilibrio glomerulotubular y por influencia neurohumoral³⁵.

En pacientes con IC descompensada, la activación neurohumoral ejerce efectos directos sobre el transporte epitelial en el túbulo proximal mediante la estimulación de cotransportadores involucrados en la reabsorción transcelular de Na^+ (isoforma 3 del intercambiador de Na^+/H^+ [NHE3], cotransportador electrogénico $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ y Na-K-ATPase)⁴⁰ (fig. 3).

Así mismo, la reducción en el FSR produce un incremento en la fracción de filtración y, por tanto, un aumento en la reabsorción proximal de Na^+ mediada por el equilibrio glomerulotubular. Todos estos mecanismos establecen un círculo vicioso que potencia la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal, favorece la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y contribuye a la resistencia de los diuréticos que actúan más distalmente en la nefrona (fig. 4).

Acetazolamida

La acetazolamida actúa inhibiendo la anhidrasa carbónica y, por tanto, bloquea la reabsorción de bicarbonato y Na^+ en el túbulo proximal⁴¹. Si bien la capacidad diurética y natriurética de la acetazolamida por sí sola es pobre, podría ejercer un papel como «potenciador» de la eficacia diurética si se utiliza en combinación con diuréticos que actúan más distalmente en el túbulo renal al aumentar el flujo tubular de Na^+ . Este concepto está respaldado por pequeños estudios observacionales⁴²⁻⁴⁴ y por un pequeño estudio aleatorizado que incluyó a 24 pacientes con congestión refractaria en quienes la administración de acetazolamida se asoció a una mejoría en la excreción fraccional de Na^+ ⁴⁵.

Así, hasta que la evidencia sea más sólida, se recomienda la acetazolamida como un fármaco de segunda línea.

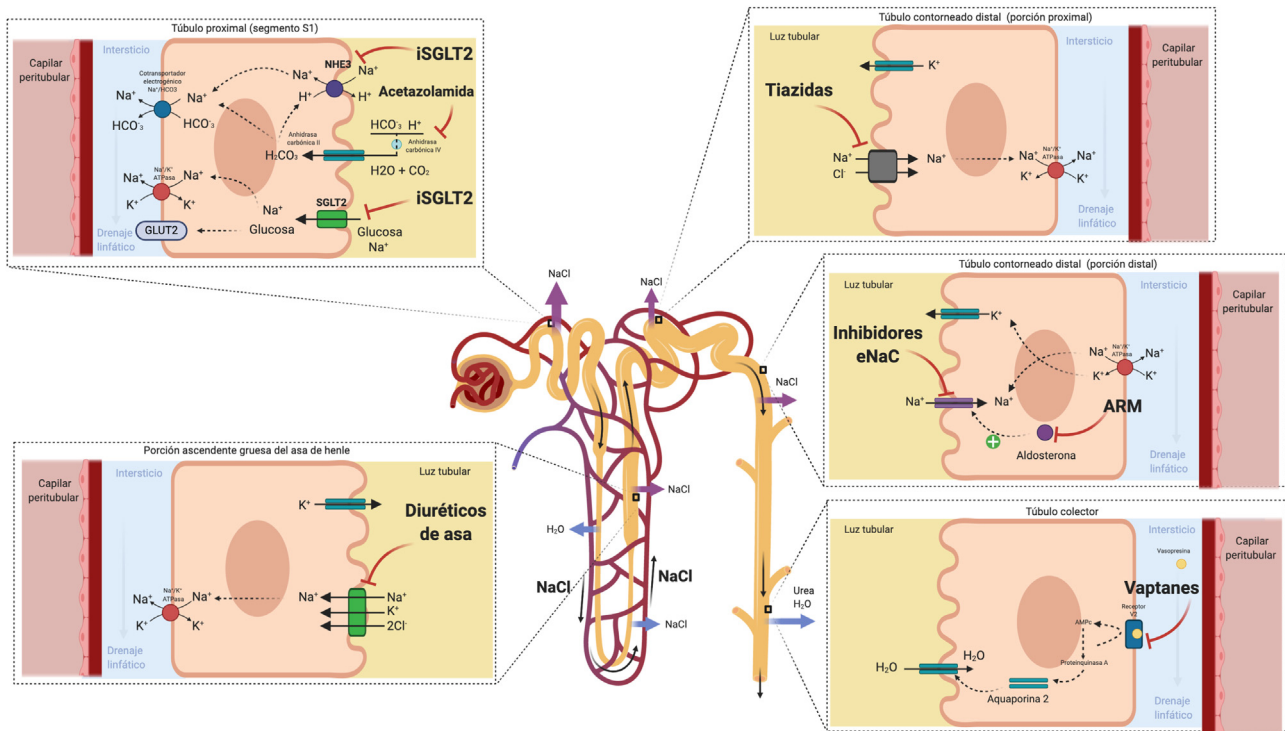


Figura 4 – Sitios de acción de los fármacos natriuréticos y acuáréticos en la nefrona.

Dado que puede producir acidosis metabólica, se recomienda evaluación periódica de la función renal, electrolitos séricos y pH sanguíneo.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son fármacos hipoglucemiantes que han demostrado de forma consistente reducir las hospitalizaciones por IC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁴⁶, en pacientes estables con IC y fracción de eyección deprimida (diabéticos y no diabéticos)⁴⁷, y en pacientes diabéticos con un episodio reciente de IC independientemente de la fracción de eyección⁴⁸.

El cotransportador SGLT2 se localiza en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal de la nefrona y reabsorbe aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada. La reabsorción tubular de glucosa está acoplada a la reabsorción de Na⁺ (una molécula de Na⁺ por cada molécula de glucosa) siguiendo un gradiente electroquímico de mayor concentración en la luz tubular y menor concentración en el interior de la célula epitelial tubular. Por otro lado, el cotransportador SGLT2 está ubicado adyacente al intercambiador renal de Na⁺/hidrógeno (NHE3), que es en gran parte el responsable de la reabsorción de Na⁺ en el túbulo proximal. La inhibición del SGLT2 parece ejercer una reacción cruzada con el intercambiador NHE3 potenciando la natriuresis por un mecanismo independiente a la inhibición de la reabsorción de glucosa⁴⁹. Si bien el efecto natriurético de la inhibición SGLT2 parece ser débil en monoterapia, evidencia reciente sugiere un efecto sinérgico cuando se combina con diuréticos de asa al aumentar el flujo de Na⁺ al asa gruesa de Henle⁵⁰. Por otro lado, la liberación de renina mediada por los diuréticos de asa produce una regulación al

alza del cotransportador SGLT2, potenciando la salida Na⁺ del túbulo proximal tras su inhibición⁴⁹. Otro aspecto interesante deriva de su potencial capacidad de producir un incremento significativo en la excreción de agua libre de electrolitos mediado principalmente por un efecto osmótico⁵¹⁻⁵³. Este efecto podría favorecer la descongestión del intersticio sin asociar cambios relevantes en el volumen intravascular.

2. Diuréticos de asa

A pesar de que solo un tercio del volumen filtrado por el glomérulo llega al asa de Henle, este segmento es especialmente importante para el mantenimiento de la homeostasis del volumen extracelular y concentración de la orina.

La porción descendente del asa de Henle es extremadamente permeable al agua y menos permeable a los iones; la tonicidad del líquido tubular aumenta progresivamente a medida que el asa de Henle desciende desde la corteza renal hacia la parte interna de la médula⁵⁴. El asa de Henle se vuelve impermeable al agua en su porción ascendente y el elevado flujo tubular de NaCl en este segmento del túbulo renal activa el cotransportador Na⁺/K⁺/2Cl⁻ (NKCC2) en la porción gruesa, lo que diluye el líquido luminal y genera el gradiente osmótico necesario en el intersticio de la médula externa para la reabsorción de agua dependiente de vasopresina en el túbulo colector⁵⁵ (fig. 5).

En pacientes con IC, la natriuresis y la excreción de agua libre se ven comprometidos por múltiples factores⁵⁶. El asa de Henle está implicada fundamentalmente en tres de ellos. En primer lugar, el incremento en la reabsorción de agua y NaCl en el túbulo proximal disminuye el volumen tubular que llega al asa de Henle. Este punto es especialmente

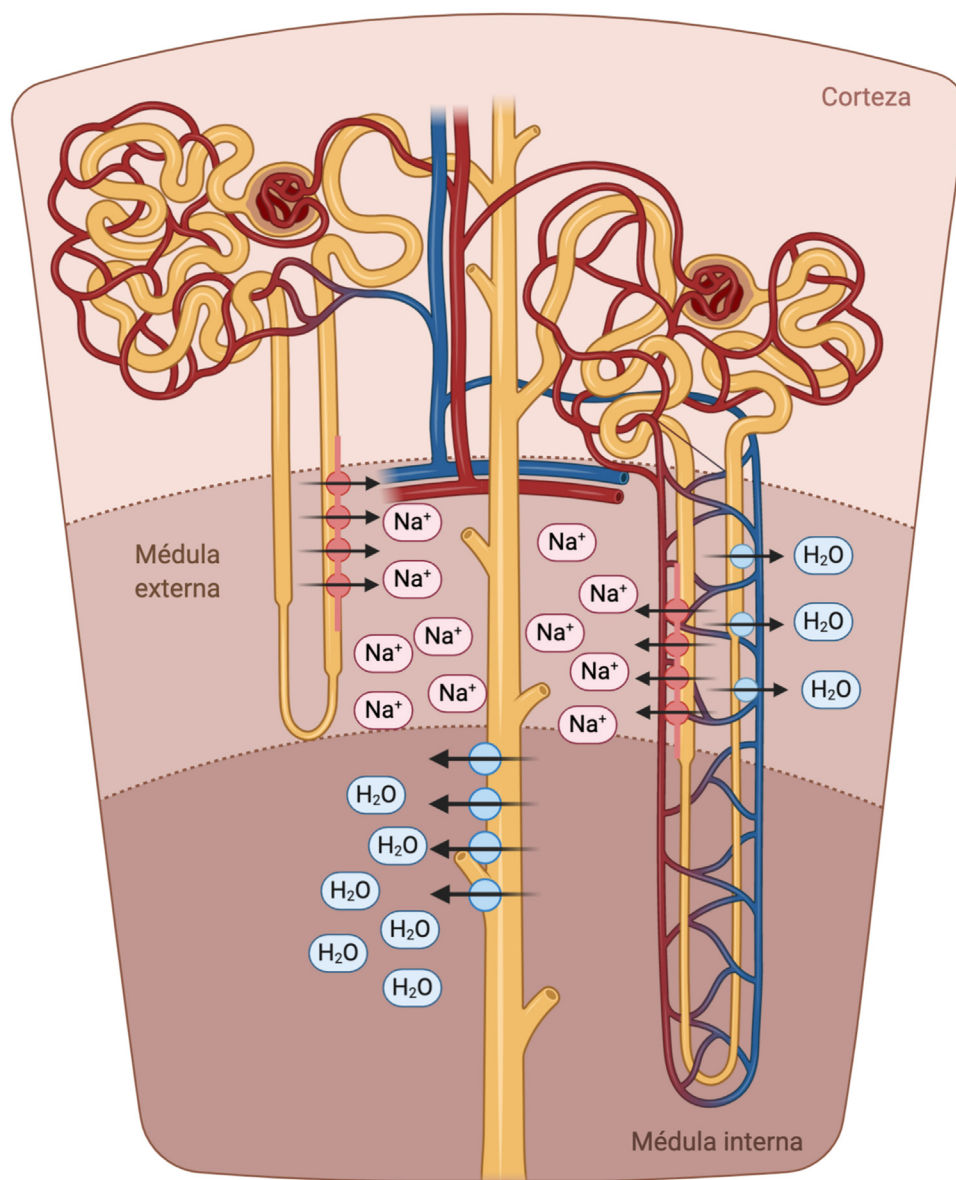


Figura 5 – Asa de Henle. La porción descendente del asa de Henle es extremadamente permeable al agua. Por el contrario, la parte ascendente gruesa es impermeable al agua y el elevado flujo tubular de NaCl en este segmento del túbulo renal activa el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC2) en la porción gruesa, lo que diluye el líquido luminal y genera el gradiente osmótico necesario en el intersticio de la médula renal para la reabsorción de agua dependiente de vasopresina en el túbulo colector.

importante dado que el cotransportador NKCC2 requiere necesariamente de concentraciones adecuadas de cloro (Cl^-) para la reabsorción de Na^+ y potasio⁵⁷. En segundo lugar, la activación neurohormonal produce una regulación al alza del cotransportador NKCC2, lo que aumenta la reabsorción activa de Na^+ en la porción gruesa del asa de Henle y, por tanto, la tonicidad del intersticio medular⁵⁸. En tercer lugar, la hipoperfusión de la vasa recta como resultado de la vasoconstricción y congestión venosa intrarrenal reduce el lavado de solutos de la médula renal, lo que afecta la capacidad de los riñones para diluir la orina y excretar agua libre⁵⁹.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, los diuréticos de asa son la piedra angular en el tratamiento de la congestión dado que ejercen un potente efecto inhibitor sobre el

cotransportador NKCC2. En consecuencia, aumentan el flujo tubular de NaCl que llega a la nefrona distal y, por tanto, interfieren con la generación del gradiente osmótico en el intersticio medular renal, disminuyendo la reabsorción de agua libre en el túbulo colector (lo que resulta en la producción de una orina hipotónica). No obstante, a pesar de su elevada eficacia diurética y natriurética, existen una serie de consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que es necesario tener en cuenta.

1. Absorción gastrointestinal y biodisponibilidad de la presentación oral

Los diuréticos de asa se absorben relativamente rápido desde el tracto gastrointestinal (inicio de acción 30-60 min). Sin

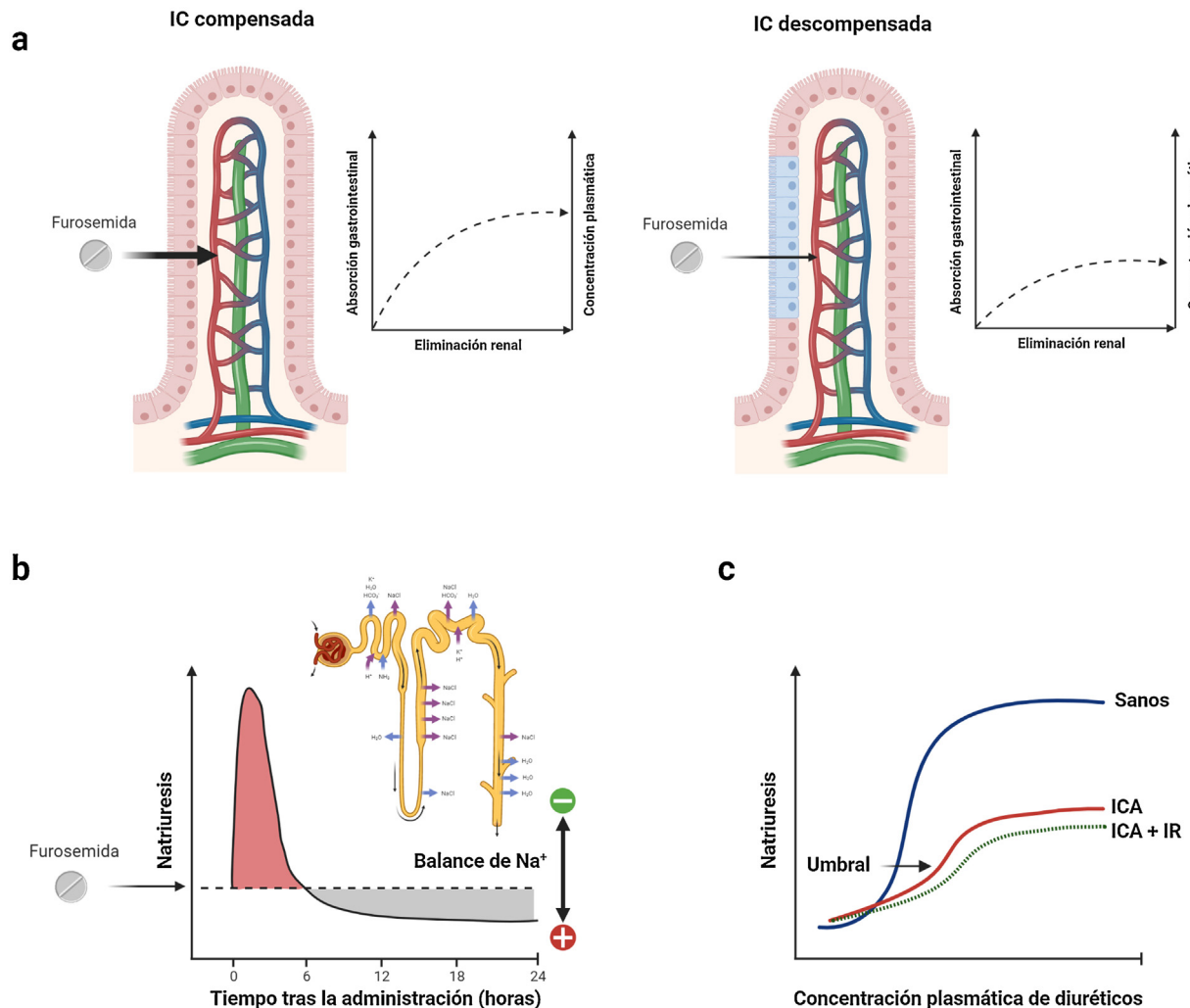


Figura 6 – Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la furosemida. a) Cinética dependiente de la absorción. La furosemida presenta una propiedad farmacocinética única donde la tasa de eliminación del fármaco es significativamente más rápida que su tasa de absorción. Por lo tanto, los niveles plasmáticos dependen en gran medida de las tasas de absorción, y cualquier deterioro en este último proceso conduce a reducciones significativas en la vida media de este agente. b) Retención de sodio postdiurético. Los diuréticos de asa se caracterizan por tener semividas cortas. Por lo tanto, la natriuresis inicial generalmente disminuye progresivamente en las 3 a 6 h siguientes a su administración. Durante este tiempo, la nefrona reabsorbe ávidamente sodio pudiendo generar un balance positivo. c) Umbral natriurético. La dosis administrada debe exceder un cierto umbral para ser efectiva. Así pues, no es de extrañar que una dosis empíricamente seleccionada pueda ser ineficaz. Este punto también se ve influenciado en gran medida por la errática biodisponibilidad de la furosemida oral.

embargo, la biodisponibilidad individual de la furosemida oral varía entre el 10 y el 100% (biodisponibilidad media del 50%)⁶⁰. Esta variación se ha atribuido a las diferencias en el vaciamiento gástrico y el flujo sanguíneo, así como al impacto de la congestión venosa y el edema intestinal⁶¹ (fig. 6a). Por el contrario, la absorción y biodisponibilidad de la torasemida es más estable (> 80%) y se ve menos influenciada por la congestión intestinal⁶². No obstante, hay que tener en cuenta la bioequivalencia de dosis (40 mg de furosemida equivalen a 20 mg de torasemida).

2. Vida media y retención de sodio postdiurético

Los diuréticos de asa se caracterizan por tener semividas relativamente cortas. La natriuresis inicial generalmente disminuye progresivamente en las 3 a 6 h siguientes a su administración⁶³. Tras este tiempo, la nefrona reabsorbe ávidamente el sodio, dando como resultado una «retención de sodio postdiurético»⁶⁴ (fig. 6b). En este sentido, posologías que mantengan concentraciones plasmáticas estables serían más recomendables en pacientes con mayor grado de congestión.

Tabla 2 – Forma de administración furosemida intravenosa y suero salino hipertónico

Autores	n	Año	Dosis furosemida	Preparación
Paterna S. et al. ⁵⁷	1.771	2011	500-1.000 mg/12 h	150 mL NaCl (1,4-4,6%) en 30 min
Tuttolmondo A. et al. ⁵⁸	150	2011	125-1.000 mg/12 h	150 mL NaCl (1,4-4,6) en 60 min
Issa V. et al. ⁵⁹	32	2011	120 mg/24 h	100 mL NaCl (7.5%) en 1 hora
Lafrenière G. et al. ⁶¹	47	2012	250 mg/12 h	150 mL NaCl (3%) en 1 hora
Torres M. et al. ⁶²	51	2019	125 mg/24h	100 mL NaCl (2,4%) en 30-60 min

*n: número de pacientes; min: minutos

3. Umbral natriurético

La dosis administrada debe exceder cierto umbral para ser efectiva. Aunque la mayoría de las personas sanas responderán a 20 mg de furosemida vía oral, el umbral de natriuresis se desplaza hacia arriba y hacia la derecha en los pacientes con IC descompensada, más aún si presentan disfunción renal^{58,65} (fig. 6c).

4. Fenómeno de frenado y remodelado estructural de la nefrona

Una característica que complica la efectividad de la terapia diurética deriva de la estructura propia de la nefrona. La excreción de sodio durante el tratamiento con diuréticos refleja un equilibrio entre la inhibición de la reabsorción en el sitio primario de acción y la estimulación de la reabsorción en otros puntos de la nefrona («fenómeno de frenado»)⁶⁶. Aunque este proceso es fisiológico, los mismos mecanismos contribuyen a la resistencia diurética. Por otro lado, el tratamiento crónico con diuréticos de asa se asocia con fenómenos de remodelado e hipertrofia del túbulo contorneado distal y colector, lo que aumenta la capacidad de la nefrona distal para reabsorber sodio y agua.

5. Vía de administración

La vía óptima de administración de la furosemida no está bien establecida. Administrar la furosemida en perfusión ofrece la teórica ventaja de evitar el pico de reabsorción de sodio y disminuir los cambios bruscos en el volumen intravascular⁶⁷. Aunque esta estrategia no ha evidenciado disminuir rehospitalizaciones ni mortalidad, un metaanálisis que incluyó un total de 923 pacientes de 12 estudios, observó una mayor reducción del peso utilizando la furosemida en perfusión, sin asociarse con trastornos iónicos o deterioro de la función renal⁶⁸.

6. Administración de furosemida junto con suero salino hipertónico

El fundamento de administrar la furosemida junto a suero salino reside en su capacidad osmótica, que favorece que el agua libre del espacio intersticial pase al compartimento intravascular. Esto contribuye a la expansión de volumen plasmático y contrarresta el efecto deletéreo de la depleción intravascular ocasionada por los diuréticos. Ensayos clínicos⁶⁹⁻⁷¹ y estudios observacionales⁷²⁻⁷⁴ en pacientes refractarios han demostrado su efectividad en resolver los datos congestivos, preservar la función renal e incluso en disminuir eventos adversos en el seguimiento. No obstante, existe una amplia heterogeneidad en la forma de preparación

y la dosis de furosemida empleada en los distintos trabajos (tabla 2).

Diurético de asa como primera línea de tratamiento

El documento de consenso en el uso de diuréticos en pacientes con IC y congestión de la Asociación Europea de Insuficiencia Cardíaca³ posiciona al diurético de asa como primera línea de tratamiento. Además, en el paciente que ingresa por IC y presenta una natriuresis inicial disminuida o una diuresis insuficiente, recomienda doblar la dosis de diurético de ASA hasta alcanzar dosis elevadas de furosemida (400-600 mg). Esta recomendación se basa en ensayos clínicos que han evaluado estrategias diuréticas en IC aguda, en los que dosis altas de furosemida se asociaron a una mayor resolución de la congestión sin asociarse a eventos adversos en el seguimiento^{68,68,75,76}. (Material suplementario 2)

El estudio CARRESS-HF evaluó la ultrafiltración veno-venosa vs. un protocolo estandarizado de tratamiento farmacológico en pacientes con IC aguda y deterioro de la función renal⁷⁷. Este protocolo recomendaba perfusión de furosemida (10-20 mg/h, precedida de bolo) y añadir una tiazida si el paciente continuaba congestivo y su diuresis diaria era inferior a 3 litros. Tras evaluar a 188 pacientes, el tratamiento farmacológico se mostró igual de efectivo que la ultrafiltración veno-venosa en resolver la congestión, además de producir un menor deterioro de la función renal.

El estudio DOSE-AHF comparó dosis altas de furosemida intravenosa (2,5 veces el diurético oral basal) vs. dosis bajas (misma dosis de diurético oral) en 308 pacientes con IC aguda⁷⁵. El grupo de dosis altas obtuvo una mayor resolución de los datos congestivos a pesar de un mayor porcentaje de empeoramiento de la función renal. No obstante, un análisis post-hoc mostró que este deterioro se asoció a menos eventos adversos⁷⁸.

3. Diuréticos del túbulo distal

1. Tiazidas

Los diuréticos tiazídicos ejercen su mecanismo en la parte inicial del túbulo contorneado distal, inhibiendo el cotransportador sodio-cloro. Aunque prácticamente el 90% de la reabsorción de sodio en el paciente con IC se produce a nivel más proximal⁶⁶, en el paciente tratado de forma crónica con diuréticos de asa se produce un mayor aporte de sodio y una mayor avidez para su reabsorción de en la nefrona distal.

El uso aislado de tiazidas es poco eficaz para generar natriuresis en el paciente con IC; sin embargo, su adición al tratamiento con diuréticos de asa genera un importante aumento

de la excreción fraccional de sodio⁶⁶. Además, los diuréticos tiazídicos mantienen su efecto natriurético incluso en presencia de insuficiencia renal avanzada⁷⁹. Estudios observacionales han mostrado mejoría de los signos clínicos de congestión como tratamiento adicional a la furosemina en pacientes con IC avanzada^{80,81}; sin embargo, las alteraciones hidroelectrolíticas y renales son relativamente frecuentes y pueden ser importantes (alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia e insuficiencia renal), con lo que estos fármacos se deben usar bajo un estricto control y seguimiento. La hiponatremia se produce dado que la natriuresis distal es mayor que el volumen urinario excretado, produciendo una orina hipertónica. Esta misma alcalosis metabólica hipoclorémica inducida por diuréticos de asa y/o tiazídicos puede generar resistencia a los mismos, por mecanismos como la depleción de cloro, la reducción de su concentración luminal tubular renal y la activación de la renina⁸².

Los diuréticos tiazídicos más usados en nuestro medio son la clortalidona y la hidroclorotiazida. La clortalidona tiene una vida media más larga (45-60 horas frente a 6-15 horas)³. Hay que destacar que el efecto natriurético de la hidroclorotiazida se consigue con dosis aproximadamente 1,5-2 veces superiores a las de la clortalidona⁸³.

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que hayan demostrado el beneficio de las tiazidas en IC. La clorotiazida intravenosa y la metazolona han mostrado una eficacia similar al tolvaptán en un ensayo clínico sobre 60 pacientes con IC y congestión refractaria a diuréticos, mejorando la eficiencia diurética y generando rápida pérdida de peso⁸⁴.

Dada la experiencia de uso de estos fármacos y su potencia natriurética en combinación con diuréticos de asa, suelen ser el tratamiento de primera elección en el paciente con congestión refractaria a dosis altas de diurético de asa.

2. Antagonistas del receptor mineralcorticoide

La activación neurohormonal deletérea en la IC conlleva un estado de hiperaldosteronismo, que además se exacerba durante el tratamiento deplectivo. A nivel renal la aldosterona promueve la reabsorción de sodio induciendo la expresión de canales epiteliales de sodio en la nefrona distal⁶⁶.

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) actúan a nivel renal en la nefrona distal, inhibiendo los efectos de la aldosterona y por tanto modulando la actividad y expresión de canales de sodio y potasio.

La espironolactona y la eplerenona son los dos fármacos más empleados. Ambos han demostrado reducir el riesgo de muerte y rehospitalización por IC⁸⁵, y tienen una indicación clase I en las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de la IC con fracción de eyección reducida⁹. Sin embargo, las dosis utilizadas en RALES o EMPHASIS-HF (dosis medias diarias de 26 mg de espironolactona y 40 mg de eplerenona, respectivamente)⁸⁵, tienen escaso efecto diurético. En pacientes con IC y fracción de eyección conservada sí se ha observado disminución de signos físicos de congestión con espironolactona a dosis bajas (25 mg/día)⁸⁶.

La espironolactona a dosis ≥ 100 mg/día es capaz de inducir natriuresis, mejorar los signos de congestión y reducir las necesidades de diuréticos de asa en pacientes con IC y congestión refractaria⁸⁷. El principal ensayo clínico que ha evaluado

el potencial beneficio de usar dosis elevadas de ARM fue el ensayo ATHENA-HF, que aleatorizó a 360 pacientes con IC aguda a recibir espironolactona a dosis de 100 mg al día vs. placebo (o 25 mg/día) durante 96 horas⁸⁸. No se observaron diferencias en niveles de NT-proBNP (objetivo primario), ni en un objetivo combinado de muerte y eventos de descompensación de IC. Tampoco se observaron diferencias en objetivos secundarios subrogados de eficacia diurética. Es de destacar que el fármaco se usó durante un periodo de tiempo corto. Un subestudio farmacocinético comprobó que a las 48 h muchos pacientes que recibían el fármaco de novo no habían alcanzado adecuados niveles farmacológicos⁸⁹.

El principal efecto secundario de estos fármacos es la hiperpotasemia⁸⁹. Sin embargo, por ello pueden ser una opción especialmente atractiva en presencia de hipopotasemia⁹⁰.

4. Diuréticos con efecto sobre el túbulo colector

Los antagonistas de la vasopresina (AVP) ejercen su mecanismo de acción en el túbulo colector renal, contrarrestando la acción de la hormona antidiurética. En la IC existen niveles inapropiadamente elevados de arginina vasopresina que, a nivel renal, a través de la estimulación de receptores V2, promueven la expresión de canales de acuaporina-2, generando reabsorción de agua libre y por tanto contribuyendo a la sobrecarga hídrica y a la hiponatremia dilucional⁶⁶.

El fármaco más empleado es el tolvaptán, un antagonista del receptor V2 que inhibe la expresión de canales de acuaporina-2 y, por tanto, induce la excreción de agua libre. Al inducir acuuresis pero no natriuresis se aumenta la osmolaridad del plasma, siendo eficaz para la corrección de la hiponatremia dilucional en la IC.

El tratamiento con tolvaptán ha demostrado a corto plazo mejorar signos físicos de congestión e inducir pérdidas de volumen en el paciente con IC aguda⁹¹. A corto plazo puede generar una eficacia diurética comparable a las tiazidas administrado de forma concomitante a diuréticos de asa⁸⁴. El ensayo clínico EVEREST aleatorizó a 4.133 pacientes con IC con fracción de eyección reducida hospitalizados por descompensación de IC a recibir tolvaptán o placebo. El tratamiento con tolvaptán, aunque mejoró la disnea y los signos de congestión, no tuvo ningún efecto sobre la morbimortalidad⁹². Un análisis *post-hoc* mostró un posible beneficio en reducción de eventos en pacientes con mayor grado de hiponatremia ($\text{Na} < 130 \text{ mEq/L}$)^{93,94}.

La dosis de tolvaptán recomendada es de 30 mg/día; sin embargo, un estudio de postcomercialización en Japón, que comprendió a 3.349 pacientes con IC aguda y resistencia al tratamiento diurético, mostró que dosis bajas de tolvaptán (7,5 mg diarios), fueron igual de eficaces y más seguras que dosis superiores⁹⁵. No producen descenso significativo de la presión arterial, alteraciones hidroelectrolíticas o empeoramiento de la función renal, incluso ésta puede mejorar tras su administración⁹¹. Sin embargo, dosis altas se han asociado a toxicidad hepática, por lo que la función hepática debe ser periódicamente evaluada. Actualmente su alto coste es una limitación para su uso.

5. Ultrafiltración intra y extracorpórea

La ultrafiltración extracorpórea es un método de extracción fundamentalmente de agua que se indica en pacientes con refractariedad a pesar de tratamiento diurético intensivo⁹. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados muestran resultados heterogéneos y no definitivos⁹⁶⁻¹⁰⁰, parece útil contemplar esta opción terapéutica en pacientes refractarios¹⁰¹. Como alternativa a la modalidad anterior, surge la diálisis peritoneal continua ambulatoria como método de ultrafiltración extracorpórea potencialmente útil a largo plazo y en ambiente ambulatorio. En este sentido, hay diversos grupos que apuntan a una llamativa mejoría sintomática y a una reducción de hospitalizaciones en pacientes con IC refractaria¹⁰²⁻¹⁰⁵.

6. Sacubitril/Valsartán

Los péptidos natriuréticos (PN) mejoran la PPR al reducir las resistencias vasculares preglomerulares, aumentan la superficie de filtración al relajar las células mesangiales, y estimulan la diuresis y natriuresis por mecanismos glomerulares directos (equilibrio glomerulotubular) y mediados por la activación del GMPc¹⁰⁶. No obstante, su función biológica se ve comprometida en pacientes con IC debido a la degradación mediada por la actividad de neprilisina. Sacubitril/valsartán combina los beneficios derivados de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la reducción de la degradación de los PN como resultado de la inhibición de la neprilisina. Esta combinación ha demostrado disminuir la

morbimortalidad cardiovascular^{107,108}, reducir el remodelado cardíaco adverso¹⁰⁹ y enlentecer la progresión del daño renal en pacientes con IC con fracción de eyección reducida¹¹⁰. Adicionalmente, el tratamiento con sacubitril/valsartán se asocia con una mayor reducción de los signos clínicos de congestión¹¹¹ y menor necesidad de intensificar el tratamiento diurético ambulatorio¹¹². Por tanto, es una interesante opción terapéutica para el mantenimiento de la euvolemia en este subgrupo de pacientes.

Esquema terapéutico para el manejo de la congestión en IC

En ausencia de estrategias de contrastada evidencia que hayan demostrado la idoneidad de la estrategia diurética óptima, proponemos el siguiente esquema diagnóstico/terapéutico

1. Cuantificación multiparamétrica de la congestión utilizando parámetros clínicos habituales, técnicas de imagen no invasivas y biomarcadores.
2. Identificación del perfil de congestión del paciente con IC. Perfiles de predominio de congestión intravascular y de localización únicamente pulmonar requerirán estrategias diuréticas menos agresivas. Por el contrario, fenotipos de congestión de predominio sistémico y extravascular requerirán estrategias más agresivas.
3. El primer escalón en el tratamiento diurético son los diuréticos de asa. En caso de persistencia/refractariedad a dosis altas de éstos proponemos el algoritmo de la [fig. 7](#).

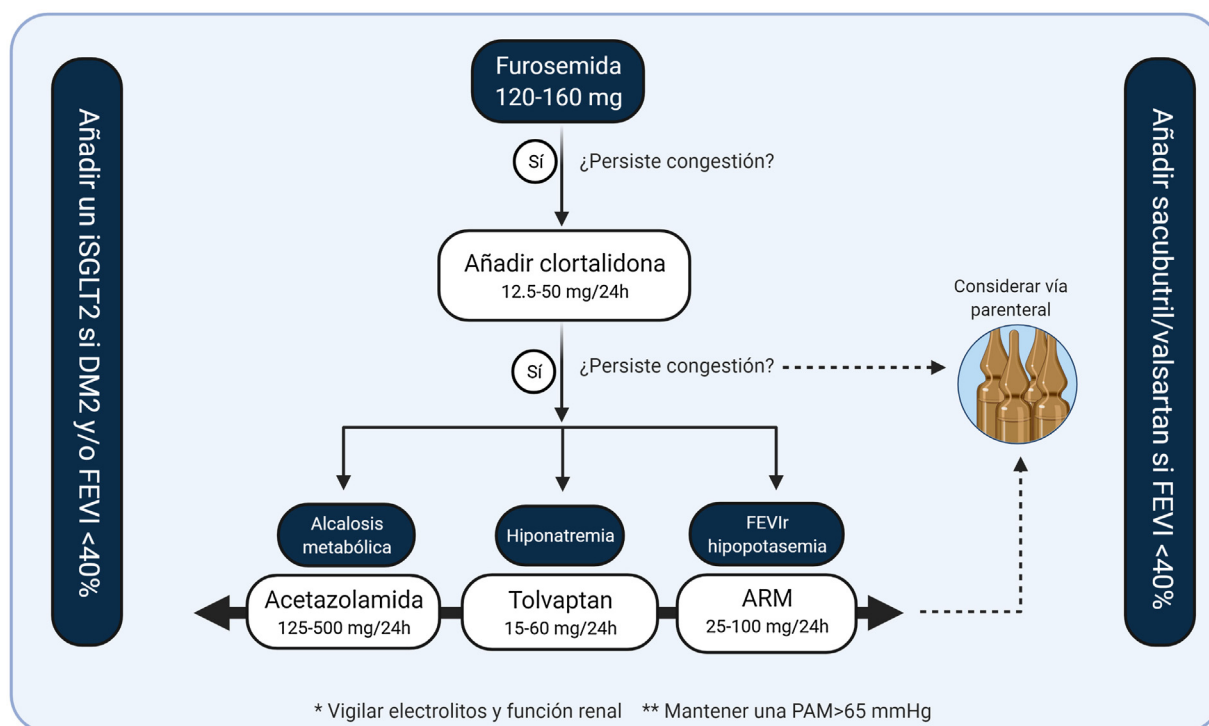


Figura 7 – Propuesta de algoritmo terapéutico.

Financiación

ninguna

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2021.04.006](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.006).

Material suplementario 2. Dosis máxima furosemida intravenosa

Dosis máxima diaria ficha técnica [‡]	1.500 mg
Dosis máxima diaria	400-600 mg
Posicionamiento Europeo ³	
Dosis máxima empleada ensayos clínicos:	
DRAIN dosis baja ⁵⁵	125 mg
DRAIN dosis alta ⁵⁵	250 mg
Metaanálisis furosemida en perfusión ⁵⁶	358 mg*
DOSE-AHF dosis bajas ⁶³	773 mg*
DOSE-AHF dosis alta ⁶³	329 mg
ROSE-AHF ⁶⁴	600 mg*

* en 72 horas

[‡] Ficha técnica: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65540/FichaTecnica.65540.html>

BIBLIOGRAFÍA

- Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68:245-8, [http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2014.11.004](https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.11.004).
- Javaloyes P, Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1353-65, [http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1502](https://doi.org/10.1002/ejhf.1502).
- Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Diuretics in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-55, [http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1369](https://doi.org/10.1002/ejhf.1369).
- Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circ Heart Fail*. 2016;9, [http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002922](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002922).
- Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *JAHA*. 2017;6, [http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006817](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006817).
- Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW, et al. The Pathophysiological Role of Interstitial Sodium in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:378-88, [http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.025).
- Wang CS. Does This Dyspneic Patient in the Emergency Department Have Congestive Heart Failure? *JAMA*. 2005;294:1944, [http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.15.1944](https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1944).
- Kuo DC, Peacock WF. Diagnosing and managing acute heart failure in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2015;2:141-9, [http://dx.doi.org/10.15441/ceem.15.007](https://doi.org/10.15441/ceem.15.007).
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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 Heart J*. 2016;37:2129-200, [http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128).
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377:658-66, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60101-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60101-3).
- Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CARDIOMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1891-901, [http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1943](https://doi.org/10.1002/ejhf.1943).
- Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12:423-33, [http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq045](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq045).
- Francis GS, Felker GM, Tang WHW. A Test in Context. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:330-7, [http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.073).
- Epstein FH, Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-8, [http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807303390507](https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390507).
- Pellicori P, Platz E, Dauw J, Ter Maaten JM, Martens P, Pivetta E, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail*. Published online November 23 2020, [http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2032](https://doi.org/10.1002/ejhf.2032), [http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2032](https://doi.org/10.1002/ejhf.2032).
- Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyne van Papendrecht AA, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *Journal of Clinical Pathology*. 1994;47:263-5, [http://dx.doi.org/10.1136/jcp.47.3.263](https://doi.org/10.1136/jcp.47.3.263).
- Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19:575-84, [http://dx.doi.org/10.1007/s10741-013-9402-y](https://doi.org/10.1007/s10741-013-9402-y).
- Huang F, Chen J, Liu Y, Zhang K, Wang J, Huang H. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: The mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Medical Hypotheses*. 2012;79:381-3, [http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.042](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.042).
- Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2020;8:386-97, [http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.005).
- Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure. *JACC*:

- Heart Failure. 2016;4:833-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2016.06.007>.
21. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Núñez JM, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med*. 2020;133:370-80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.041>, e4.
 22. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:6, <http://dx.doi.org/10.1186/1476-7120-9-6>.
 23. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016;37:2097-104, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw164>.
 24. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, Castagno D, Tozzetti C, Tizzani P, et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:754-66, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1379>.
 25. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37:1244-51, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv745>.
 26. Platz E, Campbell RT, Claggett B, Lewis EF, Groarke JD, Docherty KF, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2019;7:849-58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2019.07.008>.
 27. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E, 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;21:1605-13, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1604>.
 28. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8:741-8, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957>.
 29. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouhied T, Billbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC: Heart Failure*. 2018;6:273-85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.023>.
 30. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:582-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.080>.
 31. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>.
 32. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure: Impact on the Lung and Kidney. *Circulation*. 2020;142:998-1012, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045409>.
 33. Blair JEA, Pang PS, Schrier RW, Metra M, Traver B, Cook T, et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *European Heart Journal*. 2011;32:2563-72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr238>.
 34. Husain-Syed F, Gröne H, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Failure*. 2021;8:183-203, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13118>.
 35. Lewy J, Windhager E. Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1968;214:943-54, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1968.214.5.943>.
 36. Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture Study of Pressures in Proximal Tubules and Peritubular Capillaries of the Rat Kidney and Their Relation to Ureteral and Renal Venous Pressures. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1956;185:430-9, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1956.185.2.430>.
 37. Tang WHW, Kiang A. Acute Cardiorenal Syndrome in Heart Failure: from Dogmas to Advances. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:143, <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01384-0>.
 38. LeBrie SJ, Mayerson HS. Influence of elevated venous pressure on flow and composition of renal lymph. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1960;198:1037-40, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1960.198.5.1037>.
 39. Gibson DG, Marshall JC, Lockey E. Assessment of proximal tubular sodium reabsorption during water diuresis in patients with heart disease. *Heart*. 1970;32:399-405, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.32.3.399>.
 40. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *European Heart Journal*. 2017;38:1872-82, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx035>.
 41. Kassamali R, Sica DA. Acetazolamide: A Forgotten Diuretic Agent. *Cardiology in Review*. 2011;19:276-8, <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0b013e31822b4939>.
 42. Imiela T, Budaj A. Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Exacerbations of Chronic Heart Failure: a Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2017;37:1175-81, <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-017-0577-1>.
 43. Hanley T, Platts MM. ACETAZOLAMIDE (DIAMOX) IN THE TREATMENT OF CONGESTIVE HEART-FAILURE. *Lancet*. 1956;267:357-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)90105-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(56)90105-2).
 44. Núñez J, Heredia R, Payá A, Sanchis I, Del Prado S, Miñana G, et al. Use of acetazolamide in the treatment of patients with refractory congestive heart failure. *Cardiovasc Ther*. 2018;36:e12465, <http://dx.doi.org/10.1111/1755-5922.12465>.
 45. Knauf H, Mutschler E. Sequential Nephron Blockade Breaks Resistance to Diuretics in Edematous States. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1997;29:367-72, <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199703000-00010>.
 46. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. Published online October 7, 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>.
 47. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1906>.
 48. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. Published online November 16, 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.
 49. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Am*

- Coll Cardiol. 2020;75:422–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>.
50. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020;142:1028–39, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691>.
 51. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation*. 2020;142:1713–24, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048739>.
 52. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:479–87, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13126>.
 53. Boersma EM, Beusekamp JC, Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. Published online December 16, 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2066>, [ejhf.2066](http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2066).
 54. Lassiter WE, Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of net transtubular movement of water and urea in nondiuretic mammalian kidney. *Am J Physiol*. 1961;200:1139–47, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1961.200.6.1139>.
 55. Gottschalk CW, Lassiter WE, Mylle M, Ullrich KJ, Schmidt-Nielsen B, O'dell R, et al. Micropuncture study of composition of loop of Henle fluid in desert rodents. *Am J Physiol*. 1963;204:532–5, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1963.204.4.532>.
 56. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2020;76:1045–54, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205>.
 57. Loon NR, Wilcox CS. Mild Metabolic Alkalosis Impairs the Natriuretic Response to Bumetanide in Normal Human Subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:287–92, <http://dx.doi.org/10.1042/cs0940287>.
 58. Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;7:379–89, <http://dx.doi.org/10.1177/2048872618768488>.
 59. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J. Effects of renal and hepatic venous congestion on renal function in the presence of low and normal cardiac output in dogs. *Circ Res*. 1980;47:883–90, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.47.6.883>.
 60. Hammarlund MM, Paalzow LK, Odland B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26:197–207, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00630286>.
 61. Vasko MR. Furosemide Absorption Altered in Decompensated Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1985;102:314, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-102-3-314>.
 62. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure*. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57:601–9, [http://dx.doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90222-8](http://dx.doi.org/10.1016/0009-9236(95)90222-8).
 63. Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *CJASN*. 2019;14:1248–57, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09630818>.
 64. Almeshari K, Ahlstrom NG, Capraro FE, Wilcox CS. A volume-independent component to postdiuretic sodium retention in humans. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3:1878–83.
 65. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2020;76:1045–54, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205>.
 66. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1178–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>.
 67. Freja S, Pidello S, Volpe A, Canavosio FG, Galluzzo A, Bovolo V, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure—bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:417–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-019-01521-y>.
 68. Shah RV, McNulty S, O'Connor CM, Felker GM, Braunwald E, Givertz MM. Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous versus bolus intravenous diuretics in acute heart failure: An analysis from Diuretic Optimization Strategies in Acute Heart Failure. *Am Heart J*. 2012;164:862–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.08.019>.
 69. Paterna S, Fasullo S, Cannizzaro S, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano 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, <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad>.
 70. Tuttolomondo A, Pinto A, Di Raimondo D, Corrao S, Di Sciacca R, Scaglione R, et al. Changes in natriuretic peptide and cytokine plasma levels in patients with heart failure, after treatment with high dose of furosemide plus hypertonic saline solution (HSS) and after a saline loading. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:372–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2009.10.014>.
 71. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, de Bragança AC, Guimarães GV, et al. Hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;167:34–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.087>.
 72. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure: A meta-analysis of the literature. *Herz*. 2015;40:423–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-013-4041-6>.
 73. Lafrenière G, Béliveau P, Bégin J-Y, Simonyan D, Côté S, Gaudreault V, et al. Effects of hypertonic saline solution on body weight and serum creatinine in patients with acute decompensated heart failure. *WJC*. 2017;9:685, <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v9.i8.685>.
 74. Torres Sanabria M, Aguilera Agudo C, Baena Herrera J, Restrepo Córdoba A, García-Pavía P, Cobo Marcos M. Estrategias en congestión refractaria: efectos del suero salino hipertónico en insuficiencia cardiaca aguda. *REC: CardioClinics*. 2019;54:55–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2018.11.001>.
 75. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797–805, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>.
 76. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction: The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *JAMA*. 2013;310:2533, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282190>.
 77. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM, et al. Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure: Rationale and Design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. *J Card Fail*. 2012;18:176–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.12.009>.

78. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail.* 2016;22:753–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.06.423>.
79. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6:299–308, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2012.07.004>.
80. Dormans TPJ, Gerlag PGG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1996;17:1867–74, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014805>.
81. Kiyangi A. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet.* 1990;335:29–31, [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90148-X](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)90148-X).
82. Hanberg JS, Rao V, ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circ Heart Fail.* 2016;9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180>.
83. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone: Evidence Supporting Their Interchangeability. *Hypertension.* 2004;43:4–9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000103632.19915.0E>.
84. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure.* 2020;8:157–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.012>.
85. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Castaigne A, Perez A, Palensky J, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709–17, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.
86. Kalogeropoulos AP, Thankachen J, Butler J, Fang JC. Diuretic and renal effects of spironolactone and heart failure hospitalizations: a TOPCAT Americas analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1600–10, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1917>.
87. van Vliet AndréA, Donker AJM, Nauta JJP, Verheugt FWA. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol.* 1993;71:A21–8, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90241-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(93)90241-4).
88. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:950, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2198>.
89. Denus S, Leclair G, Dubé M, St-Jean I, Zada YF, Oussaid E, et al. Spironolactone metabolite concentrations in decompensated heart failure: insights from the ATHENA-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1451–61, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1802>.
90. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1575–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.060>.
91. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1399–406, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.004>.
92. Konstam MA. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart FailureThe EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297:1319, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.12.1319>.
93. Vaduganathan M, Goldsmith SR, Senni M, Butler J, Gheorghiadu M. Contrasting acute and chronic effects of tolvaptan on serum osmolality in the EVEREST trial: Tolvaptan and osmolality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:185–91, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.415>.
94. Verbrugge FH. Decongestion: more than meets the eye!: Invited Editorial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:192–4, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.475>.
95. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Yasuda M, Shimakawa T, Fukuta Y. Real-World Effectiveness and Tolerability of Tolvaptan in Patients With Heart Failure — Final Results of the Samsca Post-Marketing Surveillance in Heart Failure (SMILE) Study —. *Circ J.* 2019;83:1520–7, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0158>.
96. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.073>.
97. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296–304, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1210357>.
98. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostrì M, Gensini GF, Valente S, et al. Effects of ULTRAfiltration vs. DiureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:337–46, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq207>.
99. Grodin JL, Carter S, Bart BA, Goldsmith SR, Drazner MH, Tang WHW. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF: Ultrafiltration vs. loop diuretics. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1148–56, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1158>.
100. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, Rinaldi ER, Donghi V, Milazzo V, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail.* 2014;20:9–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.11.004>.
101. Costanzo MR. Ultrafiltration in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019;5:9–18, <http://dx.doi.org/10.15420/cfr.2018.29.2>.
102. Núñez J, González M, Miñana G, García-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Clinical Outcomes in Patients With Refractory Congestive Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65:986–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2012.05.010>.
103. Núñez J, González M, Miñana G, García-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:540–8, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs013>.
104. Grossekkettler L, Schmack B, Meyer K, Brockmann C, Wanninger R, Kreusser MM, et al. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Failure.* 2019;6:271–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12411>.
105. Lu R, Muciño-Bermejo M-J, Ribeiro LC, Tonini E, Estremadoyro C, Samoni S, et al. Peritoneal Dialysis in Patients with Refractory Congestive Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiorenal Med.* 2015;5:145–56, <http://dx.doi.org/10.1159/000380915>.
106. Tersalvi G, Dauw J, Martens P, Mullens W. Impact of Sacubitril-Valsartan on Markers of Glomerular Function. *Curr Heart Fail Rep.* 2020;17:145–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-020-00463-1>.
107. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.

108. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>.
109. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322:1085, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.12821>.
110. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6:489–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>.
111. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, McMurray JJV, Jhund PS, Packer M, et al. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140:1369–79, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039920>.
112. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:337–41, <http://dx.doi.org/10.1002/ehjhf.1402>.
113. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of Clinician Assessment of Hemodynamics in Advanced Heart Failure: The ESCAPE Trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1:170–7, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769778>.
114. Chernomordik F, Berkovitch A, Schwammenthal E, Goldenberg I, Rott D, Arbel Y, et al. Short- and Long-Term Prognostic Implications of Jugular Venous Distension in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016;118:226–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.035>.
115. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:423–33, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq045>.
116. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a Novel Symptom of Advanced Heart Failure: Bendopnea. *JACC: Heart Failure*. 2014;2:24–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2013.07.009>.
117. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6:543–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.005>.
118. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD, El Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure: Assessment of bendopnea impact on decompensated HF. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:111–5, <http://dx.doi.org/10.1002/ehjhf.610>.
119. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med*. 1991;90:353–9, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)80016-F](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)80016-F).
120. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic Importance of Elevated Jugular Venous Pressure and a Third Heart Sound in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;345:574–81, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010641>.
121. Joshi N. The Third Heart Sound. *South Med J*. 1999;92:756–61, <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199908000-00002>.
122. Stevenson LW. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA*. 1989;261:884, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1989.03420060100040>.
123. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship Between B-Type Natriuretic Peptides and Pulmonary Capillary Wedge Pressure in the Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1667–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.046>.
124. Omar HR, Guglin M. A single BNP measurement in acute heart failure does not reflect the degree of congestion. *J Crit Care*. 2016;33:262–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.02.023>.
125. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:715–31, <http://dx.doi.org/10.1002/ehjhf.1494>.
126. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.021>.
127. Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res*. 2018;123:614–29, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>.
128. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1805–11, [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00311-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00311-5).
129. Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rödiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J*. 1999;137:1044–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70360-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70360-1).
130. Peled Y, Ram E, Mazin I, Freimark D, Arad M, Lavee J, et al. CA125 Independently Predicts Right Atrial Pressure in Advanced Heart Failure Patients. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:S34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.1186>.
131. Llàcer P, Gallardo M.Á., Palau P, Moreno MC, Castillo C, Fernández C, et al. Comparación entre CA125 y NT-proBNP para valorar la congestión en insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:589–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.063>. S0025775320305716.
132. Li KHC, Gong M, Li G, Baranchuk A, Liu T, Wong MCS, et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia*. 2018;10:e011044, <http://dx.doi.org/10.1136/heartasia-2018-011044>.
133. Hubert A, Girerd N, Le Breton H, Galli E, Latar I, Fournet M, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for identification of elevated left ventricular filling pressure. *Int J Cardiol*. 2019;281:62–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.055>.
134. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, Torzillo D, Furlotti S, Bossi I, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2016;218:104–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.010>.
135. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure: Prognostic value of B-lines after discharge from HF hospitalisation. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1172–81, <http://dx.doi.org/10.1002/ehjhf.344>.
136. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of Mean Right Atrial Pressure to Echocardiographic and Doppler

- Parameters of Right Atrial and Right Ventricular Function. *Circulation*. 1996;93:1160–9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.6.1160>.
137. Magnino C, Omedè P, Avenatti E, Presutti D, Iannaccone A, Chiarlo M, et al. Inaccuracy of Right Atrial Pressure Estimates Through Inferior Vena Cava Indices. *Am J Cardiol*. 2017;120:1667–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.069>.
138. Anderson KL, Jenq KY, Fields JM, Panebianco NL, Dean AJ. Diagnosing heart failure among acutely dyspneic patients with cardiac, inferior vena cava, and lung ultrasonography. *Am J Emerg Med*. 2013;31:1208–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.05.007>.
139. Miller JB, Sen A, Strote SR, Hegg AJ, Farris S, Brackney A, et al. Inferior vena cava assessment in the bedside diagnosis of acute heart failure. *Am J Emerg Med*. 2012;30:778–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2011.04.008>.
140. Jobs A, Brünjes K, Katalinic A, Babaev V, Desch S, Reppel M, et al. Inferior vena cava diameter in acute decompensated heart failure as predictor of all-cause mortality. *Heart Vessels*. 2017;32:856–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-017-0944-0>.
141. Besli F, Kecebas M. Usefulness of inferior vena cava in management of heart failure. *Am J Emerg Med*. 2015;33:728–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.02.034>.
142. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4:674–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.016>.
143. Yamamoto M, Seo Y, Iida N, Ishizu T, Yamada Y, Nakatsukasa T, et al. Prognostic Impact of Changes in Intrarenal Venous Flow Pattern in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27:20–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.06.016>.
144. Ter Maaten JM, Dauw J, Martens P, Somers F, Damman K, Metalidis C, et al. The Effect of Decongestion on Intrarenal Venous Flow Patterns in Patients With Acute Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27:29–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.09.003>.
145. de la Espriella-Juan R, Núñez E, Miñana G, Sanchis J, Bayés-Genís A, González J, et al. Intrarenal venous flow in cardiorenal syndrome: a shining light into the darkness: Intrarenal venous flow in cardiorenal syndrome. *ESC Heart Failure*. 2018;5:1173–5, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12362>.