

Tratamiento actual de la Insuficiencia Cardíaca aguda: El arte del empirismo fuera del enfoque tradicional

Paola Morejón-Barragán¹⁻²; Diana Evangelista-Barragán¹; Angélica Zárate-Zapata¹; César Arreaga-Pérez¹, Fabricio García-Matamoros¹

¹Servicio de Cardiología Clínica Guayaquil. ²Servicio de Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Soporte Circulatorio Mecánico y Trasplante Cardíaco, Clínica Guayaquil

Correspondencia:

Paola Morejón Barragán

Email:

pmorejon@clinicaguayaquil.com

Fecha de publicación: 15 de agosto de 2021

Membrete bibliográfico:

Morejón Barragán P.

Tratamiento actual de la Insuficiencia Cardíaca aguda: El arte del empirismo fuera del enfoque tradicional
Rev. Med. Sociedad Ecuatoriana de Cardiología.

Introducción

A pesar de la carga que representa la Insuficiencia Cardíaca (IC) para los sistemas de salud, la evidencia con resultados positivos está concentrada en la fase crónica de la enfermedad, siendo la fase aguda una etapa marcada por el empirismo. Las incertidumbres predominan, la literatura nos orienta, pero existen muchas preguntas sin respuestas.

Los datos internacionales reportan que aproximadamente un tercio de los pacientes con IC aguda (ICA) fallece o es re-hospitalizado dentro de los 90 días del alta ¹⁻³, en Latinoamérica representa la principal causa de hospitalización cardiovascular ⁴; a pesar de los avances terapéuticos, el pronóstico es ominoso, la mortalidad intrahospitalaria es del 4%-11% ^{2,5}, la mortalidad al año del alta se encuentra en el rango del 20% al 36%^{6,7} y los reingresos, otra característica de esta entidad; al menos un tercio de los pacientes se re-hospitaliza a los 30 días y el 50% a los 6 meses ⁸.

Si vamos por la definición; más allá de las guías que a la fecha del presente escrito no se ha publicado la actualización del 2021; la característica dinámica y copiosa en detalles no permite contar con una característica particular o examen de laboratorio para “rule in” o “rule out” o “gold standard”. Más allá del síndrome clínico bien establecido⁹, el diagnóstico es netamente clínico, vale la pena ratificarlo. No sorprende la falta de acuerdo para su definición, probablemente esto ha influido en el campo de la investigación y la falta de resultados positivos.

En su fisiopatología el escenario no es diferente, una vez más, incertidumbre. Existen diferencias entre la fase crónica y la aguda. Considerando el escenario desafiante desde su identificación, se puede inferir que el manejo tiene el mismo matiz.

En la presente revisión, abordaremos los diferentes aspectos del tratamiento de la ICA, rompiendo el esquema tradicional de describir diferentes grupos farmacológicos, invitando al lector a plantearse una estrategia de tratamiento basada en la integración de lo que se conoce hasta la fecha de esta patología.

El manejo inicia por reconocerla

La ICA tiene 4 presentaciones clínicas, ver figura N° 1. Su extremo el shock cardiogénico, excede los propósitos de la presente revisión.



Figura N°1. Presentaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca aguda.

Si bien existen características propias en cada una de las presentaciones, excluyendo el shock cardiogénico, los diuréticos son piedra angular del tratamiento.

La ICA es una situación clínica que pone en riesgo la vida del paciente, por lo que su manejo se centra en lograr la estabilidad hemodinámica y aliviar los síntomas. El acercamiento médico inicial tiene como objetivo descartar dos entidades que ameritan otro abordaje terapéutico por sus altas tasas de mortalidad, nos referimos al shock cardiogénico y a la insuficiencia respiratoria, las cuales una vez identificadas deben ser tratadas; en estos escenarios el soporte circulatorio mecánico y la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, son parte del tratamiento.

En el año 2016 se introdujo el acrónimo de CHAMP (siglas en ingles) para identificar cinco causas potenciales de ICA que requieren tratamiento inmediato y deberían ser identificadas dentro de los 60 minutos de la evaluación inicial 9:

- **C**-síndrome coronario agudo (SCA) con y sin elevación del segmento ST (SCASEST/SCACEST)
- **H**-emergencia hipertensiva
- **A**-arritmias rápidas o bradicardia, trastornos graves de la conducción
- **M**-causa mecánica
- **P**-embolia de pulmón

Basándonos en que el 90-95% de pacientes con ICA presentan congestión al ingreso, centraremos nuestra atención en la descongestión. En la Tabla N° 1, se resumen características de la congestión, las mismas que pueden guiar el tratamiento 10.

Tabla N° 1: CONGESTIÓN EN INSUFICIENCIA CARDIACA - FENOTIPOS

Perfil "Húmedo y caliente"		
	Tipo vascular O congestión intravascular.	Tipo cardíaco O congestión tisular
Característica	Redistribución hídrica	Retención hídrica
Mecanismo	Sobre activación neurohormonal. Relleno plasmático.	Desbalance entre la presión hidrostática y la presión oncótica a nivel del intersticio, generando retención hídrica a este nivel.
Fisiopatología	Incremento de la volemia, esta proviene del compartimiento venoso abdominal por estimulación de los receptores alfa que generan una potente vasoconstricción y el paso de la sangre del compartimiento abdominal a la circulación. A esto se suma el relleno capilar, paso de líquido del intersticio al compartimento vascular.	Daño intersticial; enfocado en la red formada por los glicosaminoglicanos que al perder su estructura incrementan la retención hídrica, acompañado del drenaje de grandes cantidades de proteínas por parte del sistema linfático. Además, aporta el aumento de la permeabilidad vascular, situaciones de inflamación contribuyen al daño vascular.
Característica clínica principal	TA elevada Incremento súbito de las presiones de llenado	Edema intersticial Incremento paulatino de las presiones de llenado.
Síntomas y signos	Presión venosa yugular S: 57.3%; E: 43.6% Ortopnea S: 66%; E: 47% Tercer ruido S: 73%; E: 42% Bendopnea Se asocia más a enfermedad avanzada	Rales S: 13; E: 90% Ascitis Edema periférico S: 94%; E: 10%
Biomarcadores	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos • Hemoconcentración 	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad biológica de la adremodulina • CD146 soluble • CA 125
Imagen y técnicas	<ul style="list-style-type: none"> • US de la vena cava inferior • US vena yugular • US renal • US hepático • Sensores de presión implantables 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx de tórax • US pulmonar • Tomografía de tórax • Análisis de la impedancia torácica • Teledetección dieléctrica
Terapia predominante	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasodilatador (para restaurar el balance) 2. Diurético 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diurético 2. Vasodilatador 3. Ultrafiltración
No son excluyentes los scores demuestran composición mixta		

E: especificidad; Rx: radiografía; S: sensibilidad; TA: Tensión arterial; US: ultrasonido

Centrándonos en la descongestión

Los diuréticos son la piedra angular del tratamiento de la ICA¹¹. A pesar de la gran cantidad de evidencia disponible, este tema en particular carece de repuestas concretas, por lo que apostar al pragmatismo es una forma de enfocar el abordaje de esta entidad.

Los **diuréticos de asa** son ampliamente utilizados, los tres representantes de este grupo farmacológico no están disponibles en todos los países. La furosemida es el de mayor uso, su biodisponibilidad oscila entre 10-100%, lo que explica la discordancia en la respuesta obtenida ante la misma dosis entre distintos pacientes¹²; se recomienda su uso intravenoso durante el episodio de descompensación, ya que la absorción oral puede verse disminuida por la ingesta de alimentos, pero predominantemente por edema intestinal. La bumetanida y la torasemida son las otras dos opciones, tienen una biodisponibilidad oral de 80-100%, alcanzando concentraciones máximas entre 0,5 y 2 horas¹³, su disponibilidad en la región es limitada. A la fecha no existe evidencia de superioridad entre estos fármacos. Un metaanálisis sobre el uso de furosemida vs torasemida en insuficiencia cardíaca, demostró que torasemida se asoció significativamente con mejoría clínica, analizada por la clase funcional, pasando de III/IV a I/II ($p=0,004$) y con menor riesgo de mortalidad cardíaca ($p=<0,001$) en comparación con furosemida, sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas ni en los efectos secundarios en ambos grupos¹⁴. Actualmente se encuentra en curso el estudio TRANSFORM-HF, que compara torasemida con furosemida en pacientes hospitalizados, su punto primario es mortalidad por todas las causas, finalizará en agosto del 2022¹⁵.

Los diuréticos de asa inhiben el cotransporte de Na-K-2Cl en el asa ascendente de Henle, generando natriuresis, lo cual les confiere un efecto diurético potente e importante acorde a la fisiopatología de la enfermedad. La clave para su adecuado uso radica en que se requiere llegar al umbral de concentración para que ejerzan su acción, alcanzar su “techo” de acción, para lo cual se requiere dosis y frecuencia adecuada; algunos autores consideran que una vez lo alcance, incrementar la dosis no genera más efecto^{11,16}; sin embargo, es probable que al aumentar la dosis por encima del techo se obtenga efecto natriurético adicional, considerando que dosis más altas mantendrían las concentraciones séricas durante más tiempo.

La vida media de estos fármacos es relativamente corta, por lo que la natriuresis inicial suele disminuir en un lapso de 3 a 6 horas¹¹. El ensayo DOSE-HF¹⁷ demostró la seguridad y eficacia con dosis altas de diuréticos de asa (2,5 veces la dosis ambulatoria), con un resultado significativamente favorable en los criterios de valoración secundaria como el alivio de disnea, cambios en el peso corporal y pérdida neta de líquidos ($P=0,04$; $0,01$; $0,001$ respectivamente), eran pacientes que tomaban diuréticos de asa por más de un mes; las dosis de furosemida utilizadas fueron entre 80 y 240 mg/día o sus equivalentes (20 mg torasemida o 1 mg de bumetanida, equivalen a 40 mg de furosemida). No se observaron diferencias para determinar la forma de administración ideal, bolos o infusión continua, una pregunta que sigue sin respuesta a la fecha. Un detalle relevante en este último punto que cabe destacar, al iniciar la infusión continua no se administró un bolo, lo cual probablemente representa un sesgo en los resultados finales del ensayo¹⁸. Uno de los aspectos de mayor relevancia del estudio DOSE-HF, radica en su “paradójico” hallazgo, el incremento lineal de los valores de creatinina sérica se acompañó de mejores resultados clínicos^{18,19}. Estos resultados están en sintonía con la reinterpretación de la literatura de los últimos tiempos, las fluctuaciones aisladas de la creatinina carecen de implicancias pronósticas en el contexto de una descongestión eficaz.

El uso de diuréticos se acompaña de un evento clínico ampliamente revisado en la literatura, la resistencia a los diuréticos; invitamos al lector a enfocarse en la eficiencia diurética, puesto que una vez esta sea lograda por la estrategia que considere pertinente, el evento adverso podría no presentarse. Para evaluar la eficiencia diurética, cuyo fin es descongestionar; se ha planteado el uso de la natriuresis, logrando por primera vez poner un valor objetivo y enfocado en un punto central de la fisiopatología, el exceso de sodio; este parámetro escapa de las imperfecciones de otros como la diuresis y la medición del peso. La cuantificación temprana del sodio urinario, a las 2 horas de inicio de la terapia, ha sido propuesto como el objetivo, el valor de 50-70 mmol/L ha sido sugerido en un reciente consenso de expertos²⁰. Una vez más, el valor es arbitrario. Acorde al reciente trabajo de Caravaca et al, el valor a considerar a las 2 horas de infusión de una dosis de furosemida,

Paola Morejón-Barragán; Diana Evangelista-Barragán; Angélica Zárate-Zapata; César Arreaga-Pérez, Fabricio García-Matamoros bajo el concepto de test de estrés, sería de 83 mmol/L, el cual tiene una sensibilidad del 96% para predecir la reducción del NT-proBNP mayor al 30% y una sensibilidad del 95% para predecir reducción del puntaje del score de congestión a menos de 3 al quinto día de tratamiento ²¹.

Más allá de la furosemida

Parte del dogma en este campo es la selección del segundo diurético, si consideramos que la evidencia de calidad es esquiva y que es poco el tiempo que disponemos de parámetros objetivos, poco podemos por ahora aseverar sobre cuándo es el mejor momento y qué fármaco debemos implementar. Por años las tiazidas o tipo tiazidas (clasificación controversial) han sido consideradas como el segundo escalón para el bloqueo secuencial de la nefrona.

Estos fármacos bloquean el cotransportador de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal, pudiendo producir un efecto sinérgico en la búsqueda de la natriuresis, puntualmente contrarresta la reabsorción de sodio. La mayoría de expertos recomiendan retrasar la terapia combinada hasta que se optimice la dosis de diurético de asa, por el riesgo de alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hiponatremia), hipotensión y empeoramiento de la función renal que acompañan a la asociación con tiazidas. En el estudio observacional de Brisco M, et al ²², analizaron la estrategia combinada, metalozona sumada a altas dosis de diuréticos de asa. El uso de metalozona se asoció significativamente a alteraciones electrolíticas ($p < 0.0001$) y se asoció a aumento de la mortalidad en un 20% ($p = 0.01$), comparado con el grupo de dosis altas de diuréticos de asa. Este ensayo es pivotal para sugerir que primero debemos intentar la titulación adecuada de diuréticos de asa antes de añadir tiazidas. Cabe mencionar que en nuestra región no disponemos de tiazidas endovenosas, lo cual dificulta aún más extrapolar los resultados de la literatura.

El ensayo CLOROTIC ²³ fue diseñado para evaluar si esta es una estrategia segura y eficaz, comparada con el uso de diuréticos de asa solos, sin embargo a la fecha no ha sido publicado.

Si regresamos a ver al túbulo proximal, el campo se amplía para las estrategias diuréticas. Se están estudiando otras estrategias de combinación de diuréticos en pacientes refractarios, el ensayo ADVOR investigará si la acetazolamida combinada con los diuréticos de asa mejora la descongestión, se estima finalizará en enero de 2022.

El túbulo proximal nos ofrece otra opción terapéutica, así la serendipia de la cardiología, los inhibidores de SGLT2 aparecen en escena. En el estudio piloto EMPA-RESPONSE-AHF ²⁴ demostró la seguridad del uso de empagliflozina en ICA, sin embargo su eficacia será evaluada en el estudio EMPULSE que se encuentra en curso ²⁵, otros ensayos con dapagliflozina en ICA están en marcha.

La inhibición dual llamó nuestra atención con el estudio SOLOIST-WHF ²⁶, con sotagliflozina, un inhibidor dual (SGLT1 y SGLT2). Este ensayo probó la eficacia de sotagliflozina en pacientes con IC y reciente descompensación. La terapia inició en la fase de estabilización o al alta, no hubo exclusión por valor de la fracción de eyección. El resultado principal del ensayo demostró una reducción significativa del 33% del riesgo relativo en el combinado de muerte cardiovascular, hospitalización por IC y visitas a urgencias por descompensación, siendo el efecto igual para el grupo con fracción de eyección preservada, lo cual ha generado mayor expectativa.

La espironolactona, un viejo y buen conocido fármaco en el campo de la IC crónica, fue evaluado en ICA en el estudio ATHENA-HF ²⁷, este ensayo comparó dosis altas de espironolactona frente a placebo en ICA, no encontraron diferencias en el ritmo diurético o en la mortalidad por todas las causas, sin embargo, la dosis

Paola Morejón-Barragán; Diana Evangelista-Barragán; Angélica Zárate-Zapata; César Arreaga-Pérez, Fabricio García-Matamoros
alta fue bien tolerada. Quizás el inicio de acción tardío de la espirolactona, explica el efecto nulo en las primeras horas.

En el estudio 3T²⁸, se intentó brindar la respuesta sobre el segundo diurético, metolazona, clorotiazida y tolvaptán. No hubo diferencias entre ellos, los tres mejoraron la eficiencia diurética. Finalmente, la administración de solución salina hipertónica añadida a furosemida puede ser considerada en casos de refractariedad, meta-análisis sugieren resultados favorables de esta terapia incluso en mortalidad ^{29,30}.

Ultrafiltración

Manteniendo el eje en la descongestión debemos mencionar a la ultrafiltración (UF) como estrategia mecánica para remover el exceso de líquido, empleada en estadios de refractariedad y que brinda un tratamiento relativamente rápido. Si debemos considerarla como un escalón previo aún no ha sido establecido. Su ventaja radica en la remoción de líquido isotónico sin enfrentar las alteraciones hidroelectrolíticas de los fármacos.

El estudio RAPID-CHF ³¹ evaluó la eficacia y seguridad de la UF, es un estudio controlado multicéntrico aleatorio de 40 pacientes (20 UF y 20 control) con resultados favorables en 18 de 20 pacientes tratados con UF, la diferencia en la cantidad de diuresis a las 24 horas fue significativa, 4.650 ml vs 2.838 ml (p = 0,001). Generó particular atención el estudio UNLOAD ³², la UF se inició en las primeras 24 horas del ingreso. Se enrolaron 200 pacientes (100 UF y 100 terapia diurética convencional). La UF no se asoció a hipopotasemia ni a elevación de la creatinina sérica; la estancia hospitalaria fue más corta y requirieron menos dosis de diuréticos. La pérdida de peso fue significativamente mayor con la UF (5.0 kg vs 3.1 kg; p=0.001) y la tasa de re-hospitalización a los 90 días fue significativamente menor en los pacientes con UF (18% vs 32%; p=0.022). Varias críticas a este ensayo hacen difícil que se pueda generalizar estos hallazgos. Los resultados del UNLOAD no eran aplicables a pacientes con compromiso renal concomitante; grupo que fue estudiado en el ensayo CARESS-HF ³³, este comparó la UF en pacientes con síndrome cardiorenal versus terapia diurética escalonada. Los resultados de este ensayo no fueron favorables para la UF, esta fue inferior a la terapia farmacológica en su punto primario, disminución de la creatinina sérica y el peso a las 96 horas (p=0.003). Este ensayo no estuvo exento de críticas y limitaciones, partiendo que no hubo asignación ciega, así como la intensidad y duración de la terapia de los dos grupos fue según criterio del médico.

Si bien la UF ha conseguido reducir el tiempo de hospitalización y el peso, comparada con la terapia diurética, la UF en la actualidad se recomienda en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico en el escenario de la ICA (Clase IIa, Nivel de evidencia: B) ⁹.

Momento de la vasodilatación

La terapia vasodilatadora ha sido el foco principal de la investigación de la ICA, sin embargo, los fracasos han sido rotundos y consecutivos. Después de los diuréticos son los más utilizados, fisiopatológicamente optimizan las condiciones de carga, son útiles para el alivio sintomático y no aumentan el consumo de oxígeno, su uso en infusión continua se ve limitado por hipotensión e intolerancia por tiempos prolongados, son indicados cuando la tensión arterial sistólica es mayor a 110 mmHg ^{9,34}. En caso de patología valvular de tipo estenosis, su uso debe restringirse.

En el 2013 un meta-análisis de Cochrane concluyó que la evidencia es de baja calidad como para sacar conclusiones; sólo 4 estudios fueron incluidos ³⁴. Alexander P, et al ³⁵, concluyeron que los nitratos mejoran la sintomatología a corto plazo, pero sus datos no sugieren beneficio en la mortalidad. En el 2019 el estudio GALATIC, evaluó el tratamiento vasodilatador temprano con nitratos e hidralazina comparado con el

Paola Morejón-Barragán; Diana Evangelista-Barragán; Angélica Zárate-Zapata; César Arreaga-Pérez, Fabricio García-Matamoros
tratamiento habitual, fue bien tolerado, pero no logró ser positivo en el combinado de mortalidad por todas las causas y rehospitalización a 180 días.

Otros vasodilatadores han sido evaluados, ninguno de ellos disponibles en la región. Neseritide, disponible únicamente en Estados Unidos y en pocos países de Europa, demostró en el estudio ASCEND-HF³⁶ ser seguro y eficaz a corto plazo, sin beneficio en mortalidad. El estudio TRUE-AHF³⁷, ensayo aleatorizado, doble ciego, con 2157 pacientes con ICA, comparó el agente vasodilatador ularitida con placebo. Ularitida tuvo efectos fisiológicos favorables como bajar la tensión arterial y reducción de los valores de NT-proBNP, sin afectar el nivel de la troponina cardíaca. A pesar de esto, fue un estudio negativo, al no tener efecto significativo en los endpoints planteados, mortalidad cardiovascular ni evolución clínica a las 48 horas.

Seralexina fue testada en el estudio RELAX-AHF-2³⁸, sin embargo falló y no demostró efecto significativo en mortalidad cardiovascular, en este ensayo se evidenció ligera reducción en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Los nuevos vasodilatadores ularitida y serelaxina no lograron demostrar un beneficio a largo plazo en la ICA. Estos resultados sugieren que intervenciones cortas en pacientes con IC aguda pueden no necesariamente influir en su pronóstico; es momento de ¿redirigir nuestros objetivos?

¿Hay lugar para los inotrópicos?

La respuesta es negativa, la evidencia disponible al momento sugiere que su empleo debe estar reservado para pacientes en shock cardiogénico. Específicamente en la ICA, a pesar de que los inotrópicos mejoran la hemodinámica del paciente, su uso prolongado está relacionado con aumento de la mortalidad⁹.

Espacio para terapias complementarias

El uso de la ventilación mecánica no invasiva en insuficiencia cardíaca debería ser considerado de manera precoz en pacientes con edema agudo de pulmón o en insuficiencia cardíaca aguda hipertensiva, su finalidad es mejorar los parámetros clínicos. En una revisión sistemática de Cochrane en 2008 se propuso determinar la efectividad y la seguridad de la ventilación no invasiva con presión positiva (VMNIPP) más la atención médica estándar, comparada con la atención médica estándar como único tratamiento en adultos con edema agudo de pulmón cardiogénico. Se incluyeron 21 ensayos clínicos aleatorizados con 1,071 participantes y los resultados mostraron que "la VNIPP es efectiva para disminuir la mortalidad hospitalaria, la frecuencia de intubación y la duración de la estancia en la UCI, produciendo una mejoría más rápida y fue mejor tolerada que la atención médica estándar³⁹.

Preparando el alta

El momento ideal de preparar el alta es el ingreso. La trayectoria de la hospitalización de un episodio de descompensación será marcada en tiempo, por la respuesta inmediata a las primeras medidas terapéuticas, sin embargo, el tratamiento integral de un paciente con ICA debe ser pensado de manera integral, considerando que las terapias a largo plazo que han demostrado reducción de mortalidad están enfocadas en el cuidado crónico, pero, es indispensable que en la fase aguda nos centremos en aliviar la sintomatología, es decir en la descongestión, para finalmente transitar al inicio de esas terapias. Debemos considerar que el manejo estratégico tiene como objetivo reducir las re-hospitalizaciones y las visitas a emergencia, eventos que marcan el pronóstico de los pacientes. Reforzar el mensaje de inicio de los pilares del tratamiento crónico durante la hospitalización es parte de esta etapa y en la que deberíamos centrar nuestros esfuerzos.

A la fecha del presente escrito las guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología no han sido publicadas.

Referencias

1. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013 Mar 14;34(11):835–43.
2. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Med Assoc [Internet]*. 2006 Nov 8 [cited 2021 Jul 4];296(18):2217–26. Available from: www.jama.com
3. Dharmarajan K, Wang Y, Lin Z, et al. Association of changing hospital readmission rates with mortality rates after hospital discharge. *JAMA - J Am Med Assoc [Internet]*. 2017 Jul 18 [cited 2021 Jul 4];318(3):270–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28719692/>
4. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, et al. The reality of heart failure in Latin America [Internet]. Vol. 62, *Journal of the American College of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol*; 2013 [cited 2021 Jul 4]. p. 949–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850910/>
5. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care*. 2011;15(6):1–13.
6. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, et al. Incident Heart Failure Hospitalization and Subsequent Mortality in Chronic Heart Failure: A Propensity-Matched Study*. *J Card Fail [Internet]*. 2008 Apr 1 [cited 2021 Jul 11];14(3):211–8. Available from: <http://www.onlinejcf.com/article/S1071916407011608/fulltext>
7. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005 Feb 1;149(2):209–16.
8. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1123–33.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200.
10. Morejón-Barragán P, Peradejordi-Lastras M. Insuficiencia cardíaca aguda, de la evolución del concepto de la congestión al tratamiento. *Rev Med e Investig Clínica Guayaquil [Internet]*. 2020 Dec 29 [cited 2021 Jul 11];1(1):13–26. Available from: <https://revistaclinicaguayaquil.org/index.php/revclinicaguaya/article/view/57>
11. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964–75.
12. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00119.2002> [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];284(1 53-1). Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajprenal.00119.2002>

13. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. p. 1178–95.
14. Abraham B, Megaly M, Sous M, et al. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jul 11];125(1):92–9. Available from: <http://www.ajconline.org/article/S0002914919311087/fulltext>
15. TRANSFORM-HF: ToRsemide compArison With furoSemide FORManagement of Heart Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Jul 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03296813>
16. Ellison DH. Nephro pharmacology for the Clinician *Clinical Pharmacology in Diuretic Use*. 2019;14:1248–57.
17. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797–805.
18. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Jul 11];22(10):753–60. Available from: <http://www.onlinejcf.com/article/S1071916416305486/fulltext>
19. Hanberg JS, Tang WHW, Wilson FP, et al. An exploratory analysis of the competing effects of aggressive decongestion and high-dose loop diuretic therapy in the DOSE trial. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2021 Jul 11];241:277–82. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527316328170/fulltext>
20. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Jul 11];21(2):137–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1369>
21. Caravaca Pérez P, Nuche J, Morán Fernández L, et al. Potential Role of Natriuretic Response to Furosemide Stress Test during Acute Heart Failure. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 11];633–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008166>
22. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, et al. 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).
23. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Rationale and Design of the “Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC) Trial:” A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Combined Diuretic Therapy (Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics) Among Patients With Decompensated Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Jul 11];22(7):529–36. Available from: <http://www.onlinejcf.com/article/S1071916415011781/fulltext>
24. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute

Paola Morejón-Barragán; Diana Evangelista-Barragán; Angélica Zárate-Zapata; César Arreaga-Pérez, Fabricio García-Matamoros
decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2021 Jan 7];22(4):713–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.1713>

25. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Jul 11];23(5):826–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.2137>

26. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183> [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2021 Jul 11];384(2):117–28. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2030183>

27. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: The ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):950–8.

28. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, et al. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Hear Fail*. 2020;8(3):157–68.

29. A C, S C, L T, et al. Efficiency of Hypertonic Saline in the Management of Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Jul 13];21(3):331–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210263/>

30. Vecchis R De, Esposito C, Ariano C, et al. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Herz* 2015 403 [Internet]. 2014 Mar 30 [cited 2021 Jul 13];40(3):423–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00059-013-4041-6>

31. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration Versus Usual Care for Hospitalized Patients With Heart Failure: The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2043–6.

32. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 13;49(6):675–83.

33. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, 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 Hear Fail* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Jan 7];8(4):741–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041600/>

34. Wakai A, McCabe A, Kidney R, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Aug 6 [cited 2021 Jul 13];6(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23922186/>

35. Alexander P, Alkhawam L, Curry J, et al. Lack of evidence for intravenous vasodilators in ED patients with acute heart failure: A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2015 Feb 1;33(2):133–41.

Paola Morejón-Barragán; Diana Evangelista-Barragán; Angélica Zárate-Zapata; César Arreaga-Pérez, Fabricio García-Matamoros

36. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1100171> [Internet]. 2011 Jul 6 [cited 2021 Jul 13];365(1):32–43. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1100171>

37. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1956–64.

38. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801291> [Internet]. 2019 Aug 21 [cited 2021 Jul 13];381(8):716–26. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1801291>

39. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Apr 5 [cited 2021 Jul 13];2019(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005351.pub4/full>