

Uso de Solución Hipertónica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda como terapia adyuvante a altas dosis de diuréticos

Alejandro Sanabria Garita¹, Juan Carlos Vega Chaves², Randall Quirós Fallas², Luis Elizondo Monge² & Carlos Bolaños Gómez²

1. Médico Cardiólogo, Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: dr.alejandrosanabria@gmail.com; Apartado postal: 30101
2. Médico Residente de Cardiología posgrado de la Universidad de Costa Rica.

Recibido 02 de junio, 2021. Aceptado 16 de junio, 2021.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) es una causa común de hospitalización, con repercusiones significativas en los sistemas de salud. El manejo agudo se basa en la reducción de la volemia con diuréticos de asa, sin embargo, un porcentaje de pacientes presenta resistencia o no logra la respuesta clínica esperada con este tratamiento. Una de las medidas que ha comprobado ser efectiva en este contexto, es el uso de solución salina hipertónica (SSH) en conjunto con dosis altas de diuréticos de asa, como medida terapéutica temida por sus posibles repercusiones sobre la función renal y posible sobrecarga de sodio.

Objetivos:

- Determinar si el uso de solución salina hipertónica en pacientes con falla cardiaca aguda e hipervolemia genera un deterioro de la función renal.
- Determinar la respuesta del Pro-BNP ante el uso de la solución salina hipertónica en pacientes con falla cardiaca aguda como marcador de respuesta terapéutica.
- Determinar si el uso de solución salina hipertónica aumenta la diuresis sin generar cambios importantes en el sodio.

Se muestran datos de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada, que tras no presentar mejoría con altas dosis de diurético de asa en bolo, se les aplicó la solución hipertónica como adyuvante a este tratamiento.

Se toma un total de 26 pacientes analizando datos generales clínicos y de laboratorio, se valoran curvas con la respuesta diurética y por parámetros de laboratorio a las 48 y 72 horas.

El uso de solución salina hipertónica consigue un aumento de más de un 200% de la diuresis en 24 horas, con un descenso del Pro BNP de más de un 60% a las 48 horas, sin mostrar un cambio importante en los niveles de creatinina, nitrógeno ureico y sodio.

Se requirió reposición de potasio en la totalidad de los pacientes.

Se concluye que la infusión de furosemida más solución hipertónica es efectiva tanto en disminuir niveles de NT Pro-BNP en los pacientes, como en generar un aumento en el volumen de diuresis. La principal complicación fue la hipokalemia, sin cambios considerables en el valor de sodio, creatinina y nitrógeno ureico séricos.

Palabras clave: Solución salina Hipertónica, Falla Cardíaca, Falla Cardíaca aguda, Diuréticos.

ABSTRACT

Uso de Solución Hipertónica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda como terapia adyuvante a altas dosis de diuréticos

Acute decompensated heart failure (AHF) is a common cause of hospitalization, with significant repercussions on health systems. Acute management is based on the reduction of blood volume with loop diuretics; however, a percentage of patients show resistance or do not achieve the expected clinical response with this treatment.

One of the measures that has proven to be effective in this context is the use of hypertonic saline (HSS) in conjunction with high doses of loop diuretics, as a therapeutic measure feared due to its possible repercussions on kidney function and possible sodium overload.

Objetivos:

- To determine if the use of hypertonic saline in patients with acute heart failure and hypervolemia leads to a deterioration in renal function.
- To determine the response of Pro-BNP to the use of hypertonic saline in patients with acute heart failure as a marker of therapeutic response.
- Determine if the use of hypertonic saline increases urine output without causing significant changes in sodium.

Data are shown from patients with acute decompensated heart failure, who after not presenting improvement with high doses of bolus loop diuretic, the hypertonic solution was applied as an adjunct to this treatment.

A total of 26 patients are taken analyzing general clinical and laboratory data, curves with the diuretic response and by laboratory parameters are evaluated at 48 and 72 hours.

The use of hypertonic saline solution achieves an increase of more than 200% in diuresis in 24 hours, with a decrease in Pro BNP of more than 60% at 48 hours, without showing a significant change in creatinine levels, urea nitrogen and sodium. Potassium replacement was required in all patients.

It is concluded that the infusion of furosemide plus hypertonic solution is effective both in reducing levels of NT Pro-BNP in patients, and in generating an increase in the volume of diuresis. The main complication was hypokalemia, without significant changes in serum sodium, creatinine, and urea nitrogen.

Key words: Hypertonic saline solution, Heart Failure, Acute Heart Failure, Diuretics.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) es una de las causas principales de hospitalización y un problema común en los servicios de emergencias¹. Es un problema de salud pública bien reconocido que afecta a más de 25 millones de personas en todo el mundo^{1,2}. Su impacto en términos de mortalidad, morbilidad, calidad de vida y en implicaciones económicas es considerable.

Este estado agudo de la IC, se caracteriza por la expansión del volumen sanguíneo venoso y la reducción volumen arterial efectivo^{3,4}. Siendo el principal problema de la enfermedad la sobrecarga de volumen con la que se presenta el paciente y la reducción en el flujo y presión de perfusión renal, lo que activa la cascada neurohumoral^{3,5}.

Con esto, el objetivo terapéutico principal para la mayoría de los pacientes con ICAD es la eliminación de líquidos con administración intravenosa de diuréticos de asa en bolo^{1,3}. Sin embargo, está demostrado que un grupo significativo de pacientes, especialmente en estados avanzados de la enfermedad, presenta poca respuesta o resistencia a altas dosis de este tratamiento^{5,6}.

La solución salina hipertónica (SSH) ha sido propuesta en los últimos años como terapia adyuvante para diuréticos de asa intravenosos con el fin de mejorar o restaurar su eficacia farmacológica inicial^{7,8}.

Se ha demostrado que esta combinación, en conjunto con restricción de ingesta de hídrica y de sodio, ayuda a reducir significativamente y de forma más rápida los niveles de BNP, aumentar el gasto urinario y reducir el peso diario del paciente, además de mejorar parámetros ecocardiográficos y proteger contra lesión renal durante tratamiento diurético intensivo^{7,8,9}. Con todo esto, se logra acelerar la mejoría en los síntomas, reduciendo así el tiempo de hospitalización^{8,9}.

En este estudio, se presenta el análisis del uso de este tratamiento combinado, en un grupo de 26 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada que no presentaron la respuesta clínica esperada a altas dosis de diurético de asa en bolo intravenoso. Se analiza la respuesta diurética y la reducción de NT Pro BNP, así como su seguridad para prevenir lesión renal.

MÉTODOS

Se muestran datos de un grupo de 26 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, quienes no presentaron respuesta clínica esperada a altas dosis de diurético de asa en bolo intravenoso.

Se les realizó ecocardiograma donde se confirmaron hallazgos de sobrecarga hídrica y aumento en la presiones de llenado de cavidades izquierdas.

Todos los pacientes fueron tratados con restricción de ingesta hídrica a no más de 1 litro por día y con dieta hiposódica prescrita por el servicio de nutrición de la Unidad Coronaria.

Se cuantificó la diuresis durante 24 horas con tratamiento convencional, se midieron niveles séricos iniciales de creatinina, nitrógeno ureico, sodio, potasio y NT Pro-BNP. Los pacientes estuvieron con monitoreo hemodinámico invasivo permanente y con cuantificación de diuresis por sonda urinaria.

Se procedió a administración de dos dosis intravenosas separadas por doce horas de 6 cc de solución hipertónica (solución de NaCl al 4 molar) y 250 cc de solución de NaCl al 0.9% junto con 240 mg de furosemida intravenosa. A las 24 y 48 horas se cuantificaron cambios en la diuresis y a las 48 y 72 horas se cuantificaron niveles séricos de creatinina, nitrógeno ureico, sodio, potasio y NT Pro-BNP. Así como una

valoración clínica, con monitoreo invasivo y ecocardiográfico de su evolución.

Criterios de inclusión

Los pacientes debían presentar insuficiencia cardiaca (IC) descompensada por miocardiopatía isquémica o no isquémica crónica y ser mayores de 18 años. Para la definición de IC, se utilizaron los criterios Framingham y la clasificación funcional de la asociación de Nueva York Heart Association (NYHA).

Todos los pacientes seleccionados estaban en clase funcional NYHA III, se eligieron tras evidenciar que no respondían a tratamiento con altas dosis de furosemida hasta 250 mg por día, espironolactona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y nitratos. Además, debían contar con criterios de sobrecarga de volumen, clínicamente evidentes con edemas podálicos, ingurjitación yugular, S3 audible, crépitos en ambas bases, elevación de NT Pro-BNP, imágenes

ecográficas compatibles con sobrecarga de volumen: líneas B, tamaño y colapso de vena cava inferior e imagen en radiografía de tórax compatible con congestión pulmonar.

Exclusión

Se excluyeron pacientes con presión arterial sistólica <80 mm Hg. También se excluyeron pacientes con niveles de creatinina en 4.0 mg / dL o aclaramiento endógeno de creatinina calculado menor de 30 ml por min según fórmula Ckd EPI.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados de la disminución del pro- BNP, el previo a la colocación de la solución hipertónica con la furosemida, a las 48 horas y a las 72 horas. Se observa una disminución del promedio de NT Pro BNP de un valor en hombres de 11831 pg/mL a 7922 pg/mL en



Figura 1. Valores por género y tiempo tras la administración de solución hipertónica con 240 mg de furosemida intravenosa, de NT pro-BNP (A), kalemia (B), natremia (C), diuresis (D), creatinina sérica (E), y nitrógeno ureico sérico (F).

Uso de Solución Hipertónica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda como terapia adyuvante a altas dosis de diuréticos
Alejandro Sanabria Garita, Juan Carlos Vega Chaves, Randall Quirós Fallas, Luis Elizondo Monge & Carlos Bolaños Gómez



Tabla 1
 Datos depurados y promediados de las variables en estudio distribuidas según tiempo y género.

Variable	Tiempo en el que se observa	Femenino	Masculino	Promedio
Diuresis (cc/24 horas)	Diuresis basal	1247,22	1744,55	1520,75
	Diuresis 24 horas	4500	4681,25	4603,57
	Diuresis 48 horas	3197,78	2870,73	3017,90
Kalemia (mmol/L)	Kalemia basal	3,72	4,08	3,93
	Kalemia 48 horas	3,71	3,52	3,60
	Kalemia 72 horas	3,60	3,78	3,71
Natremia (mmol/L)	Natremia basal	140,22	135,42	137,47
	Natremia 48 horas	143,89	137,50	
	Natremia 72 horas	142,25	138,83	140,20
Nivel sérico de NT Pro BNP (pg/mL)	NT Pro BNP basal	17190,50	11831,63	13723,00
	NT Pro BNP 48 horas	12339,40	7922,14	9762,66
	NT Pro BNP 72 horas	6716,83	8422,44	7740,20
Nivel de nitrógeno ureico sérico (mg/dL)	Nitrógeno ureico basal	32,88	29,50	30,95
	Nitrógeno ureico 48 horas	39,88	33,41	36,19
	Nitrógeno ureico 72 horas	37,25	36,00	36,50
Nivel de creatinina sérica (mg/dL)	Creatinina basal	1,28	1,23	1,25
	Creatinina 48 horas	1,59	1,25	1,40
	Creatinina 72 horas	1,33	1,24	1,28

24 horas además, con un aumento discreto a las 72 horas para 8422 pg/mL.

En mujeres hay un descenso lineal del promedio de NT pro BNP 12339 pg/mL hasta las 72 horas en 6716 pg/mL.

En cuanto al promedio de cambio del ion potasio, de un basal de 4.083 (mmol/L) pasa a 3.52 (mmol/L) a las 48 horas y a las 72 horas a 3.78 (mmol/L), esto con la reposición instaurada a pacientes con potasio menor de 3.5 (mmol/L).

En cuanto a las mujeres y su promedio de ion potasio se mantuvo estable el cual pasó de 3.7 (mmol/L) a 3.6 (mmol/L) en 72 horas.

En cuanto al ion medido en sangre Sodio (Na) las concentraciones en hombres se mantuvieron muy estables pasaron de 135 mmol/L a 138 mmol/L a las 72 horas, y en mujeres de 140 mmol/L a 142 mmol/L.

El promedio de diuresis en hombres previo a solución Hipertónica era de 1744 cc, en las primeras 24 horas aumenta a 4681 cc, posteriormente disminuye a 2870 cc a las 72 horas.

La diuresis femenina inicia en 1247 cc, bajo el efecto de la solución hipertónica aumenta a 4500 cc en 24 horas, posteriormente a las 72 horas disminuye a 3191 cc.

En cuanto a los valores de creatinina en sangre en hombres incrementa levemente de 1.23 mg/dL a 1.25 mg/dL en las primeras 24 horas para luego en las 72 horas llegar a un

valor que se mantiene muy parecido a la inicial 1.24 mg/dL, en las mujeres de igual manera hay un discreto aumento de 1.28 mg/dL a 1.59 mg/dL durante las primeras 24 horas y de igual manera que en hombres a las 72 horas desciende a 1.33 mg/dL.

Al valorar el Nitrógeno Ureico en sangre en hombres, se obtiene un valor promedio inicial en 29.5 mg/dL aumenta levemente en las primeras 24 horas a 33.4 mg/dL posteriormente a las 72 horas a 36 mg/dL.

En mujeres inicia en 32 mg/dL posteriormente pasa a 39 mg/dL a las 24 horas y luego a las 72 horas a 37 mg/dL.

Análisis estadístico

El estudio se realiza con una N= 26 personas entre ellas 12 mujeres y 14 hombres con edades comprendidas entre los 18 y 72 años. Durante el tiempo de estudio un paciente falleció dentro de ese rango de horas de los 26 estudiados a pesar de un aumento de 400% de su diuresis en 24 horas y de una reducción de 20% en sus niveles séricos de NT pro-BNP. Las comorbilidades que presentaba el paciente eran nefropatía estadio G3B, hipertensión arterial, bacteriemia por coco gram positivo y se encontraba en posoperatorio de triple Bypass coronario.



Se puede valorar una disminución marcada en el Pro-BNP tanto en mujeres como en hombres. En hombres llega a ser de un 67%; en mujeres de un 72% según el promedio obtenido de reducción en los pacientes. Solo en un paciente (3.84% de la muestra) no se logra reducción del NT Pro-BNP, al contrario tuvo un aumento de 9305 pg/mL a 14205 pg/mL. Una explicación de este hecho podría ser que, dicho paciente fue uno de los que poseía uno de los aclaramientos de creatinina más bajo de los incluidos en el estudio, el cual se encontraba entre 30 y 35 mL/min, hecho que justifica un aclaramiento sobre 35 mL/min para garantizar una adecuada respuesta al tratamiento.

Se nota una reducción en el ion potasio la cual se corrige en el 11.56% de los pacientes con infusión de cloruro de potasio, ya que presentan hipokalemia severa menor de 2.5 mmol/L.

En cuanto a los niveles de sodio se mantienen estables durante la infusión de solución hipertónica, no aumentan ni disminuyen de manera considerable. Por otra parte, la diuresis medida y cuantificada en 24 horas por enfermería, mediante la sonda urinaria en hombres tuvo un aumento de 268% en las 24 horas iniciales en las cuales se colocaron las soluciones hipertónicas de mismo modo en mujeres se presentó un aumento en la diuresis de 361% en 24 horas.

Tanto mujeres como hombres presentaron un leve aumento no significativo de creatinina y nitrógeno ureico medido en suero a las 72 horas posteriores a la infusión de solución hipertónica.

Eficacia clínica

En cuanto a la eficacia clínica, aunque no fueron variables del estudio, se documentó en la mayoría de los pacientes una disminución del estado de congestión. Entre los hallazgos documentados está el descenso de líneas B, disminución del tamaño cuantificado en milímetros de la vena cava inferior, mejoría de la sensación de disnea en los pacientes y reducción de las presiones de llenado de cavidades izquierdas.

Eficacia diurética

Hubo un aumento considerable en la diuresis de los 26 pacientes en cual fue objetivamente documentado en el estudio, con un aumento de hasta un 368% de la diuresis en 48 horas, mejorando así el estado de sobrecarga de volumen. Estos datos evidencian que con la administración de la solución hipertónica se logra vencer la resistencia a dosis en bolo de los diuréticos de asa. De este modo se logró disminuir la sobrecarga de volumen en todos los pacientes valorados en el estudio, tal y como se muestra en el cuadro 1. Este aumento significativo de la diuresis permite acortar el tiempo de estancia hospitalaria y mejoría de los síntomas por congestión de los pacientes.

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca descompensada y la resistencia a los diuréticos representa un desafío clínico constante. Muchos de los pacientes con ICAD ya toman diuréticos a dosis altas, lo cual genera resistencia a las dosis habituales^{8,10}. Especialmente en etapas avanzadas de la insuficiencia cardíaca, la resistencia a los diuréticos de asa se asocia con deterioro de la función renal, mayor riesgo de mortalidad y aumento en las tasas de hospitalización^{8,9,10}. La depleción en el volumen intravascular tras dosis altas de diuréticos resulta en la activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina aldosterona, con la reducción posterior del flujo sanguíneo renal, y el aumento en la reabsorción de sodio a nivel de túbulo proximal⁵.

Se ha sugerido que la resistencia a diuréticos de asa es un indicador de pronóstico poco favorable, y son varios los autores que han descrito que la cantidad de dosis administrada de diurético es un factor de riesgo independiente de resultados adversos^{10,11}. Sin embargo, aún es incierto si estos efectos deletéreos se deben a las altas dosis de diurético o si son reflejo de la severidad y estadio avanzado de la enfermedad¹⁰.

La administración de pequeños volúmenes de SSH como un complemento de los diuréticos de asa puede proporcionar una terapia segura y eficaz para estos pacientes^{8,9,10}.

En diversos estudios observacionales previos, se demostró que pacientes con IC avanzada tratados con solución salina hipertónica y dosis altas de furosemida intravenosa, combinadas con una restricción moderada de sodio (120 mmol por día) durante la hospitalización, fueron significativamente más rápidos en la reducción de BNP, en el aumento del gasto urinario y en reducción de peso, en comparación con pacientes tratados con altas dosis de diuréticos y dieta baja en sodio solamente¹². Además, tuvieron hospitalizaciones más cortas y una tasa de reingreso más baja¹².

Entre los mecanismos propuestos para explicar los beneficios del SSH, se ha descrito que evita el agotamiento intravascular provocado por los diuréticos y por tanto, la solución hipertónica mantiene el flujo y la tasa de filtración glomerular (TFG) durante tratamiento intensivo de furosemida intravenosa^{13,14,15}. Además, proporciona una carga de sodio adecuada a nivel tubular. Esto es importante ya que cuando ésta es baja, se estimula la activación del eje renina-angiotensina, aldosterona, y la activación del sistema simpático, lo que tiene como consecuencia la reducción en la excreción renal de sodio¹⁶.

La HSS puede promover el aumento del volumen vascular y prevenir la caída del flujo sanguíneo renal inducida por el diurético. El desplazamiento de agua desde componentes extravasculares hacia compartimentos intravasculares coincide con la propiedad del HSS de potenciar el efecto farmacodinámico de la furosemida sobre su sitio de acción específico, es decir, la rama ascendente del asa de Henle^{13,17}.

Además, el aumento en el flujo renal también puede facilitar la entrega de sodio y diuréticos al asa de Henle y, por lo tanto, puede mejorar los efectos de los terapia diurética y ayuda a superar la resistencia a estos fármacos¹⁸.

Todos estos mecanismos de acción, parecen centrarse en la mejora de la hemodinámica renal. Justamente, uno de los efectos es reducir la resistencia vascular renal, producto del reflejo baroreceptor ante el aumento del volumen circulante efectivo. Además la SSH tiene un efecto positivo en la contractilidad cardíaca y la regulación a la baja de hormonas vasoconstrictoras, antinatriuréticas y antidiuréticas, llevando a retención de sodio y agua a nivel renal^{13,17}.

Adicionalmente, se ha propuesto que la administración de SSH reduce niveles de marcadores inflamatorios, como la interleucina 6 o el factor de necrosis tumoral, los cuales están asociados a peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca⁸.

Otra de las teorías propuestas indica que el aumento en el ion cloruro, más que el sodio, se asocia de forma independiente a la respuesta al diurético, a la regulación de la activación neurohormonal y al pronóstico. Actualmente se están realizando estudios que permitan comprobar dicha teoría⁶.

Todas estas observaciones son válidas para el manejo agudo de esta patología, sin embargo, para el manejo a mediano y largo plazo se requiere continuar con poca ingesta hídrica, dieta baja en sodio y con el uso prolongado de diuréticos vía oral.

En este análisis observacional, se logró demostrar un aumento en la diuresis con la solución hipertónica más furosemida en comparación con la dosis en bolos de furosemida que previamente venían recibiendo los pacientes. Por lo tanto, la administración de bolos de SSH, junto con altas dosis de furosemida son una opción válida, de bajo costo y con un buen perfil de seguridad para este grupo de pacientes⁵.

Se documentó hipokalemia como el efecto adverso más común, por lo cual, este estudio permite recomendar que con el uso de esta terapia combinada, es necesario controlar al menos cada 12 horas los electrolitos séricos. En tres de los pacientes la hipokalemia fue menor de 2,5 mmol/L, por lo cual al administrar SSH se hace necesario un catéter venoso central para manejar las posibles complicaciones por hipokalemia secundarias a la infusión. La tolerancia fue adecuada y no se presentaron otros efectos adversos significativos, lo que concuerda con otros estudios realizados, ya que en ninguno de ellos se han reportado efectos adversos serios que ameriten el cese del tratamiento^{5,6,7}.

Finalmente, es una excelente alternativa comparada con el uso de inotrópicos y reduce la necesidad de procedimientos más invasivos como hemodiálisis o ultrafiltración⁵. En el grupo de pacientes analizado se logró efecto terapéutico sin necesidad de soporte inotrópico ni de soporte renal. Basados en la experiencia documentada en la Unidad Coronaria, se considera que la terapia combinada SSH con dosis altas de furosemida es efectiva y segura para el manejo de pacientes con ICAD refractarios a tratamiento convencional.

Limitaciones

La naturaleza retrospectiva de nuestro estudio sigue siendo la principal limitación del análisis actual. Es un estudio de un solo centro, con un tamaño restringido de la muestra. Asimismo es importante destacar que es un análisis observacional con un solo grupo poblacional, y no hubo un grupo control que recibiera dosis altas de diuréticos sin la solución hipertónica.

Los resultados actuales deben evaluarse con respecto a otros estudios en el mismo campo y no pueden ampliarse a todo tipo de pacientes. Un ensayo específico en este entorno debería de ser realizado en los próximos años.

El fin es generar y documentar experiencia, seguridad y respuesta a la terapia con el fin de promover el desarrollar más investigaciones a futuro.

CONCLUSIONES

Se concluye que la infusión de furosemida más solución hipertónica en la Unidad Coronaria de este centro médico, es efectiva en disminuir el pro-BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, y en generar un aumento del volumen de diuresis, sin generar deterioro en la función renal.

La complicación principal y más frecuente fue la hipokalemia, la cual se monitorizó cuidadosamente con reposiciones oportunas, y no generó complicaciones electrofisiológicas en el grupo de paciente analizado.

No hubo cambios considerables en el valor de sodio, creatinina y nitrógeno ureico en suero según los datos recolectados en la unidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CS, Sato N, Shah AN, Gheorghide M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1123-1133. [PMID: 24491689 DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.053]
2. Mann D, Zipes D, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders. 2015, 11th edition.
3. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP. 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, 149: 209-216.
4. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006; 119: S3-S10.
5. Gandhi S, Mosleh W, Myers R. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2014; 173: 139-145.
6. Griffin M, Soufer A, Goljo E, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. *JACC: Heart Failure.* 2020; 8(3): 209-211.

7. Liszkowski M, Nohria A. Rubbing salt into wounds: hypertonic saline to assist with volume removal in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7: 134-139. [PMID: 20607462 DOI: 10.1007/s11897-010-0018-4].
8. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, et al. Short-Term Effects of Hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients With Compensated Heart Failure With New York Heart Association Class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011; 342(1): 27-37.
9. Lafrenière G, Béliveau P, Bégin JY, et al. Effects of hypertonic saline solution on body weight and serum creatinine in patients with acute decompensated heart failure. *World J Cardiol.* 2017; 9(8): 685-692.
10. Palazzuoli A, Jeffrey M, Testani J, Gaetano Ruocco G, et al. Different diuretic dose and response in acute decompensated heart failure: Clinical characteristics and prognostic significance. *International Journal of Cardiology.* 2016; 213-219.
11. Tomotaka A, Yoshitaka O, Yoshiyuki O, et al. Urinary composition predicts diuretic efficiency of hypertonic saline solution with furosemide therapy and heart failure prognosis. *Heart and Vessel.* 2018; <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1156-y>.
12. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J.* 2003; 145: 459-66.
13. De Vecchis R, Ciccarelli A, Ariano C, Pucciarelli A, Cioppa C, Giasi A, Fusco A, Cantatrione S. Renoprotective effect of small volumes of hypertonic saline solution in chronic heart failure patients with marked fluid retention: results of a case-control study. *Herz.* 2011; 36: 12-17. [PMID: 20978728 DOI: 10.1007/s00059-010-3394-3]
14. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. Effects of high dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J.* 2003; 145: 459-466. [PMID: 12660669 DOI: 10.1067/mhj.2003.166]
15. Paterna S, Fasullo S, Di Pasquale P. High-Dose Torasemide is Equivalent to High-Dose Furosemide with Hypertonic Saline in the Treatment of Refractory Congestive Heart Failure. *Clin Drug Investig.* 2005; 25: 165-173. [PMID: 17523765]
16. Lowell B. New neuroscience of homeostasis and drives for food, water, and salt. *N Engl J Med.* 2019; 380: 459-71.
17. Hollenberg NK, Schulman G. Renal perfusion and function in sodium retaining states. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology.* New York (NY): Raven Press. 1985; 1119-36.
18. Liszkowski M, Nohria A. Rubbing salt into wounds: hypertonic saline to assist with volume removal in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7: 134-9.