

Utilidad de la terapia de acuaféresis *Aquapheresis: ¿works?*

✉ Diana Ávila Reyes¹, Andrés Bernal², ✉ José Fernando Gómez^{1,3}

¹Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

²Servicio de Nefrología, Departamento Medicina Crítica, Empresa Social del Estado Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Colombia.

³Unidad de Cuidados Intensivos, Departamento Medicina Crítica, Clínica Los Rosales, Pereira, Colombia.

Resumen

La terapia de acuaféresis ha sido estudiada como una herramienta terapéutica para pacientes con sobrecarga de volumen refractaria al tratamiento con diuréticos de asa. Su objetivo principal es mitigar el impacto clínico de esta sobrecarga en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada y SCR, reconociendo de esta manera los balances acumulados positivos en los pacientes críticamente enfermos como un factor independiente de mortalidad. Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos científicas sobre la terapia de acuaféresis. Se incluyeron guías de manejo, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las bases bibliográficas que arrojaron resultados relevantes fueron Web of Sciences, Scopus, PubMed y SciELO y en total se encontraron 47 referencias bibliográficas publicadas entre 2005 y 2017. La acuaféresis es una terapia de ultrafiltración patentada que mejora la sobrecarga refractaria en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Hay brechas en el conocimiento en relación a su costo-efectividad, a los eventos adversos graves que se le atribuyen y a los candidatos que beneficia, por tanto, se requieren más estudios de calidad para llegar a conclusiones sólidas. Hasta el momento no hay evidencia contundente que respalde el uso sistemático y rutinario de la terapia de acuaféresis en las unidades de cuidado intensivo.

Palabras clave: ultrafiltración, falla cardiaca, sobrecarga fluidos, síndrome cardiorenal, injuria renal aguda, diálisis, terapia extracorpórea, cuidado crítico.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.365>

Abstract

The therapy of Aquapheresis has been studied as a therapeutic tool for patients with volume overload refractory to treatment with ASA diuretics, whose main objective is to mitigate the clinical impact of the same in patients with decompensated heart failure and cardiorenal syndrome, recognizing positive cumulative balances in critically ill patients as a factor regardless of mortality. A search was made in the main scientific databases for review articles, and studies that included the Aquapheresis strategy. Bibliographic references were found in databases from 2005 to 2017. Aquapheresis therapy is a patented ultrafiltration therapy aimed at improving refractory overload in patients with congestive heart failure. There are gaps in knowledge regarding cost-effectiveness therapy, real adverse event relationships attributable to it and candidates will benefit, and we believe that more quality studies are required to reach solid conclusions. So far there is no compelling evidence to support Aquapheresis therapy to implement its routine and routine use of the ICU.

Keywords: Ultrafiltration, heart failure, fluid overload, cardiorenal syndrome, acute kidney injury, dialysis, extracorporeal, critical care.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.365>



Citación: Ávila Reyes D, Bernal A, Gómez JF. Utilidad de la terapia de acuaféresis. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):84-96. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.365>

Correspondencia: Diana Ávila Reyes, diana.avila@utp.edu.co

Recibido: 20.06.19 • **Aceptado:** 18.10.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19

Introducción

La acuaféresis es una terapia de ultrafiltración (UF) diseñada para eliminar sobrecarga de líquidos. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome cardiorenal (SCR) se ha estudiado como una estrategia terapéutica para restablecer el equilibrio; lograr la euvolemia de una manera segura, efectiva y predecible, y disminuir la estancia hospitalaria y las rehospitalizaciones por descompensación aguda y mortalidad. De igual forma, ha sido comparada con las medidas farmacológicas convencionales, principalmente los diuréticos de asa, para determinar su eficacia en estos mismos aspectos.

En el presente artículo de revisión se realiza una recopilación de la literatura médica actualmente disponible con el fin de analizar los beneficios y limitaciones de la terapia de acuaféresis.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos científicas sobre la terapia de acuaféresis. Se incluyeron guías de manejo, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se incluyeron todos los artículos en los cuales se mencionaran estrategias de UF para el manejo de la sobrecarga hídrica y aquellos que implementaran terapia de acuaféresis en pacientes adultos. Se excluyeron los artículos realizados en población pediátrica y obstétrica.

Resultados

Las bases bibliográficas que arrojaron resultados relevantes fueron Web of Sciences, Scopus, PubMed y SciELO y en total se encontraron 47 referencias bibliográficas publicadas entre 2005 y 2017.

Epidemiología

La incidencia de la injuria renal aguda (IRA) depende de la definición utilizada, sin embargo esta es una afección que puede alcanzar tasas del 44 %

en pacientes hospitalizados¹ y que en las unidades de cuidado intensivo (UCI) puede ascender al 60 %, siendo el choque séptico (50 %) y la sepsis (20 %) las principales causas.

Cerca del 6 % de los pacientes con sepsis que desarrollan IRA requieren algún tipo de terapia de soporte renal, lo que la constituye en un evento con alto riesgo de morbilidad y malos resultados a corto y largo plazo^{2,3}. Asimismo, se estima que las tasas de mortalidad asociadas a la IRA en pacientes en choque séptico que tiene terapia dialítica ascienden al 80 %⁴.

De otro lado, en EE. UU. se registran más de 1 millón de hospitalizaciones al año por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)⁵, encontrando que el 82 % de los pacientes hospitalizados por esta causa presentan algún grado de disfunción renal en las primeras 48 horas de su ingreso, lo que demuestra que existe un complejo diálogo cruzado entre ambos órganos^{6,7}.

Síndrome cardiorenal

El término “síndrome cardiorenal” se propuso en la década de 1940 para describir las interacciones bidireccionales entre el corazón y el riñón⁸, se define como un estado de desregulación avanzada entre estos dos órganos y está mediado por mecanismos de compensación que se vuelven insuficientes y deletéreos y generan repercusiones a nivel sistémico⁹.

En el año 2008, el grupo *Acute Dialysis Quality Initiative Group* realizó una conferencia para definir el SCR; allí esta patología se clasificó en cinco tipos según el tiempo y el órgano primario afectado¹⁰: tipo 1, SCR agudo; tipo 2, SCR crónico; tipo 3, síndrome renocardiaco agudo; tipo 4, síndrome renocardiaco crónico, y tipo 5, SCR secundario. Algunos ejemplos de este último son la diabetes *mellitus* y la sepsis, las cuales producen simultáneamente disfunción cardíaca y renal. Como una demostración de la interacción significativa entre el corazón y los riñones, la disfunción o lesión de un órgano a menudo contribuye a la disfunción o lesión del otro¹¹.

Fisiopatología del SCR

Desde el punto de vista fisiopatológico, el SCR es producto de la conexión de vías complejas, aunque la explicación convencional para su desarrollo en el contexto de un movimiento cardiocéntrico primario se centra en la incapacidad del corazón defectuoso para mantener un gasto cardiaco adecuado, lo que da como resultado una hipoperfusión prerrenal¹¹. En este sentido, el flujo aferente renal inadecuado activa el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso autónomo mediante la regulación hacia el alza del sistema simpático y la secreción de vasopresina-arginina, lo que conlleva a la retención de líquidos y el subsecuente aumento de la precarga definido como el factor que tiene mayor impacto en el empeoramiento de la función renal y de la bomba cardiaca¹². En este contexto, la presión venosa central elevada genera hipertensión venosa renal e insuficiencia del flujo sanguíneo intrarrenal y aumento de la resistencia renal, lo cual afecta ostensiblemente la tasa de filtración glomerular¹²⁻¹⁴.

Existen otros mecanismos responsables del desarrollo del SCR, por ejemplo, la activación del eje neurohumoral aumenta la reabsorción de sodio y agua a nivel tubular proximal, lo que mantiene los volúmenes plasmáticos efectivos y eventualmente resulta en oliguria y empeora la congestión¹¹.

Existen dos mecanismos cardiovasculares que tienen efecto directo en el desarrollo y desenlace del SCR y que por tanto afectan la hemodinamia renal: la disfunción del ventrículo derecho (que genera una disminución de la precarga de la aurícula izquierda y por consiguiente del ventrículo izquierdo, con la subsecuente caída en el gasto cardiaco) y la asincronía interventricular (que afecta el ciclo cardiaco y la interacción biventricular). En la literatura se describe que hay fenómenos de interdependencia biventricular (lo que sucede en un ventrículo afecta por consiguiente al otro), pero además se plantea el modelo tricompartmental, que comprende al corazón, el pericardio y el septum interventricular. De esta forma el correcto funcionamiento cardiaco dependerá de la integridad del septum interventricular, los cambios intrapericardíacos y la presión transmural del corazón. La alteración en estos me-

canismos afecta en gran medida el volumen sistólico, el gasto cardiaco y la hemodinamia renal¹⁵.

Dentro de las vías no hemodinámicas que agravan la lesión cardiaca o renal, para la activación del sistema nervioso simpático son fundamentales la inflamación crónica, el desequilibrio en la proporción de especies reactivas de oxígeno y/o producción de óxido nítrico y la activación persistente del eje RAAS¹⁶. En modelos experimentales se ha encontrado una elevación en los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) que tiene efectos cardiodepresivos directos, los cuales se traducen en una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). De otro lado, la denominada cardiomiopatía urémica se caracteriza por el desarrollo de remodelamiento miocárdico, con una carga significativa de hipertrofia del ventrículo izquierdo, en la cual se ha demostrado que el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23) tiene un efecto causal independiente¹⁷.

Debido a que la hipertrofia del ventrículo izquierdo se asocia a una reducción en la densidad capilar en el endocardio central, es posible que la isquemia microvascular desempeñe un papel en la progresión de la cardiopatía urémica. Por su parte, la congestión venosa periférica causa un estiramiento endotelial, lo que genera la conversión del endotelio vascular de un fenotipo proinflamatorio a uno inactivo y destaca la importancia de la descongestión en la historia natural del SCR, más allá de sus efectos hemodinámicos¹¹.

Finalmente, hay datos que surgen que las células dendríticas juegan un papel en la activación de las respuestas inmunes adaptativas en el contexto del SCR. Los datos reportados pueden representar una herramienta útil en futuros estudios que permitan entender mejor los diferentes mecanismos que subyacen a la presentación fisiopatológica del síndrome y, de esta manera, desarrollar alternativas para reducir el curso del SCR crónico¹⁸.

Impacto de la sobrecarga hídrica

La sobrecarga hídrica se ha descrito como un factor de mortalidad en pacientes críticamente en-

fermos¹⁹⁻²⁴, pero también tiene un importante impacto en las readmisiones de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que se ha estimado que cerca del 90 % de los que ingresan por urgencias presentan signos y síntomas relacionados con esta sobrecarga y, una vez se reciben el alta, se calcula que el 25 % reingresa en los primeros 30 días y el 50 % en los primeros 60 días por sintomatología relacionada²⁵.

Diversos estudios han reportado que la sobrecarga de volumen tiene relación directa con menor probabilidad de recuperación de la función renal, con mayor probabilidad de necesidad de inicio de terapia de soporte renal y con el desarrollo de eventos adversos en casi todos los órganos y sistemas. El estudio de Shen *et al.*²⁰, publicado en 2017 y derivado del análisis de una base datos de monitoreo multiparamétrico inteligente en UCI, incluyó 2.068 pacientes y encontró que entre más negativo era el balance acumulado de líquidos y menor era la ingesta de estos, mejores eran los resultados en términos de mortalidad con significancia estadística, lo cual va en concordancia con la literatura.

Manejo de la sobrecarga

Con el fin de mitigar la sobrecarga de volumen, los diuréticos han sido considerados como la piedra angular del tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardíaca; en las guías europeas para tratar esta condición su uso es una recomendación en el manejo de esta sobrecarga²⁶. No obstante, se ha encontrado que tales medicamentos presentan ciertas desventajas en su uso rutinario, ya que los cambios de volumen intravascular que producen son impredecibles; asimismo, se ha reconocido ampliamente que los diuréticos de asa en el entorno de IRA se relacionan con un empeoramiento de la función renal relacionada con hipovolemia, lo cual desemboca en un aumento exponencial de la activación neurohormonal con las implicaciones que esta conlleva dentro del ciclo¹¹.

El uso de diuréticos en dosis altas también se relaciona con desequilibrio hidroelectrolítico y de ácido base, y con una eficiencia reducida debido a que cerca del 40 % de los pacientes pueden tener

resistencia diurética, definida como el fracaso para lograr la reducción de los edemas a pesar de una dosis completa de diurético del asa (fundamentalmente 240 mg de furosemida o dosis tope de sus equivalentes), una fracción excretada de sodio (FeNa) <100 mmol/24 horas o una cantidad de sodio excretado como porcentaje de filtrado <0.2 %¹¹.

Dentro de las múltiples causas de la resistencia diurética se incluyen mala adherencia a la terapia con medicamentos, restricción de la dieta, problemas farmacocinéticos y aumentos compensatorios de la reabsorción de sodio en sitios de la nefrona que no están bloqueados por el diurético¹¹. Felker *et al.*²⁷ reportan que los pacientes que ya vienen consumiendo de manera crónica diuréticos de asa requieren dosis 2,5 veces más altas para el manejo de su condición aguda.

De igual forma, existe una serie de eventos fisiopatológicos directos e indirectos que explican esta resistencia diurética y en relación a este riesgo se han desarrollado algoritmos para mitigarla^{28,29}; sin embargo, el porcentaje elevado de pacientes que no responden a esta terapia ha suscitado la necesidad de desarrollar otras herramientas terapéuticas como la UF.

Según las guías de manejo de falla cardíaca, la UF puede ser considerada para pacientes con congestión refractaria que no respondan a tratamientos diuréticos (IIB: *recomendación débil, evidencia moderada calidad*) y se debe considerar la terapia de reemplazo renal para pacientes con sobrecarga de volumen refractaria e insuficiencia renal aguda (IIA: *recomendación débil, evidencia de alta calidad*)²⁶.

Considerando la necesidad insatisfecha para el manejo de la sobrecarga, en una revisión sobre terapias de UF extracorpórea, Constanzo *et al.*³⁰ incluyen los estudios que han utilizado la terapia de acuaféresis para mejoría de la sobrecarga de volumen y afirman que, en contraste con los diuréticos, la UF puede estar asociada con una descongestión más efectiva y con menos eventos cardiovasculares; no obstante, los aspectos esenciales de la UF siguen estando mal definidos y es claro que se requiere el ajuste de las tasas de UF a los signos vitales

(tensión arterial sistólica) y la función renal de los pacientes³⁰.

Ultrafiltración y acuaféresis

El principio que rige la terapia de acuaféresis es el transporte por convección, el cual explica que la UF ocurre en respuesta a un gradiente de presión transmembrana y depende de manera directa de factores como el coeficiente de permeabilidad, la presión transmembrana, la presión hidrostática de la sangre, el ultrafiltrado y la presión oncótica³¹. El principio convectivo rige la ultrafiltración lenta continua (SCUF, por su sigla en inglés) que comparte características técnicas con la acuaféresis; la diferencia radica principalmente en los flujos de bomba y en la posibilidad de iniciar la terapia de acuaféresis con un acceso venoso periférico, lo cual plantea que puede utilizarse en escenarios fuera de la UCI. La SCUF tiene algunos estudios en sobrecarga de volumen de pacientes con ICC con resultados desalentadores³².

La acuaféresis consiste en una terapia de UF diseñada para eliminar sobrecarga de líquidos con la cual se restablece el equilibrio y se logra la euvolemia de una manera segura, efectiva y predecible. En un enfoque simplificado de UF denominado Sistema Aquadex Flexflow[®] por su fabricante, esta terapia cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration y se caracteriza por ser una terapia que funciona con una máquina pequeña y portátil: consta de una consola que tiene características amigables para su programación y, aunque requiere personal entrenado, es relativamente fácil de usar con una programación tentativa menor a 10 minutos. En la consola de programación se puede especificar y ajustar la cantidad y la velocidad del UF con flujos de bomba (Qb) de 40 cc/min e incrementos graduales de 5 mL/min, lo cual genera una reducción gradual de la sobrecarga sin impacto clínico significativo a nivel hemodinámico ni en el equilibrio de electrolitos.

La terapia de acuaféresis presenta una ventaja importante que consiste en que puede ser conectada a un acceso venoso periférico canalizando como vía preferida la vena basílica, seguida de la vena

yugular externa o la vena antecubital; sin embargo, esto genera la duda razonable de la necesidad de ingreso a UCI y si eventualmente tendría alguna injerencia sobre posibles desenlaces en relación con complicaciones derivadas del tratamiento en esta unidad. La acuaféresis también puede ser utilizada por vía central en los accesos habituales³³.

Este sistema fue diseñado para mejorar la sintomatología y los resultados clínicos de los pacientes y puede ser implementada de forma temporal (hasta 8 horas) o prolongada (>8 horas) según el grado de sobrecarga y las indicaciones clínicas, teniendo en cuenta que la vida media del filtro es de 24 horas³³.

Según las características del fabricante, el volumen del circuito extracorpóreo es de 22 mL, el rango de ultrafiltrado oscila entre 0 y 500 mL/h, (incrementos de 10 en 10 mL/hora), con un volumen cebado de 50 mL y una reducida superficie de contacto entre la sangre y el sistema, lo cual asegura una pérdida de sangre mínima si el circuito se coagula y reduce las dosis requeridas de heparina. La dosis estándar de heparina no fraccionada es de 10-20 U/kg con monitoreo guiado por tiempo de coagulación activada para objetivos de 180-220 segundos³³.

Durante esta terapia, la máquina extrae la sangre del paciente y se dirige al sistema pasando por una bomba y un sensor de volumen, para llegar posteriormente al hemofiltro, que consta de una membrana semipermeable que permite la extracción del volumen plasmático gracias al gradiente de presión hidrostático; esto genera la eliminación del fluido isotónico y que posteriormente la sangre ultrafiltrada retorne al paciente^{30,33}.

Esta máquina también cuenta con un sensor de hematocrito, el cual es opcional, que sirve para monitorear y ajustar la UF. Los sensores de hematocrito en línea permiten la estimación continua de los cambios en el volumen sanguíneo durante la UF y pueden programarse para detener la extracción de líquido si el hematocrito supera un umbral establecido por el médico (por ejemplo, 5 % a 7 %) y reanudar la terapia cuando el valor del hematocrito cae por debajo del límite preespecificado, lo que indica

un llenado adecuado del volumen intravascular desde el espacio intersticial.

Sin embargo, debido a que numerosos factores como los cambios de posición del paciente pueden alterar los valores de hematocrito, se deben evaluar las variables físicas, de laboratorio y hemodinámicas de manera concomitante para determinar las tasas de UF apropiadas y la cantidad de líquido que se debe eliminar³⁰.

Objetivos de eliminación de fluidos y monitoreo de la terapia de UF

Como recomendación general, es importante que una vez que se haya elegido una tasa de UF inicial, se realice un monitoreo clínico y, si es posible, paraclínico y se hagan los ajustes pertinentes en relación con disminuir la velocidad del UF o detener la terapia, esto dado que el llenado capilar del intersticio disminuye a medida que se elimina el líquido y se podrían tener resultados desfavorables en la hemodinamia del paciente³⁴. Aunque la tasa y la duración óptimas de la UF deben ser individualizadas, las tasas de UF >250 mL/h no se recomiendan en pacientes críticamente enfermos³³.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca predominantemente derecha o con insuficiencia cardiaca con FEVI preservada (>50 %) son más susceptibles al agotamiento del volumen intravascular y solo pueden tolerar bajas tasas de UF (50-100 mL/h)²⁶. Además, la experiencia clínica enseña que la eliminación de fluidos con métodos de diálisis extracorpórea se tolera mejor cuando se realiza con bajas tasas de UF y durante períodos prolongados³³.

Indicaciones de la acuaféresis

Las indicaciones actuales para el uso de la terapia de acuaféresis son sobrecargas de volumen (definidas como la presencia de más de 2 edemas periféricos, ascitis, edema pulmonar, distensión venosa yugular >7 cm o aumento de más de 5 kg), sobrecargas que cumplen criterios de refractariedad a la terapia estándar (definida por los criterios de resistencia diurética) y pacientes con SCR y en los que no se haya documentado insuficiencia renal crónica.

La terapia de acuaféresis debe evitarse en condiciones especiales como la necesidad de terapia de reemplazo renal por otras causas adicionales a sobrecarga, inestabilidad hemodinámica o hemoconcentración (Hematocrito >53 %) ^{30,33}.

Vale la pena mencionar que es necesario realizar un monitoreo de la UF que incluye la valoración clínica y paraclínica de la respuesta a la terapia. Teniendo en cuenta la baja sensibilidad y especificidad del examen físico en contraste con otras técnicas como la ecografía o la bioimpedancia, se deben implementar métodos de valoración conjuntos, sin dejar de reconocer que todas las herramientas mencionadas cuentan con limitaciones evidenciadas y que se salen del alcance de esta revisión ^{19,30}.

Evidencia clínica de la acuaféresis

Aunque se tiene registro de estudios piloto previos y series de caso, fue hasta 2005 que se publicaron los primeros artículos que utilizaron el sistema Aquadex 100®; el último estudio se publicó en 2016:

El estudio de Constanzo *et al.*³⁴, publicado en 2005, incluyó 20 pacientes y su resultado fue a favor de la UF (después de recibir dosis de diuréticos) en relación con las readmisiones hospitalarias por síntomas de ICC. Ese mismo año, Bart *et al.*³⁵ publicaron el RAPID-HF, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y multicéntrico realizado en 6 hospitales de EE. UU. con un total de 40 pacientes diagnosticados con ICC (definido como la presencia de más de 2 edemas y 1 síntoma congestivo); en dicha investigación, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 20 sujetos: en el primero los participantes se asignaron al tratamiento usual, recibiendo una dosis media de furosemida de 160 mg con un resultado de volumen removido de 2.838 mL, y en el segundo se asignaron a la terapia de UF y se sometieron a una única sesión de 8 horas, recibiendo una dosis media de furosemida de 80 mg con un resultado secundario de volumen removido total de 4.650 mL. El resultado primario fue la pérdida peso a las 24-48 horas. En los resultados se encontró un volumen removido más marcado en los pacientes que recibieron UF, pero en términos del resultado primario la pérdida de peso después

de 24 horas fue de 2,5 kg en los tratados con UF y de 1,86 kg en los grupos de terapia farmacológica, sin alcanzar una significancia estadística ($p=0,240$).

En 2007, Constanzo *et al.*³⁶ publicaron un ECA realizado en 200 pacientes que comparaba la seguridad y la eficacia de la UF versus diuréticos de asa utilizando el sistema Aquadex 100® y donde la velocidad media de eliminación fue de 241 mL/h durante 12 horas. Los pacientes recibieron diuréticos por vía intravenosa durante 24 horas, el doble de la dosis oral diaria que recibían antes de la hospitalización. El resultado primario fue la pérdida de peso y la mejoría en la escala de evaluación de la disnea a las 48 horas. Los resultados secundarios fueron pérdida neta de líquido a las 48 horas, disminución de la capacidad funcional (evaluada por caminata de 6 minutos, escala de New York Heart Association funcional class y escala de Minnesota Living with Heart Failure a los 30 y 90 días) y rehospitalizaciones por ICC a 90 días. También se encontró que los pacientes sometidos a terapia de UF tenían, por un lado, menos reingresos a hospitalización producto de sobrecarga de volumen y, por el otro, mejoría en el peso, pero sin cambios significativos en la escala de disnea y con deterioro en la función renal.

Hacia el 2012, Bart *et al.*³⁷ publicaron un estudio que de nuevo buscó evaluar las diferencias entre la terapia de UF y diuréticos en relación con el nivel de creatinina y el peso corporal a las 96 horas; para esto se realizó un seguimiento durante 60 días. Este fue un ECA multicéntrico que incluyó 22 hospitales de EE. UU y Canadá, con un número de pacientes inscritos inicialmente de 15.871, es decir, hasta ese momento era el estudio más grande en relación con terapia de acuaféresis en el escenario clínico del manejo de la sobrecarga hídrica en pacientes con ICC. No obstante, solo se alcanzó el reclutamiento del 1,18 % de la muestra (188 pacientes) debido a la detención por futilidad y efectos adversos. Los pacientes tenían SCR, definido como ICC con 2 o más signos de congestión y una injuria renal aguda categorizada como KDIGO I. Es necesario mencionar que el 77 % de los participantes habían sido hospitalizados por ICC durante el año anterior y que en las características base los pacientes del grupo de UF tenían menor FEVI y un nivel más alto de

propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) que el grupo de terapia farmacológica con diuréticos de asa.

Los pacientes tratados con UF se programaron a una tasa fija de 200 mL/min/1.73 m² con una duración media de 40 horas, lo cual podría ser desfavorable para quienes tenían mayor dependencia de la precarga para mantener la estabilidad hemodinámica. La terapia farmacológica fue escalonada para obtener una diuresis objetivo de 3 a 5 L/día, con una dosis media de furosemida de 120 mg/día y una duración media de 92 horas³⁷.

Los resultados de Bart *et al.*³⁷ evidenciaron un aumento significativo en los niveles de creatinina con la terapia de UF en los primeros 7 días, pero no hubo diferencia significativa en la pérdida de peso a 96 horas. A la luz de los hallazgos, solo el 10 % de los pacientes tuvieron mejoría adecuada de los signos de sobrecarga de líquidos a las 96 horas y el 43 % de los pacientes fallecieron o fueron readmitidos por ICC dentro de los 60 días de estudio; en este mismo periodo hubo mayor mortalidad en los pacientes que se sometieron a la terapia de UF (17 %) que en los tratados con diuréticos (14 %) ($p=0,4651$).

Dentro de los eventos adversos de dicho estudio³⁷, se describe que el 72 % de los pacientes del grupo de UF presentaron problemas con el catéter, falla renal aguda funcional o hemorragia gastrointestinal ($p=0,033$). No obstante, el análisis de estos resultados obliga a considerar que el 39 % de los pacientes recibieron diuréticos de forma concomitante, lo cual afecta la adjudicación de los eventos a una u otra terapia. Las conclusiones de la investigación indican que en la terapia de UF había más costos y peor función renal, además no se registraron cambios significativos en términos de mejoría de la congestión.

En el año 2013, Wen *et al.*³⁸ publican una revisión sistemática que incluyó 5 ECA, con un total de 477 pacientes, y encuentran en el resultado primario una mayor pérdida de peso a las 48 horas y una mayor remoción neta de volumen en pacientes con terapia de UF, aunque el primer resultado presentara un índice de heterogeneidad (I^2) del 51 %. En

esta revisión los eventos adversos no mostraron diferencia estadística significativa.

Un año después, Barkoudah *et al.*³⁹ publicaron un metaanálisis que incluyó 9 ECA, con un total de 613 pacientes, y encontraron una ventaja a favor de la UF en el resultado de la media de pérdida de peso, con un $I^2=66.8\%$ y sin diferencias en resultados de cambios en creatinina y mortalidad por todas las causas. La importante heterogeneidad de este metaanálisis obedece a que dentro de los estudios evaluados hubo diferencias en el tipo de terapias; asimismo, se incluyó hemodiafiltración veno-venosa continua, hemodiafiltración intermitente y acuaféresis, y se emplearon diferentes máquinas, lo cual dificulta la correcta interpretación de los resultados.

Por último, en 2016, Constanzo *et al.*⁴⁰ publicaron un ECA multicéntrico realizado en EE. UU., con un número inicial de 810 pacientes con diagnóstico de ICC. El estudio fue suspendido de forma unilateral y prematura por el patrocinador, lo cual fue justificado por un reclutamiento lento cuando apenas se había alcanzado el 27,5 % de la muestra inicial. No obstante, se realizó la aleatorización de 224 pacientes en dos grupos, uno de 110 pacientes a los que se asignó sesión de UF ajustable a la función renal y a la tensión arterial sistólica, y otro de 114 pacientes a los que se les asignó terapia farmacológica. El resultado primario fue desarrollo de síntomas de ICC dentro de los 90 días y eventos cardiovasculares.

La tasa media de UF en este estudio fue de 138 mL/h y se administró durante un período más prolongado (70 horas). Dentro de los resultados secundarios se encontró una tendencia hacia un tiempo más prolongado hasta la presentación del primer evento de falla cardíaca dentro de los 90 días y menos eventos cardiovasculares en el grupo de UF, lo cual se atribuyó a que la UF restauró la respuesta del paciente al agente diurético como mecanismo clave para retrasar la recurrencia de eventos por ICC⁴⁰.

No obstante, no es alentador que en el resultado primario no se presentara significancia estadística por la limitación del análisis estadístico incompleto de los datos dado el tamaño de muestra, el cual fue

insuficiente para alcanzar una potencia del 90 % con la prueba de *Log-Rank*.

De otro lado, se presentaron eventos adversos en el 31 % de los pacientes de UF, reconociéndose como graves el 14 %, los cuales incluyen desórdenes cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, arresto cardíaco y, paradójicamente, mayor falla cardíaca y choque cardiogénico, además de las complicaciones derivadas del procedimiento. El análisis de la mortalidad derivada de una u otra terapia no tubo diferencia estadística y de todos los casos de muerte se encontró que el 70 % fueron por causas cardiovasculares.

En la literatura se encuentran otros dos estudios realizados en Italia: el ULTRADISCO⁴¹, que incluyó 30 pacientes que recibieron terapia de UF con la máquina PRISMA® y en el cual se evaluaron variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas a 36 horas, y se encontró que la UF se asoció con mayor reducción del peso corporal, mejoría en los signos y síntomas de ICC, disminución de los niveles aldosterona y NT-proBNP y resistencia vascular sistémica, lo cual se traduce en mejoría de las medidas objetivas del rendimiento cardíaco; y el CUORE⁴², realizado en 56 pacientes con la máquina Dedyca Device® y que reportó en su resultado primario que los pacientes en terapia de UF tuvieron menos rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el seguimiento a 1 año.

En materia de costos, que es un tema que preocupa en la actualidad, existe una evidencia limitada: Bart *et al.*³⁷ concluyeron que la terapia de UF era más costosa, y Constanzo *et al.*⁴³ publicaron un estudio de análisis de costos de UF versus terapia diurética para pacientes con insuficiencia cardíaca desde la perspectiva hospitalaria en el cual reportaron un ahorro en costos por reducción de readmisiones de 3.975 dólares a 90 días en los pacientes que recibieron terapia con UF.

Discusión

Se ha planteado que existe una relación directa entre la sobrecarga de volumen y mortalidad, de ahí

la necesidad de utilizar estrategias terapéuticas que disminuyan esta sobrecarga y mejoren los resultados clínicos de los pacientes al disminuir el peso corporal (en términos de sobrecarga), la tasa de rehospitalizaciones y el número de eventos cardiovasculares.

Tomando en cuenta el principio de resistencia diurética, la terapia de acuaféresis se ha presentado como una herramienta que permite la extracción de líquido y mejora los desenlaces clínicos, pero que requiere ser individualizada debido al riesgo de inestabilidad y complicaciones asociadas al procedimiento. Desde el año 2004 se han publicado estudios que comparan esta terapia con el manejo farmacológico convencional con el fin de evaluar eficacia y seguridad. Sin embargo, en los estudios iniciales hay limitaciones derivadas, principalmente, de las muestras pequeñas y el bajo seguimiento, mientras que en los grandes estudios publicados posteriormente las limitaciones se deben a la suspensión prematura, ya sea por futilidad, eventos adversos o reclutamiento lento, lo cual dificulta en gran medida establecer conclusiones contundentes.

En este sentido, hasta el momento no hay evidencia contundente que respalde el uso de la terapia de acuaféresis de forma sistemática en los pacientes con sobrecarga de volumen. Una posible explicación podría ser que no es claro hasta qué punto la sobrecarga clínicamente establecida en los pacientes corresponde a agua extravascular, lo que se traduce en un desconocimiento de sí, a pesar de los edemas, el volumen intravascular efectivo se encuentra contraído y explicaría en gran medida el fracaso de la terapia.

Dado el panorama, es claro que hay un desafío clínico en la creación de herramientas diagnósticas que permitan la medición objetiva del estado de volumen, al igual que brechas en el conocimiento respecto al costo-efectividad de la terapia, a la relación real de los eventos adversos graves que se le atribuyen y a los candidatos que se beneficiarían con la intervención. Por lo anterior, los autores consideran que se requieren más estudios de alta calidad para llegar a conclusiones sólidas.

Conclusiones

Existe una relación directamente proporcional entre la sobrecarga de volumen y la mortalidad, siendo los diuréticos la piedra angular del tratamiento para mitigarla. Sin embargo, hay un porcentaje no despreciable de pacientes que presentan resistencia diurética de etiología multifactorial. Tal resistencia convierte a la UF en una herramienta terapéutica atractiva, sin embargo esta requiere ser ajustada e individualizada con el fin de mejorar el impacto clínico en los pacientes con sobrecarga refractaria.

La evidencia clínica arroja resultados prometedores en relación con la tendencia a disminuir el peso corporal en términos de sobrecarga para disminuir la tasa de rehospitalizaciones y la aparición de eventos cardiovasculares, con una subsecuente disminución en los costos totales de la atención. Sin embargo, tanto los estudios iniciales como las grandes investigaciones publicadas posteriormente tienen limitaciones en el análisis de resultados derivadas de la suspensión prematura, bien sea por futilidad, eventos adversos o reclutamiento lento, lo cual dificulta en gran medida establecer conclusiones contundentes sobre el beneficio de la terapia de acuaféresis como superior al tratamiento farmacológico con diuréticos de asa. El análisis estadístico incompleto de los datos por un tamaño de muestra insuficiente para alcanzar una potencia del 90 % con la prueba de *Log-Rank* permite evaluar tendencias pero no establecer conclusiones sólidas.

Desde el punto de vista fisiopatológico, si el problema es la sobrecarga, surge la pregunta de por qué la terapia de acuaféresis, a pesar de disminuir el peso por la extracción de agua, no tiene impacto clínico relevante en los resultados. Un análisis razonable podría ser que no es claro hasta qué punto la sobrecarga clínicamente establecida en los pacientes corresponde a agua extravascular, traduciéndose en un desconocimiento de sí, a pesar de los edemas, el volumen intravascular efectivo se encuentra contraído; esto explicaría en gran medida el fracaso de la terapia. De este modo, se reconoce que hay un desafío clínico en la creación de herramientas diagnósticas que permitan la medición objetiva del estado de volumen.

Por otro lado, hay brechas en el conocimiento de la costo-efectividad de la terapia de acuaféresis, la relación real de los eventos adversos graves atribuibles a ella y los candidatos que se beneficiarían de la intervención. En este sentido, se requieren más estudios de alta calidad para llegar a conclusiones sólidas, pues hasta el momento no hay evidencia contundente que respalde el uso sistemático y rutinario de esta terapia en la UCI. En la actualidad hay un estudio que se encuentra a la espera de resultados sobre el tema de la acuaféresis⁴⁴ y dos estudios en reclutamiento^{46,47}, los cuales con seguridad harán importantes aportes al análisis crítico de la evidencia de esta herramienta terapéutica.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Lo autores declaran que para este artículo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

Diana Ávila: Concepción y diseño del artículo, búsqueda de la literatura, lectura de los artículos, análisis y procesamiento de la información, redacción y envío del manuscrito.

Andrés Bernal: Concepción y diseño del artículo, lectura de los artículos, análisis y procesamiento de la información, asesoría científica y metodológica del diseño del artículo y de terminología científica

José Fernando Gómez. Concepción y diseño del artículo, lectura de los artículos, análisis y procesamiento de la información, asesoría científica y metodológica, correcciones de redacción.

Referencias

1. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000339789>
2. Alobaidi R, Basu RK, Goldstaein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.002>.
3. Martensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):649-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.003>.
4. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):816-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4755-7>.
5. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, 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;149(2):209-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005>.
6. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs.* 2008;31(1):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/039139880803100101>.
7. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome. *Heart Failure Clin.* 2014;10(2):251-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.12.003>.
8. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):382-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004>.
9. Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1): 31-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.003>.
10. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31(6):703-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>.
11. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(16):e840-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>.
12. 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(7):589-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>.
13. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol.* 1931;72(1):49-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1931.sp002761>.
14. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.05.010>.
15. Dantzker DR. *Cuidados Intensivos cardiopulmonares.* 3ra ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2000.
16. Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:99-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000349969>.
17. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI46122>.
18. Virzi GM, Zhang J, Nalesso F, Ronco C, McCullough PA. The role of dendritic and endothelial cells in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med.* 2018;8(2):92-104 Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000485937>.
19. Claire-Del Granado, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology.* 2016;17(1):109. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>.

20. Shen Y, Huang X, Zhang W. Association between fluid intake and mortality in critically ill patients with negative fluid balance: a retrospective cohort study. *Critical Care*. 2017;21(1):104. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1692-3>.
21. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19:251. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0970-1>.
22. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, Borer A, Fucs L, Galante O, et al. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after discharge. *Am J Emerg Med*. 2016;34(11):2122-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.07.058>.
23. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>.
24. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1085-4>.
25. Hernández AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010; 303(17):1716-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.533>.
26. 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(27):2129-2200. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
27. 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(9):797-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>.
28. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(3):184-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.215>.
29. Voors AA, Davinson BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome-an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11): 1230-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.170>.
30. Constanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2428-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.528>.
31. Macedo E, Mehta RL. Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;645-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.427>.
32. Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, Taylor DO, Starling RC, Demirjian S, et al. Cardiorenal Outcomes After Slow Continuous Ultrafiltration Therapy in Refractory Patients with Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(19):1906-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.957>.
33. Aquadex FlexFlow® System. Baxter; [citado 2019 nov 21]. Disponible en: <https://www.chfsolutions.com/aquadex-flexflow-system>.
34. Constanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early Ultrafiltration in Patients with Decompensated Heart Failure and Diuretic Resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2047-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.099>.
35. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, 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;46(11):2043-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.098>.
36. 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(6):675-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.073>.
37. 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(24):2296-304. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210357>.

38. Wen H, Zhang Y, Zhu J, Lan Y, Yang H. Ultrafiltration versus Intravenous Diuretic Therapy to Treat Acute Heart Failure: A Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013; 15(5):365-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40256-013-0034-3>.
39. Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R4, Hulten E5, Suemoto C, et al. Meta-analysis of Ultrafiltration versus Diuretics Treatment Option for Overload Volume Reduction in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):417-25. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/abc.20140212>.
40. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):95-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.08.005>.
41. 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(3):337-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq207>.
42. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, Rinaldi ER, Donghi V, Milazzo V, et al. Continuous ultrafiltration or congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail*. 2014;20(1):9-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.11.004>.
43. Constanzo MR, Fonarow GC, Rizzo JA. Ultrafiltration versus diuretics for the treatment of fluid overload in patients with heart failure: a hospital cost analysis. *J Med Econ*. 2019;22(6):577-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1584109>.
44. U.S. National Library of Medicine (NIH). CVP-guided Aquapheresis for the Treatment of Acute Congestion in Heart Failure (Aquadex). NIH; 2014.
45. U.S. National Library of Medicine (NIH). Ultrafiltration Versus Medical Therapies In the Management of the Cardio Renal Syndrome (UF-CARE). NIH; 2018. <https://clinicaltrials.gov>
46. U.S. National Library of Medicine (NIH). PURE-HF: Peripheral Ultrafiltration for the Relief from Congestion in Heart Failure. NIH; 2019. <https://clinicaltrials.gov>