

# Diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. Eliminación peritoneal, renal y total de sodio y su relación con la mortalidad

Daniel González Sánchez

Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):113-126

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

**Introducción.** En la patogenia de la insuficiencia cardiaca tiene un papel principal la retención renal de sodio y agua que causan la congestión clínica. La diálisis peritoneal es una terapia de sustitución renal indicada en pacientes con enfermedad renal terminal, que produce depuración de agua y solutos. Hay cada vez más experiencia respecto al efecto beneficioso de la diálisis peritoneal en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria.

**Hipótesis.** La diálisis peritoneal produce un equilibrio negativo de sodio que, sumado a la natriuresis, mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria.

**Materiales y métodos.** Pacientes de la unidad cardiorenal del Hospital Clínico Universitario de Valencia con insuficiencia cardiaca refractaria y tratados con diálisis peritoneal. Se analiza y compara la eliminación peritoneal, renal y total de sodio con otras variables y su evolución temporal y se estudia su influencia en la mortalidad.

**Resultados.** La diálisis peritoneal produce una eliminación de sodio acorde con lo esperado para ser un ultrafiltrado del plasma y sin diferencias significativas en cantidad respecto a la natriuresis. No hay diferencias respecto a si el líquido de diálisis tiene icodextrina o no, sexo, edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, clase de la New York Heart Association o NYHA, fibrilación auricular, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (DSPAT) o valvulopatía. Se encuentra relación entre la ultrafiltración, la diuresis y el sodio plasmático con la eliminación total de sodio. No hay diferencias temporales en los 3 primeros años de tratamiento en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio. El índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad y el antígeno carbohidrato 125 o CA-125 por encima de la mediana son factores de riesgo de mortalidad, mientras que la eliminación total de sodio por encima de la mediana, la FEVI y el DSPAT son factores protectores de la mortalidad.

**Conclusiones.** La diálisis peritoneal permite la eliminación de sodio en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria. La eliminación de sodio elevada está relacionada con una disminución de la mortalidad. La eliminación peritoneal y renal de sodio se mantiene estable en el tiempo de duración del estudio.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardiaca. Insuficiencia cardiaca refractaria. Congestión. Diálisis peritoneal. Síndrome cardiorenal. Eliminación de sodio renal. Eliminación de sodio peritoneal. Icodextrina

---

### Correspondencia: Daniel González Sánchez

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Av. de Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

gonzalezsanchezdani@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

### **Peritoneal dialysis in the treatment of refractory heart failure. Peritoneal, renal, and total sodium extraction and its relationship with mortality**

**Introduction.** Renal retention of sodium and water plays a major role in the pathogenesis of heart failure, causing clinical congestion. Peritoneal dialysis is a renal replacement therapy indicated in patients with end-stage kidney disease, which produces water and solute clearance. Experience is growing regarding the beneficial effect of peritoneal dialysis in patients with refractory heart failure.

**Hypothesis.** Peritoneal dialysis produces a negative sodium balance which, together with natriuresis, improves the prognosis of patients with refractory heart failure.

**Materials and methods.** Patients from the cardiorenal unit of the Hospital Clínico Universitario de Valencia with refractory heart failure and treated with peritoneal dialysis. Peritoneal, renal, and total sodium elimination was analyzed and compared with other variables, its temporal evolution and its influence on mortality was studied.

**Results.** Peritoneal dialysis produces sodium elimination in accordance with what is expected for plasma ultrafiltration and without significant differences in quantity with natriuresis. There are no differences in sodium elimination based on whether the dialysis fluid has icodextrin or not, sex, age, diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, NYHA class, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction (LVEF), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) or valvulopathy. Relationship is found between ultrafiltration, diuresis, and plasma sodium with total sodium elimination. There are no temporal differences in the first three years of treatment in peritoneal, renal, and total sodium elimination. Charlson comorbidity index corrected for age and CA125 above median are found to be risk factors for mortality, while total sodium clearance above median, LVEF and TAPSE are protective factors for mortality.

**Conclusions.** Peritoneal dialysis allows sodium removal in patients with refractory heart failure. Elevated sodium removal is associated with decreased mortality. Peritoneal and renal sodium elimination remained stable throughout the duration of the study.

**Keywords:** Heart failure. Refractory heart failure. Congestion. Peritoneal dialysis. Cardiorenal syndrome. Renal extraction of sodium. Peritoneal extraction of sodium. Icodextrin.

## INTRODUCCIÓN

### Insuficiencia cardiaca

Según la American College of Cardiology Foundation (ACCF) y la American Heart Association (AHA), la insuficiencia cardiaca (IC) se define como un síndrome clínico complejo, resultado de la alteración estructural o funcional del llenado ventricular o de la expulsión de sangre, que ocasiona síntomas clínicos cardinales de disnea, fatiga y signos como edema y estertores<sup>1</sup>.

A nivel global se trata de un problema de salud pública tremendamente frecuente y costoso<sup>2</sup> y la progresión de la enfermedad se asocia a un aumento de ingresos hospitalarios. Se calcula que el 1-2% del gasto anual de los sistemas sanitarios de Europa y EE. UU. van dirigidos a tratar la IC<sup>2</sup>.

En 2007, la Heart Failure Association (HFA) identificó un estadio de IC en que los tratamientos convencionales no eran suficientes para el control sintomático y en que era necesario el uso de terapias avanzadas (trasplante cardiaco o soporte circulatorio mecánico) o paliativas (infusiones inotrópicas, ultrafiltración o diálisis peritoneal para el control del volumen)<sup>3</sup>. Este estadio se definió como insuficiencia cardiaca refractaria (ICr) y está muy relacionado con la resistencia a diuréticos.

En la valoración diagnóstica y pronóstica de la IC es de especial interés el uso de biomarcadores. La elevación de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) permite confirmarlo y tiene valor pronóstico en la IC crónica<sup>1</sup>. Es inespecífico y puede elevarse tanto en IC derecha como izquierda<sup>4</sup>. Hay que tener en cuenta que se elevan de forma fisiológica con la edad y el daño renal, que son más elevadas en mujeres y que en pacientes obesos pueden estar bajas.

Cabe destacar también la importancia de la medición de los niveles del antígeno carbohidrato 125 (CA-125) sintetizado por las células serosas epiteliales en respuesta a la congestión o a estímulos inflamatorios. Desde la perspectiva clínica, el CA-125 ofrece información del grado de congestión extravascular presente en la IC, lo que lo convierte en un marcador ideal para la monitorización evolutiva y como guía del tratamiento depleitivo<sup>5,6</sup>.

### Síndrome cardiorrenal

El síndrome cardiorrenal (SCR) describe el conjunto de condiciones clínicas en las que hay tanto disfunción renal como cardiaca. Esta situación va asociada a mecanismos agudos o crónicos, tanto del corazón como del riñón, que se acompañan de alteraciones hemodinámicas, enfermedad aterosclerótica, activación neurohormonal, activación de moléculas del inflammasoma

y alteraciones bioquímicas, que finalmente llevan a la presencia de cambios estructurales en ambos órganos<sup>7,8</sup>.

La insuficiencia renal es prevalente en pacientes con IC. El bajo gasto cardiaco asociado con una activación neurohormonal deficiente y un flujo renal disminuido perjudican la función renal y su capacidad de excretar agua y sodio. Además, la congestión venosa renal por la IC derecha también dificulta la función y hemodinámica renales, lo que provoca la activación endotelial e inflamación que progresivamente empeorarán la función cardiaca.

La mejor opción farmacológica para la descongestión son los diuréticos. Sin embargo, su uso sigue siendo principalmente empírico, con posibles desventajas y efectos adversos debido a la respuesta variable según la dosis y al posible desarrollo de resistencias. Definimos la resistencia a diuréticos como el fracaso para descongestionar pese a dosis adecuadas. En la práctica clínica, al menos el 50% de los pacientes ingresados con IC no presentan la pérdida de peso necesaria y son dados de alta con congestión residual que provocará nuevas hospitalizaciones y mayor mortalidad.

El algoritmo de tratamiento médico para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) incluye como fármacos de primera línea: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA), betabloqueantes (BB), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT; dapagliflozina o empagliflozina) y diuréticos del asa para la retención de fluidos<sup>9</sup>.

Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) persiste igual o menor del 35%, deberá implantarse un desfibrilador automático implantable (si el QRS es menor de 130 ms) o realizar terapia de resincronización cardiaca con marcapasos (si el QRS es igual o mayor de 130 ms)<sup>9</sup>.

Actualmente hay pocos tratamientos efectivos contra la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc), ya que la mayoría de los empleados contra la IC-FEr no son eficaces, por lo que se opta por tratamiento sintomático o de patologías subyacentes<sup>10</sup>.

La congestión es el factor común en todos los pacientes de SCR y, a su vez, el sodio es el principal determinante en el volumen del líquido extracelular y, en la IC, la retención de sodio por varios mecanismos conlleva a la expansión del líquido extracelular. Por tanto, una modalidad terapéutica capaz de extraer líquido rico en sodio será beneficiosa en estos casos. Pese a que en un inicio la diálisis peritoneal (DP) se planteó como tratamiento para pacientes con enfermedad renal terminal, también ofrece la posibilidad de eliminar el exceso de líquido y sodio de manera continua y personalizada en pacientes con IC.

En la DP se instila líquido de diálisis en la cavidad peritoneal y los solutos difunden desde la sangre en los capilares peritoneales hasta el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable del peritoneo. La presión osmótica creada por el líquido

de diálisis hipertónico (con glucosa al 1,36, al 2,27 o al 3,86%) genera la fuerza de ultrafiltración desde los capilares hasta el líquido de diálisis<sup>11</sup>. A mayor concentración de glucosa, mayor será la presión osmótica y, por tanto, la ultrafiltración.

Hay dos grupos de pacientes que se pueden beneficiar del uso de DP para el tratamiento del SCR: pacientes con enfermedad renal terminal y pacientes con significativa función renal residual. En el primer grupo, la DP se usa tanto para la descongestión como para la eliminación de toxinas urémicas, mientras que, en el segundo, el objetivo principal es la congestión refractaria<sup>12</sup>.

Existen trabajos que demuestran efectos beneficiosos de la DP en pacientes con ICr ya que mejora el estado funcional, reduce el número de ingresos y muertes, es más barata y mejora la calidad de vida<sup>13</sup>. Los programas de ICr deberían considerar ofrecer el tratamiento con DP para pacientes adecuados (resistencia a diuréticos, imposibilidad de trasplante o colocación de marcapasos debido a la edad o comorbilidades)<sup>12</sup> con el objetivo de abaratar costes y mejorar su calidad de vida.

En el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) se inicia en 2008 un programa de tratamiento con diálisis peritoneal para pacientes con ICr (programa cardiorrenal). Son pacientes con un grado de función renal que no precisa diálisis y a los cuales se les pauta este tratamiento con el objetivo de controlar la IC. Entre agosto de 2008 y diciembre de 2021 se ha incluido a 117 pacientes en el programa cardiorrenal del HCUV.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### Hipótesis

La DP produce un equilibrio negativo de sodio que, sumado a la natriuresis de los pacientes, mejora el pronóstico (mayor supervivencia).

### Objetivos

Objetivo principal:

- Calcular la eliminación total de sodio (renal y peritoneal) en pacientes que siguen un programa de DP por SCR y comprobar su relación con la mortalidad.

Objetivos secundarios:

- Medir la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en diferentes puntos temporales (cada 3 meses durante 3 años) y comprobar si hay cambios a lo largo de la evolución.
- Observar si esta eliminación de sodio es distinta según la fórmula del líquido de diálisis empleado (glucosa o icodextrina).
- Analizar la eliminación de sodio según otros parámetros relacionados (edad, sexo, DM, hipertensión arterial, obesidad, clase de la New York Heart Association [NYHA], fibrilación auricular, fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI], desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo [DSPAT], valvulopatía, ultrafiltración, estimación del fil-

trado glomerular según la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] y sodio plasmático).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a aquellos pacientes que iniciaron el programa de DP a partir de marzo de 2014, ya que es el momento en que se empieza a registrar la eliminación peritoneal de sodio, hasta diciembre de 2021. Se excluyó a los que solo tenían una determinación analítica, los que tenían una permanencia en el programa menor de 3 meses y se eliminaron las determinaciones analíticas de prueba de equilibrio peritoneal por no ser representativas de la pauta de diálisis de los pacientes.

Quedó así una muestra de 57 pacientes con un total de 500 determinaciones analíticas.

### Protocolo

Se recogió información demográfica de interés de todos los pacientes, así como resultados de analíticas de sangre, orina y líquido peritoneal realizadas de forma periódica en sus visitas, cada 2 meses salvo incidencias (tabla 1).

Cada paciente fue seguido hasta el final del periodo analizado (diciembre de 2021) o el abandono de tratamiento con DP.

### Análisis estadístico

Todos los cálculos y análisis estadísticos se han realizado con el programa IBM SPSS Statistics 25 (Illinois, Chicago).

Las variables continuas se expresan como media con desviación estándar si tienen distribución normal y mediana con rango intercuartílico si no tienen distribución normal. Las variables categóricas se expresan como proporciones o porcentajes de la muestra.

Se realiza el cálculo de gramos de sodio eliminados por vía peritoneal, renal y total en 24 h. Se han empleado tres tipos de líquidos de diálisis peritoneal, cada uno con una concentración distinta de sodio:

- Balance® (glucosa): 134 mmol/l.
- Physioneal® (glucosa): 132 mmol/l.
- Extraneal® (icodextrina): 133 mmol/l.

A lo largo del estudio, los pacientes han usado diferentes pautas de tratamiento según el volumen infundido y la composición del líquido: icodextrina (un único intercambio de 2.000 ml o junto con glucosa hasta 4.000, 6.000 u 8.000 ml) o glucosa (de uno a cinco intercambios de 2.000 ml). En un paciente se utilizó DP automatizada.

La eliminación peritoneal de sodio en 24 h será el resultante de restar el sodio drenado (volumen drenado en 24 h por la concentración de sodio en mmol/l) menos el sodio infundido (volumen infundido en 24 h por la concentración de sodio en mmol/l).

Para el equilibrio total de sodio sumamos la eliminación peritoneal de sodio y la natriuresis de cada paciente. Expresamos las variables de sodio en 24 h en gramos.

Se mide la eliminación peritoneal de sodio por litro en mmol/l al inicio del programa de diálisis y se estudia su relación con el filtrado glomerular (CKD-EPI), sodio plasmático, edad y ultrafiltración por litro de líquido de diálisis infundido, mediante correlaciones de Spearman.

**Tabla 1. Variables demográficas y analíticas estudiadas**

#### Variables demográficas al inicio del programa

Edad
Sexo
Comorbilidades
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Obesidad
Dislipidemia
Arritmia
Vasculopatía cerebral
Vasculopatía periférica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Hábito tabáquico.
Índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad
Causa de la cardiopatía
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (reducida, preservada o intermedia)
Disfunción del ventrículo derecho (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo)
Presencia de dispositivos intracardiacos: marcapasos, desfibriladores o terapia de resincronización cardiaca
Clase funcional de la insuficiencia cardiaca según clasificación de la NYHA
Tipo de líquido de diálisis peritoneal (glucosa o icodextrina)

#### Variables al final del estudio

Permanencia en el programa (tiempo desde el inicio hasta su abandono)
Causa de salida
Problema de la técnica (peritonitis, problema del catéter, fallo de ultrafiltración o infradiálisis)
Muerte de causa cardiaca
Muerte de causa no cardiaca
Cese de tratamiento
Otros
Número de ingresos totales desde el inicio de la diálisis peritoneal (DP)
Número de ingresos de causa cardiaca desde el inicio de la DP
Días de ingreso por causa cardiaca desde el inicio de la DP

(Continúa)

**Tabla 1. Variables demográficas y analíticas estudiadas (cont.)**

**VARIABLES ANALÍTICAS RECOGIDAS EN LAS VISITAS BIMESTRALES**

Hematología	
Leucocitos: número total y tipos ( $\times 10^9/l$ )	
Hemoglobina (g/dl)	
Hematocrito (%)	
Plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	
Bioquímica	
Glucosa (mg/dl)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Filtrado glomerular estimado según CKD-EPI ( $ml/min/1,73 m^2$ )	
Sodio (mmol/l)	
Potasio (mmol/l)	
Calcio (mg/dl)	
Fósforo (mg/dl)	
PTH (pg/ml)	
Vitamina D (ng/ml)	
Índice de saturación de la transferrina (%)	
Ferritina (ng/ml)	
Colesterol total (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
Proteínas totales (g/dl)	
Albúmina (g/dl)	
Prealbúmina (mg/dl)	
Proteína C-reactiva (mg/l)	
Biomarcadores de congestión cardiaca	
CA-125 (U/ml)	
NT-proBNP (pg/ml)	
Orina de 24 h	
Volumen (ml)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Proteínas (mg/dl)	
Sodio (mmol/l)	
Potasio (mmol/l)	
Cloro (mmol/l)	
Líquido peritoneal de 24 h	
Volumen (ml)	
Glucosa (mg/dl)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Proteínas (mg/dl)	
Sodio (mmol/l)	

CA-125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PTH: hormona paratiroidea.

Se comparan las medianas de la eliminación peritoneal y renal de sodio con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Se analiza y compara la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h para buscar diferencias al dividir según sexo, edad, DM, hipertensión arterial, obesidad, clase de la NYHA, fibrilación auricular, FEVI, DSPAT, valvulopatía o líquido con icodextrina o sin esta.

Se realiza una regresión lineal múltiple entre la eliminación peritoneal, renal y total de sodio y edad, sexo, DM, volumen de diálisis infundido, ultrafiltración, uso de icodextrina, diuresis, filtrado glomerular (CKD-EPI) y sodio plasmático.

Se analizan estas variables al inicio del programa de DP y cada 3 meses durante los 3 primeros años y se comparan las medianas de cada periodo.

Se realiza un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales para buscar relación entre el riesgo de mortalidad por todas las causas y la eliminación de sodio (peritoneal, renal o total) en el primer control tras iniciar DP, ajustando a un conjunto de variables independientes.

Para calcular el equilibrio de sodio se divide la muestra respecto a la eliminación total de sodio superior a la mediana. Las variables estudiadas son edad, sexo, FEVI, DSPAT, índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad, DM, CA-125 por encima de la mediana y NT-proBNP.

Se realiza una descripción de la supervivencia acumulada general y la supervivencia en función del sodio total eliminado.

**RESULTADOS**

**Muestra poblacional**

La muestra a estudio consta de 57 pacientes, cuyas principales características clínicas y comorbilidades se reflejan en la tabla 2.

Los pacientes iniciaron el programa de DP con diferentes pautas según el volumen infundido. Trece pacientes (22,8%) iniciaron con un único intercambio de 2.000 ml, más de la mitad (56,1%) iniciaron con 2 intercambios, 6 pacientes (10,5%) precisaron 3 y 5 pacientes (8,8%) emplearon 4 intercambios de 2.000 ml para su tratamiento inicial.

Respecto a las pautas con icodextrina, el 60% precisó un único intercambio nocturno mientras que en los pacientes con pautas con mayor volumen se infunden 2.000 ml de icodextrina y el resto con glucosa.

La permanencia media en el programa de DP es de 21,48 ± 14,88 meses (desde 3 hasta 75). De los 57 pacientes al inicio del estudio, hubo 32 salidas por las siguientes causas:

- 3 por peritonitis refractaria.
- 2 por infradiálisis.
- 1 por pérdida de ultrafiltración.
- 1 por problema del catéter (atrapamiento del catéter).

**Tabla 2. Descripción de la muestra. Variables demográficas, cardíacas y renales**

**Variables demográficas**

Variable		Valor absoluto	Porcentaje (%)
Edad al inicio del programa	Media de edad: 74,63 ± 8,81 años		
	<70 años	16	28,1
	>70 años	41	71,9
Sexo	Hombres	40	70,2
	Mujeres	17	29,8
Diabetes mellitus		28	49,1
Hipertensión arterial		28	49,1
Obesidad		13	22,8
Dislipidemia		34	59,6
Arritmia		33	57,9
Vasculopatía cerebral		2	3,4
Vasculopatía periférica		5	8,5
EPOC		14	23,7
Hábito tabáquico	Exfumador	21	26,8
	Fumador	2	3,5
Índice de comorbilidad de Charlson corregido por edad*		7,81 ± 1,807	–

**Variables cardíacas y renales**

Variable		Valor absoluto	Porcentaje (%)
Causa de la cardiopatía	Enfermedad valvular	18	31,6
	Cardiopatía isquémica	15	26,3
	MCD no isquémica	10	17,6
	Pericarditis constrictiva	5	8,8
	Amiloidosis cardíaca	4	7
	Hipertensión arterial	4	7
	Disfunción diastólica	1	1,7
FEVI Media: 46,42 ± 14,74	Reducida	24	42,1
	Intermedia	9	15,8
	Conservada	24	42,1

(Continúa)

**Tabla 2. Descripción de la muestra. Variables demográficas, cardíacas y renales (cont.)**

Variable		Valor absoluto	Porcentaje (%)
DSPAT* (mm)		16,33 ± 4,62	–
Presencia de dispositivos intracardiacos	Marcapasos	12	21,1
	Desfibriladores	13	22,8
	TRC	10	17,5
Clase funcional según la clasificación de la NYHA	NYHA III	30	52,6
	NYHA IV	27	47,4
Tipo de líquido de diálisis peritoneal empleado	Solo glucosa	37	64,9
	Solo icodextrina	12	21,1
	Icodextrina + glucosa	8	14
FGe (CKD-EPI)* (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		27,54 ± 17,23	–
Diuresis* (ml/24 h)		1.490,35 ± 677,6	–

\*Media ± desviación estándar.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DSPAT: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGe: filtrado glomerular estimado; MCD: miocardiopatía dilatada; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

- 22 muertes, de las cuales:
  - 12 de causa cardíaca.
  - 10 por otras causas:
    - 3 por septicemia.
    - 4 por neoplasia.
    - 1 por peritonitis bacteriana.
    - 1 por infección pulmonar bacteriana.
    - 1 por demencia.
- 3 por cese de tratamiento (2 por cese voluntario y 1 por metástasis cerebral).

### Equilibrio de sodio

Al inicio del tratamiento con DP se encuentra una eliminación peritoneal de sodio por litro con una mediana de 134 mmol/l (120-145 mmol/l, rango: 4,3).

En un análisis de correlación de Spearman entre la eliminación peritoneal de sodio por litro y determinadas variables con interés encontramos correlación positiva con el sodio plasmático (fig. 1A) y negativa con la ultrafiltración por litro (fig. 1B).

Se mide la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h al inicio del tratamiento de cada paciente (fig. 2) y no se encuentran diferencias significativas entre las medianas con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Se analizan y comparan las medianas de los gramos de sodio peritoneal, renal y total eliminados y no se encuentran diferencias significativas al dividirlos según sexo, edad (mayor o menor de 70 años), diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, clase de la NYHA (3 o 4), fibrilación auricular, FEVI (reducida o no), DSPAT (mayor o menor de 16 mm) o valvulopatía.

Asimismo, se divide a los pacientes en dos grupos según la pauta de DP con icodextrina y sin esta, sin encontrar diferencias significativas en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio ni en la ultrafiltración (tabla 3).

Se realiza una regresión lineal múltiple para evaluar las relaciones entre la eliminación peritoneal, renal y total de sodio y las variables estudiadas como predictores (edad, sexo, diabetes mellitus, volumen de diálisis infundido, ultrafiltración, uso de icodextrina, diuresis, filtrado glomerular [CKD-EPI] y sodio plasmático) (tabla 4).

Hay correlación entre la eliminación peritoneal de sodio con la ultrafiltración y el sodio plasmático; entre la eliminación renal de sodio con la diuresis y el sodio plasmático, y entre la eliminación total de sodio con la ultrafiltración, la diuresis y el sodio plasmático.

Se analiza la evolución temporal de la eliminación peritoneal, renal y total de sodio a lo largo del tiempo en el programa de DP. El estudio se realiza durante 3 años (hasta el mes 36) ya que,



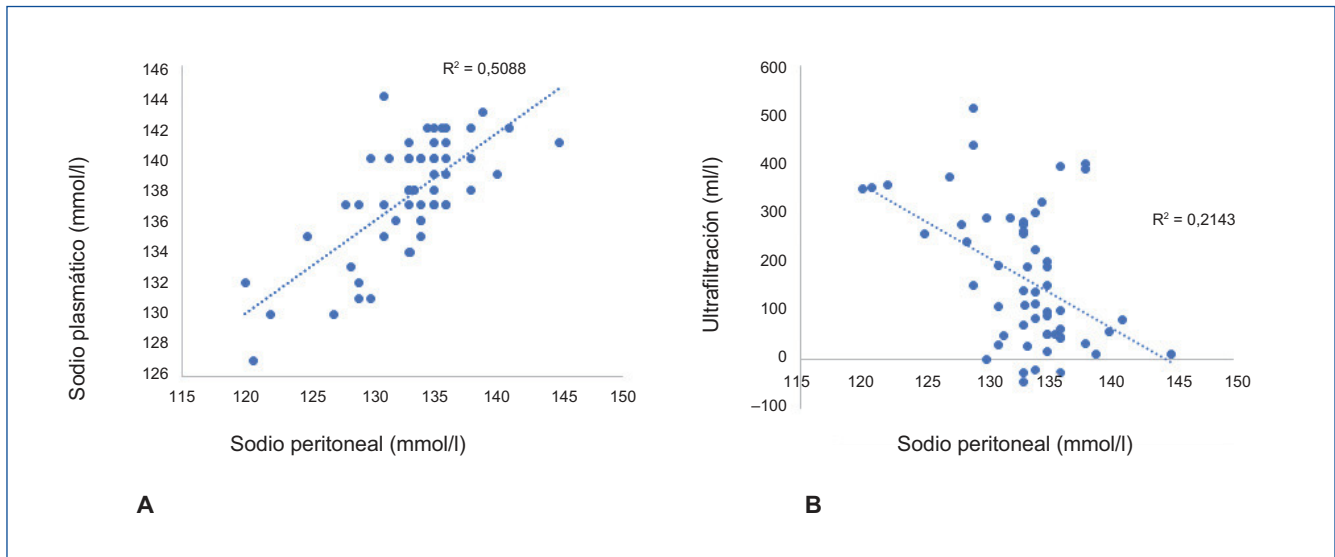


Figura 1. Correlación entre sodio peritoneal y sodio plasmático (A), y ultrafiltración (B).

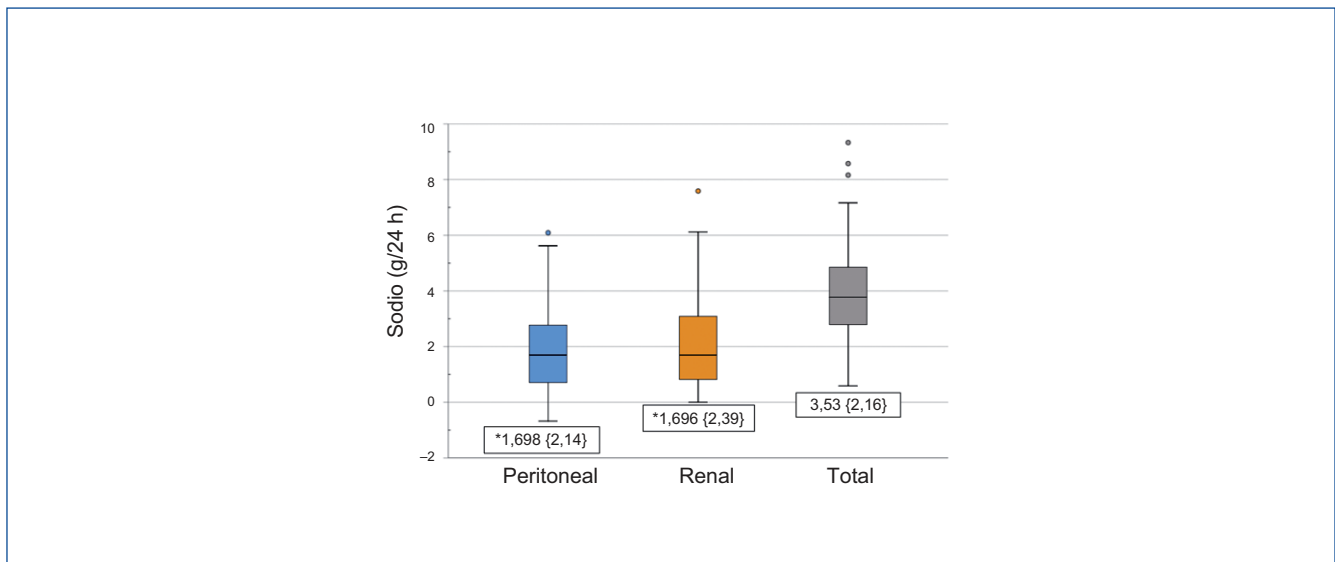


Figura 2. Equilibrio de sodio al inicio de la diálisis peritoneal. \*Mediana (rango intercuartílico).

a partir de entonces, el número de pacientes es muy bajo. Se observa que no hay diferencias significativas entre las medianas estudiadas a lo largo del tiempo.

### Riesgo de mortalidad

Se realiza un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales para comprobar si hay relación entre el riesgo de mortalidad por todas las causas y el equilibrio total de sodio (peritoneal y renal) en el primer control tras iniciar DP, ajustando a un conjunto de variables independientes.

Dividimos los valores de eliminación total de sodio en mayor y menor del valor de su mediana. El resto de las variables con las

que se ajusta el riesgo de mortalidad son edad, sexo, FEVI, DSPAT, índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad (CCI), DM, CA-125 por encima de la mediana y NT-proBNP.

Se observa que tanto el CCI como el CA-125 por encima de la mediana son factores de riesgo independiente mientras que la FEVI, DSPAT y eliminación total de sodio por encima de la mediana son factores protectores de mortalidad (tabla 5 y fig. 3).

La mediana de supervivencia de los pacientes con ICr de nuestra muestra es de 34,033 meses (fig. 4A). La figura 4B muestra la supervivencia acumulada en función del sodio (mayor y menor de la mediana) en la que se puede comprobar que los pacientes que pierden más sodio tienen menos mortalidad.



**Tabla 3. Comparación de la eliminación de sodio según icodextrina**

	Sin icodextrina	Con icodextrina	Significación
<b>N</b>	37	20	–
<b>Ultrafiltración (ml/24 h)</b>	400 {906}	561 {617,25}	0,763
<b>Sodio peritoneal (g/24 h)</b>	1,82 ± 1,51	1,96 ± 1,59	0,748
<b>Sodio renal (g/24 h)</b>	2,2462 {2,53}	1,2340 {2,13}	0,235
<b>Sodio total (g/24 h)</b>	4,21 ± 2,08	3,67 ± 1,39	0,305

**Tabla 4. Regresión lineal múltiple para la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h**

**Regresión lineal múltiple para la eliminación peritoneal de sodio en 24 h**

	B	Desviación de error	$\beta$	t	Significación
<b>Edad</b>	-0,011	0,007	-0,064	-1,476	0,147
<b>Sexo</b>	0,029	0,143	0,009	0,204	0,839
<b>DM</b>	0,012	0,131	0,004	0,093	0,926
<b>Volumen infundido</b>	0,000	0,000	0,130	1,638	0,108
<b>Ultrafiltración</b>	0,003	0,000	1,047	17,040	0,000
<b>Icodextrina</b>	1,055	0,562	0,333	1,877	0,067
<b>Diuresis</b>	-1,877	0,000	-0,008	-0,186	0,853
<b>CKD-EPI</b>	0,002	0,004	0,027	0,577	0,566
<b>Sodio plasmático</b>	0,081	0,023	0,194	3,508	0,001

**Regresión lineal múltiple para la eliminación renal de sodio en 24 h**

	B	Desviación de error	$\beta$	t	Significación
<b>Edad</b>	0,001	0,016	-0,004	-0,050	0,960
<b>Sexo</b>	-0,103	0,313	-0,028	-0,330	0,743
<b>DM</b>	0,043	0,286	0,013	0,149	0,882
<b>Volumen infundido</b>	0,000	0,000	0,139	0,876	0,385
<b>Ultrafiltración</b>	0,000	0,000	-0,063	-0,517	0,608
<b>Icodextrina</b>	0,068	1,228	0,019	0,055	0,956
<b>Diuresis</b>	0,002	0,000	0,734	8,230	0,000
<b>CKD-EPI</b>	-0,008	0,009	-0,077	-0,828	0,412
<b>Sodio plasmático</b>	0,112	0,050	0,244	2,213	0,032

(Continúa)

**Tabla 4. Regresión lineal múltiple para la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en 24 h (cont.)**

**Regresión lineal múltiple para la eliminación total de sodio en 24 h**

	B	Desviación de error	$\beta$	t	Significación
<b>Edad</b>	-0,012	0,019	-0,056	-0,615	0,541
<b>Sexo</b>	-0,074	0,368	-0,018	-0,201	0,842
<b>DM</b>	0,055	0,337	0,015	0,163	0,872
<b>Volumen infundido</b>	0,000	0,000	0,229	1,380	0,174
<b>Ultrafiltración</b>	0,000	0,000	0,794	6,176	0,000
<b>Icodextrina</b>	1,122	1,447	0,288	0,775	0,442
<b>Diuresis</b>	0,002	0,000	0,647	6,911	0,000
<b>CKD-EPI</b>	-0,005	0,011	-0,047	-0,478	0,635
<b>Sodio plasmático</b>	0,192	0,059	0,375	3,239	0,002

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus.

**DISCUSIÓN**

En nuestro estudio se ha encontrado que en los pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria el uso de diálisis peritoneal permite aumentar la eliminación total de sodio. El efecto adicional de la pérdida de sodio renal más peritoneal supone una ventaja en la supervivencia de estos enfermos.

**Eliminación de sodio peritoneal y urinaria**

En los pacientes estudiados, los valores de sodio extraídos mediante DP han variado desde 120 hasta 145 mmol/l, con una mediana de 134 mmol/l, lo que concuerda con los valores esperados de 126-134 mmol/l<sup>14</sup>. Esto se debe al hecho de que el efluente de la DP es un ultrafiltrado y, por tanto, isotónico con el plasma. En cambio, los diuréticos del asa tienden a generar orinas hipotónicas que contienen 60 mmol/l de sodio lo que supone que, con el mismo volumen eliminado, la DP elimina una mayor cantidad de sodio.

En un estudio en el que comparaban el tratamiento de la IC con diuréticos y con ultrafiltración por hemodiálisis no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la eliminación de sodio<sup>15</sup>. Esto puede ser debido a la muestra reducida (8 pacientes por grupo), pero también al hecho de que la orina de los pacientes tratados con ultrafiltración se volvía hipotónica con rapidez, probablemente por activación de los sistemas neurohumorales por la hipovolemia relativa. De esta manera, el equilibrio total de sodio es semejante al del grupo tratado solo con diuréticos.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con DP también eran tratados con diuréticos. La combinación de ambos tratamientos podría favorecer una mayor eliminación de sodio que si solo se utiliza uno de los dos. En este caso hay que tener en cuenta que, dado el estadio refractario de la IC, la combinación de ambos tratamientos es eficaz para el control sintomático.

**Sodio plasmático, sodio peritoneal y ultrafiltración**

Se ha encontrado relación entre los niveles plasmáticos de sodio y la eliminación peritoneal de sodio por litro. Esto concuerda con un estudio coreano, en que demostraron una correlación positiva entre la ingesta de sodio en la dieta y la eliminación total de sodio. Una ingesta de 2.000 mg se corresponde con una eliminación total de sodio aproximada de 87 mmol/día<sup>16</sup>.

Una dieta con elevado contenido en sodio es la principal causa de sobrecarga de volumen en pacientes en DP y está asociado con mayor mortalidad cardiovascular<sup>17</sup>. Y, además, estudios recientes afirman que la cantidad de sodio en la dieta puede influir en la permeabilidad de la membrana peritoneal en pacientes en tratamiento crónico con DP (mediante la transición del epitelio al mesénquima junto con fibrosis con la sobreexpresión de ARMM de factor de crecimiento transformante  $\beta$  [TGF- $\beta$ ] e interleucina 6 [IL-6])<sup>18</sup>. Esto podría indicar que la ingesta prolongada de gran cantidad de sodio acabará dificultando la filtración peritoneal y, por tanto, esta relación directa no se establecería en estos casos. Así pues, tanto para evitar la congestión que supone la ingesta elevada de sodio como para no acabar em-

**Tabla 5. Análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales**

	B	SE	Wald	Significación	Exp(B)	IC95% de Exp(B)	
						Inferior	Superior
Hombre	1,672	0,897	3,471	0,062	5,321	0,917	30,884
Edad	-0,124	0,079	2,450	0,117	0,884	0,757	1,032
DM	2,864	1,185	5,846	0,016	17,539	1,720	178,812
CCI	1,217	0,393	9,603	0,002	3,378	1,564	7,295
CA-125 alto	3,052	1,001	9,300	0,002	21,164	2,976	150,518
NT-proBNP	0,000	0,000	0,340	0,560	1,000	1,000	1,000
FEVI	-0,106	0,034	9,680	0,002	0,899	0,841	0,961
DSPAT	-0,499	0,150	11,05	0,001	0,607	0,452	0,815
Sodio alto	-2,293	1,081	7,457	0,006	0,052	0,006	0,435

CA-125: antígeno carbohidrato 125; CCI: índice de comorbilidad de Charlson corregido por la edad; DM: diabetes mellitus; DSPAT: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

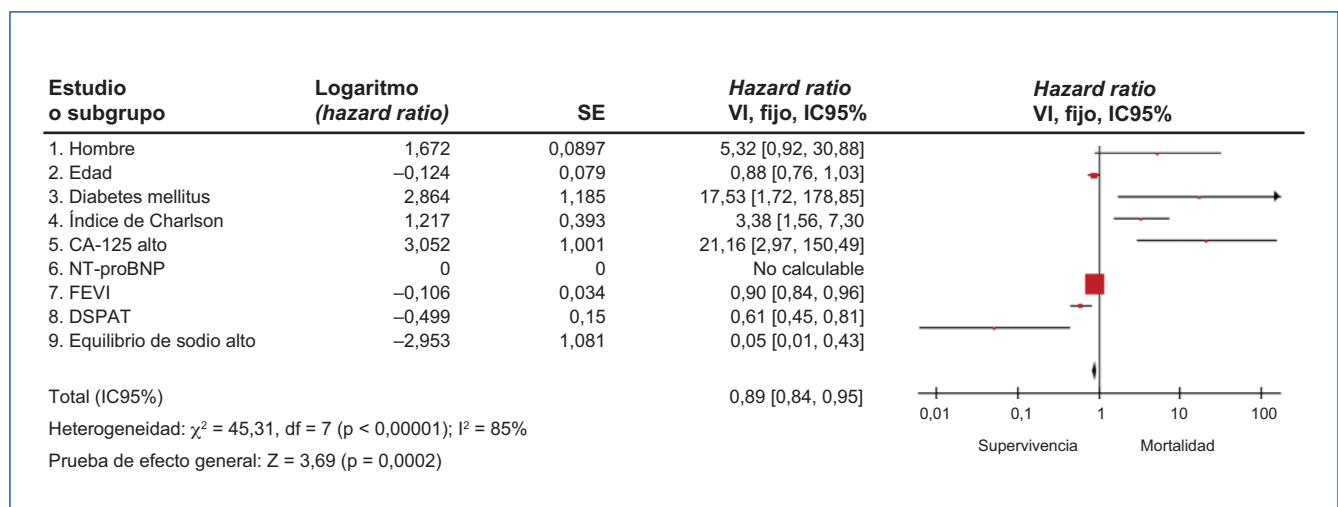
peorando la filtración peritoneal, se debe recomendar una dieta baja en sodio para estos pacientes.

**Eliminación de sodio en función de varios factores e icodextrina**

No se han encontrado diferencias en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio entre los pacientes en función de varios factores, como sexo, edad, diabetes mellitus, hipertensión arte-

rial, obesidad, clase de la NYHA, fibrilación auricular, FEVI, DSPAT o valvulopatía.

No se han encontrado diferencias en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio entre los pacientes con pautas con icodextrina y sin esta. Cada pauta de diálisis está ajustada a las necesidades de cada paciente y tienen diferentes volúmenes infundidos, composición del líquido (solo glucosa, solo icodextrina o icodextrina y glucosa), tiempos de permanencia y pa-



**Figura 3. Gráfico de bosque de la hazard ratio del riesgo de mortalidad.**

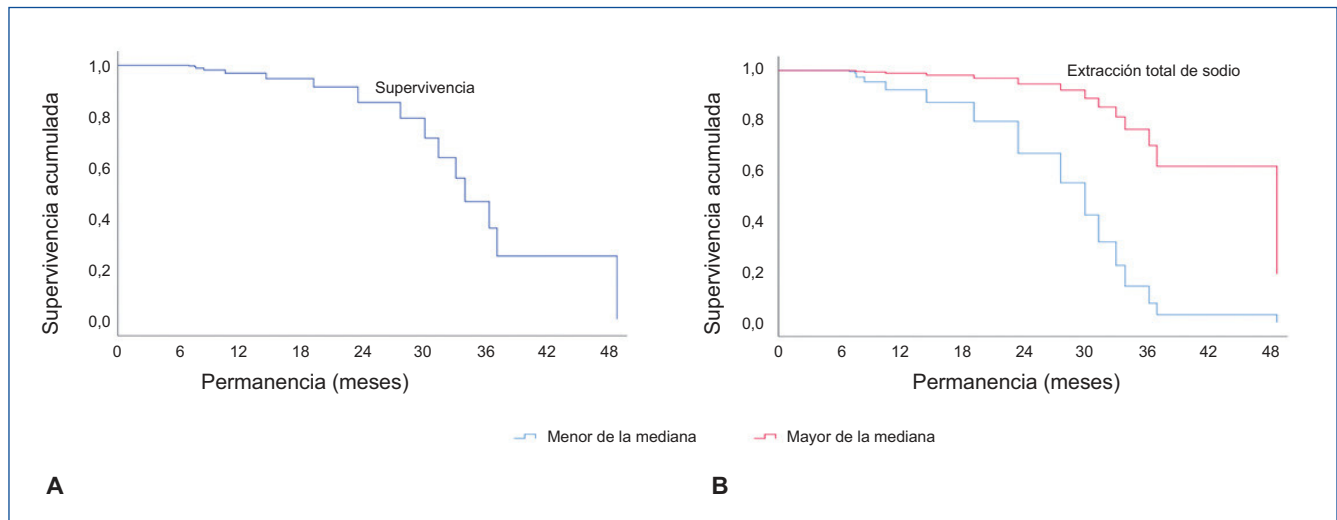


Figura 4. Supervivencia acumulada global (A) y según la eliminación de sodio (B).

trones de transporte peritoneal. Esto hace imposible comparar entre grupos y cabe esperar que, si están bien ajustadas, la eliminación de sodio sea la correcta y, por tanto, similar entre los grupos.

#### Eliminación de sodio a lo largo del tiempo

No se han encontrado diferencias en la eliminación peritoneal, renal y total de sodio en los 3 primeros años de tratamiento. Esto indica que los pacientes con ICr tratados con DP mantienen la capacidad de eliminación de sodio mediante ultrafiltración y una natriuresis similar en los 3 primeros años. Hay que tener en cuenta que, a mayor tiempo de estudio, menor es el número de pacientes en seguimiento. Es posible que con un seguimiento mucho más prolongado y mayor número de pacientes se observara un empeoramiento de la ultrafiltración o, incluso, una pérdida de la diuresis por empeoramiento de la función renal.

#### Mortalidad y factores protectores y de riesgo relacionados

Se ha encontrado que el CCI es el factor de riesgo que aumenta, aproximadamente, tres veces el riesgo de mortalidad. Esto es lógico ya que el CCI es una escala de comorbilidades y cabe esperar que los pacientes con un mayor número de comorbilidades tengan un mayor riesgo de mortalidad.

La congestión se ha posicionado como factor pronóstico importante en pacientes con IC, sobrecarga de volumen y diferentes grados de disfunción renal incluso por encima de otros marcadores como el grado de insuficiencia renal<sup>19</sup>. En este sentido, se ha encontrado que un nivel plasmático de CA-125 por encima de la mediana (35 U/ml) es un factor que aumenta, aproximadamente, 20 veces el riesgo de mortalidad. Los pacientes con más congestión, reflejada en el CA-125, tienen más riesgo de mortalidad. Estos resultados coinciden con los publicados recientemente en un estudio realizado por Núñez et al. en el que

encuentran que los pacientes ingresados por IC descompensada con niveles de CA-125 por encima de 23 U/ml tienen mayor riesgo de mortalidad<sup>20</sup>.

Asimismo, se ha encontrado que la FEVI y el DSPAT son factores protectores que disminuyen la mortalidad el 10 y el 40%, respectivamente. Esto nos indica que los pacientes con una FEVI menor (o incluso reducida) tendrán más riesgo de mortalidad, ya que está asociado a mayor disfunción del corazón y posible empeoramiento de la IC. El DSPAT es una medida ecográfica que es patológica cuando está disminuido, por lo que pacientes sin el DSPAT disminuido no tendrán congestión derecha ni repercusión pulmonar, lo que indica una mejor evolución de la IC y menor mortalidad.

Se ha encontrado que la eliminación total de sodio superior a la mediana es un factor protector que disminuye el riesgo de mortalidad en el 95%. Como se sabe, el sodio es el principal determinante del volumen de líquido extracelular y el principal objetivo en los pacientes con IC y SCR es la optimización de su eliminación. Esto se puede conseguir con DP sobre todo si aún mantienen una función renal suficiente.

La mejor diana terapéutica en los pacientes con IC probablemente será la eliminación de sodio en lugar de la eliminación de agua, ya que la retención de sodio conlleva también acumulación de agua y es el principal determinante de la congestión<sup>21</sup>. La discapacidad para la excreción de sodio empieza en estadios iniciales subclínicos de IC (activación de sistemas neurohormonales para mantener el gasto cardíaco tras un episodio que provoque su bajada)<sup>1,14</sup>.

Estudios recientes han identificado la congestión como estímulo prooxidante y proinflamatorio que conlleva efectos adversos como activación endotelial<sup>14,22</sup>. Muchos investigadores han defendido el uso de DP para el manejo de congestión persistente en pacientes con ICr e insuficiencia renal en diferentes grados<sup>14,23</sup>. Los estudios

realizados han tenido resultados favorables como mejora de la clase funcional de la IC y de la FEVI, así como reducción del número y tiempo de estancia de ingresos hospitalarios<sup>14,23</sup>.

### Limitaciones del estudio

Las salidas del estudio debido a la alta morbilidad de los pacientes limitan la comparación de algunas variables, aunque es cierto que permite realizar un buen estudio de la mortalidad en estos pacientes.

Se trata de un estudio en el que todos los pacientes están en tratamiento con DP dentro de la unidad cardiorenal. A falta de un grupo control, los resultados mostrados son principalmente descriptivos o de relación entre variables. Podría ser interesante realizar un análisis comparando con otro grupo en tratamiento solo con diuréticos o diferentes pautas de diálisis.

Como ya se ha comentado, estos pacientes llevan pautas de diálisis muy diferentes con volúmenes y composición de líquidos de diálisis diversos, lo que no hace posible realizar algunas comparaciones, como saber qué pauta de DP es la que más sodio elimina, ya que se ve influida por la ultrafiltración, tiempo de permanencia en el programa y velocidad de transporte peritoneal.

El principal objetivo de cara al futuro es optimizar la pauta de diálisis para encontrar tanto el tipo de diálisis peritoneal como el número de ciclos y el líquido de diálisis más adecuado. Hay que tener en cuenta que los regímenes de DP utilizados son similares a los usados tradicionalmente en pacientes con enfermedad renal terminal y no han sido diseñados ni protocolizados para tratar concretamente la congestión<sup>14</sup>.

### CONCLUSIONES

La diálisis peritoneal permite la eliminación de sodio en pacientes con ICr. La eliminación de sodio peritoneal está relacionada con el sodio plasmático. Esta eliminación es similar a la natriuresis y ninguna de las dos varía en los 3 años de tratamiento con DP. No hay diferencias en la eliminación de sodio entre los pacientes tratados con icodextrina y sin esta. La eliminación de sodio elevada es un factor protector de la mortalidad, mientras que la congestión es un factor de riesgo para la mortalidad.

Estos hallazgos indican que el uso de DP en pacientes con ICr es beneficioso y mejora la supervivencia. Es necesario investigar sobre estrategias que optimicen las pautas de diálisis para el control de la congestión.

### Autoría

Artículo original basado en el trabajo de fin de grado: «Diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria. Eliminación peritoneal, renal y total de sodio y su relación con la mortalidad».

*Autor:* Daniel González Sánchez. *Tutora:* M<sup>a</sup> Jesús Puchades Montesa.

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. Curso académico 2021-2022.

### Conflicto de intereses

El Dr. Daniel González Sánchez declara que no tiene conflictos de interés.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mann DL, Chakinala M. Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico. En: Kasper Dennis, editor. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. Madrid: Mc Graw Hill Education; 2015; 1500-6.
- Kazory A, Bargman JM. Defining the role of peritoneal dialysis in management of congestive heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17:533-43.
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filipatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505-35.
- Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e578-e622.
- Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: A BIOSAT-CHF Study subanalysis. *JACC Heart Fail.* 2020;8:386-97.
- Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santos E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1445-57.
- McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:82-98.
- Ronco C, Bellasi A, di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25:382-90.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022; 75:458-65.
- Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: Reconciling results from ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009326.
- Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385:1786-95.
- Wojtaszek E, Grzejszczak A, Niemczyk S, Malyszko J, Matuszkiewicz-Rowińska J. Peritoneal ultrafiltration in the long-term treatment of chronic heart failure refractory to pharmacological therapy. *Front Physiol.* 2019;10:310.

13. Sánchez JE, Ortega T, Rodríguez C, Díaz-Molina B, Martín M, García-Cueto C, et al. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:605-10.
14. Kazory A, Koratala A, Ronco C. Customization of peritoneal dialysis in cardiorenal syndrome by optimization of sodium extraction. *Cardiorenal Med*. 2019;9:117-24.
15. Chung ES, O'Brien TM, Menon S, Bartone C, Mazur W, Kereiake DJ. A pilot study of target weight guided treatment in acute heart failure using ultrafiltration or usual care: Effect on sodium removal. *Korean Circ J*. 2014;44:156-61.
16. Kim SM, Lee EK, Kang SS, Kim SM, Kim HW, Kim SB. Simple method to estimate daily sodium intake during measurement of dialysis adequacy in chronic peritoneal dialysis patients. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26:1001-6.
17. Forman JP, Scheven L, de Jong PE, Bakker SJL, Curhan GC, Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation*. 2012;125:3108-16.
18. Pletinck A, Consoli C, van Landschoot M, Steppan S, Topley N, Passlick-Deetjen J, et al. Salt intake induces epithelial-to-mesenchymal transition of the peritoneal membrane in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1688-96.
19. Palazzuoli A, Lombardi C, Ruocco G, Padeletti M, Nuti R, Metra M, et al. Chronic kidney disease and worsening renal function in acute heart failure: different phenotypes with similar prognostic impact? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:534-48.
20. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Miñana G, Santas E, ter Maaten JM, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (English edition)*. 2022;75:316-24.
21. Rao VS, Turner JM, Griffin M, Mahoney D, Asher J, Jeon S, et al. First-in-human experience with peritoneal direct sodium removal using a zero-sodium solution a new candidate therapy for volume overload. *Circulation*. 2020;141:1043-53.
22. Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Sabbah HN, Demmer RT. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12:215-22.
23. Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, Tonini E, Estremadoyro C, Samoni S, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: A systematic review. *Cardiorenal Med*. 2015;5:145-56.