

Bitartrato o tartrato de potasio en el tratamiento de la hidropesía en el Nuevo Reino de Granada

Bitartrate or tartrate potassium for the treatment of dropsy in the New Kingdom of Granada.

Eduardo Tuta-Quintero,^{1,2} Ignacio Briceño-Balcázar,¹ Julio César Martínez-Lozano,¹ María Daniela Olaya-Galindo,¹ Alberto Gómez-Gutiérrez²

Resumen

La hidropesía ha sido objeto de estudio a través de la historia en busca de entender su causa, fisiopatología y tratamiento. El objetivo de este artículo es analizar la receta médica herbaria que circulaba en el Nuevo Reino de Granada durante los siglos XVIII y XIX para el tratamiento de la hidropesía, entendiendo las bases culturales y científicas de ésta en la población neogranadina, para evaluar la eficacia y alcance actual del tratamiento comparado con el manejo estándar de la hidropesía. Se realizó una búsqueda documental en el Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, Colombia. Se analizó el documento denominado "Hidropesía". Simultáneamente, se realizó una revisión de la evidencia médica actual en las bases bibliográficas PubMed, Embase, LILACS, Science Direct y Google académico, sin límite de tiempo en idioma inglés y español. Se conserva una gran cantidad de recetas médicas de la época neogranadina, entre las cuales destaca una para el tratamiento de la hidropesía a base de bitartrato o tartrato de potasio como compuesto principal. En la actualidad se desconoce el fundamento científico que permita determinar su potencial efecto benéfico para el manejo de la hidropesía en aquel entonces. Lo que está claro es que su consumo exagerado se asocia con hipercalemia potencialmente mortal. La receta que se analiza no está indicada para una enfermedad específica a tratar, pues se utilizaba para controlar signos y síntomas como el edema y la ascitis, que pueden corresponder a un amplio espectro de enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Prescripción; tartrato de potasio.

Abstract

Hydrops has been the object of study throughout history in search of understanding its etiology, pathophysiology and treatment. The objective of this study is to analyze the herbal medical prescription that circulated in the New Kingdom of Granada during the 18th and 19th centuries for the treatment of dropsy, understanding the cultural and scientific bases of this in the New Granada population, to evaluate the efficacy and current scope of the treatment compared to the standard management of hydrops. A documentary search in the Cipriano Rodríguez Santamaría Historical Archive of the Octavio Arizmendi Posada Library of the University of La Sabana, Colombia, was done. The document is called "Hydrops". Simultaneously, a review of the current medical evidence was carried out in the bibliographic databases PubMed, Embase, LILACS, Science Direct and academic Google, without time limit and in English and Spanish. It is preserved a large number of medical recipes from the Neogranadian era, among which one stands out for the treatment of hydrops based on bitartrate or tartrate potassium as the main compound. At present the scientific basis is unknown that allows to determine its potential beneficial effect for the management of hydrops at that time. What is clear is that its exaggerated use is associated with potentially fatal hyperkalemia. The recipe being analyzed is not indicated for a specific disease to be treated, as it was used to control signs and symptoms such as edema and ascites, which can correspond to a wide spectrum of diseases.

KEYWORDS: Prescriptions; tartrate potassium.

¹ Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

² Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 17 de abril 2021

Aceptado: 4 de julio 2021

Correspondencia

Eduardo Andrés Tuta Quintero
Eduardotuqu@unissabana.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Tuta-Quintero E, Briceño-Balcázar I, Martínez-Lozano JC, Olaya-Galindo MD, Gómez-Gutiérrez A. Bitartrato o tartrato de potasio en el tratamiento de la hidropesía en el Nuevo Reino de Granada. Med Int Méx 2022; 38 (3): 669-675.

ANTECEDENTES

Desde el inicio de los tiempos, la medicina herbaria se ha utilizado para tratar todo tipo de enfermedades que han afectado al ser humano. Las recetas médicas que circulaban en el Nuevo Reino de Granada durante los siglos XVIII y XIX tuvieron múltiples usos, entre ellos la hidropesía. Pese a esto, la medicina herbaria no pasaba de ser un recurso para el manejo netamente sintomático evidenciado en su uso como analgésicos, anestésicos y sedantes.¹ En el archivo histórico Cipriano Rodríguez Santa María de la Universidad de La Sabana, Colombia, se encuentran múltiples recetas médicas de los siglos XVIII y XIX, que circulaban en el Nuevo Reino de Granada tras la conquista española de América en el siglo XVI, una de ellas utilizada para el manejo de la hidropesía. El análisis de este documento busca entender las bases culturales y científicas de esta receta con el fin de comprender la eficacia y alcance del tratamiento indicado en ésta y las probables implicaciones de su uso en la población neogranadina.

Historia de la medicina herbaria

La medicina primitiva se basaba en la mezcla empírica de agentes herbarios. Desde el inicio de los tiempos, la medicina herbaria se ha utilizado para tratar todo tipo de enfermedades que han afectado al ser humano. La aparición de la escritura permitió dejar registro de la manera en que las culturas antiguas reconocían ciertas plantas, como el opio, la quina, la belladona y la digital, entre otras, por sus componentes fitoterapéuticos benéficos.² Pese a esto, la medicina herbaria no pasaba de ser un recurso para el manejo netamente sintomático evidenciado en su uso como analgésicos, anestésicos y sedantes.¹

Medicina herbaria en el periodo neogranadino

Tras la conquista española en el siglo XVI, en América del Sur se descubrió el potencial bio-

lógico de la flora de más de 80,000 especies vegetales. Sin embargo, solo se ha investigado desde el punto de vista farmacológico o fitoterapéutico menos del 1% de la naturaleza vegetal.¹ La atención médica en el territorio del Nuevo Reino de Granada era otorgada por órdenes religiosas quienes tenían la capacidad monetaria para la formación de boticarios, médicos y protomédicos.³ Los boticarios tenían la responsabilidad de preservar y tratar la salud de la población en el periodo neogranadino. Los medicamentos de origen vegetal, animal o mineral utilizados se clasificaban según sus características fisicoquímicas: aguas, aceites, bálsamos, conservas, pulpas, jarabes, espíritus, extractos, gomas, resinas, polvos, sahumerios, sales, infusiones, tinturas y ungüentos.⁴ La mayor parte de materias primas para elaborar los medicamentos eran traídas del viejo continente, lo que implicaba precios elevados e inasequibles.¹

Nexo medicina herbaria-hidropesía

Entre los agentes herbarios utilizados en el territorio americano, se encontró una receta dirigida específicamente al manejo de la hidropesía en el archivo histórico Cipriano Rodríguez Santa María de los siglos XVIII y XIX, que contiene recetas médicas que circulaban en el Nuevo Reino de Granada.

Contexto histórico de la hidropesía

El término hidropesía (en griego antiguo, ὑδρωψ, *hidrops*) proviene de la palabra agua, ὕδωρ (*hidro*).⁵ Los primeros escritos sobre la hidropesía pertenecen al enciclopedista y médico romano Aulus Cornelius Celsus (c. 25 aC-50 dC), usualmente referido como Celso, en castellano.⁶ *De medicina*, una de sus obras, es el primer libro de contenido médico en ser impreso, en donde Celso describe la hidropesía como: “una enfermedad crónica que puede desarrollarse en aquellos pacientes que sufren de una colec-

ción de agua debajo de la piel, y a menudo se superpone a una enfermedad de larga data".⁷ Simultáneamente, la medicina griega y Celso describieron las características clínicas de la hidropesía como ruidos parecidos al viento dentro del vientre (timpanitas) e hinchazón de manera desigual por todas partes (leucoflegmasia), haciendo referencia a lo que en la actualidad se conoce respectivamente como ascitis y edemas en las extremidades o anasarca.⁸

Marcelo Malpighi en 1661 realizó grandes aportes para la comprensión del mecanismo fisiopatológico de la hidropesía. Su profundo estudio del sistema cardiovascular, dentro del cual se describió por primera vez la existencia de los capilares, permitió entender el origen del edema y la congestión pulmonar derivados de alteraciones vasculares. Malpighi, en sus ediciones de 'Consulti', registró que en la hidropesía el volumen de sangre arterial era superior al que regresaba por las venas debido al reflujo de líquido del sistema vascular hacia los tejidos, acumulándose en ellos.⁹ En una de sus autopsias encontró un abdomen con tanta agua que fue capaz de llenar dos vasos de dicho fluido.¹⁰

Adicionalmente, Ippolito Albertini (1662-1738 dC) describió el edema o de la congestión pulmonar podía removerse a través de las deposiciones la orina y el corazón, pero que, si aún así no mejoraba clínicamente el paciente, existía un daño cardíaco. También estableció que el edema afectaba tanto a los pulmones como al riñón, contribuyendo a la formación de la cardiología y nefrología modernas.¹¹ En 1687, de acuerdo con Luca Tozzi, los médicos ya especulaban que la hidropesía se debía a la compresión y obstrucción de los ganglios linfáticos.⁹

Posteriormente, en 1898, Starling expuso la clave para la comprensión de la formación del edema, describiendo el movimiento de líquido desde los capilares hacia el compartimiento intersti-

cial debido a la presión hidrostática y osmótica sobre la membrana capilar.⁹ Tiempo después, en el siglo XX, se insistió en que el aumento de la presión capilar, o hidrostática, y la disminución de proteínas plasmáticas, o de la presión osmótica, explican el origen de la hidropesía, junto a la obstrucción de los conductos linfáticos y el consumo elevado de sal y líquidos.¹²

La receta médica contemplada se obtuvo a partir del archivo histórico Cipriano Rodríguez Santa María de la Universidad de La Sabana donde se encuentran múltiples recetas médicas de los siglos XVIII y XIX, que circulaban en el Nuevo Reino de Granada tras la conquista española de América en el siglo XVI.

Se realizó una búsqueda de artículos en las bases bibliográficas PubMed, Embase, LILACS, Science Direct y Google académico bajo los términos de búsqueda "Medical prescription", "history", "history of medicine", "potassium bitartrate", "dropsy", "lemon", "edema".

TRANSCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO FUENTE

Hidropesía

S.12

1- Me ha desengañado, no sín admiración, la experiencia, que las Hidropesías se curan con el agua. No recurro confessar que antes de practicar este metodo (aún despues de haver visto implorar con acierto al Doctor Nicolas) estaba sobrecogido del susto, con que se da por lo comun el agua á los que adolecen de Hidropesia. Pero ya pude desecharle de mí, sostenido de la autoridad de Haller, y de Wieten, que dicen aviertamente, que el agua es el unico diluente, y verdadero diuretico, si se acompaña del Tartaro vitriolado; pues armada de esta virtud hace arrojar por la Orina mas porcion que la que se

toma por la boca, aunque se tome en cantidad excesiva: de suerte que en el agua de limon, y en la natural con el tartaro se contiene con excelencia el remedio de toda Hidropesia, con tal que no sea muy inveterada, y la naturaleza del paciente este robusta.

2do- El mismo beneficio se conssigue, echando en cada de libra de agua una dragma de Sal de Inglaterra: y este es el modo con que yo curé algunas Hidropesias, y el mismo con que las ví curar al Dr. Nicolas.

3. En las Hidropesias añejas, en que se conjetura que hay ofensa grande en las entrañas y en los vasos linphaticos, rompimiento enorme, no tiene que hacer el agua, ni acompañada, ni sola; pues como se halla la naturaleza sin facultades no se puede servir de sus virtudes. Pero en este caso, en que no aprovecha el agua, tampoco es provecho otra medicina. **Figura 1**

RESULTADOS

Propiedades fitoterapéuticas del bitartrato de potasio

El primer componente de la receta a evaluar a la luz de la bibliografía médica actual es el cremor. Datos históricos diferentes a la receta médica neogranadina mencionan su uso para el manejo de los edemas.¹³ El cremor de tartrato, o bitartrato de potasio (C₄H₅KO₆), es reconocido como cristales descoloridos o polvo blanco solubles en agua. Es el resultado de la estabilización del vino frío, al provocarse la precipitación de este compuesto químico. Se ha utilizado como un remedio natural contra el estreñimiento crónico dadas sus propiedades purgativas, así como tratamiento de la cistitis y coadyuvante para dejar el consumo de cigarrillo.^{14,15,16} En la actualidad, se han descrito muertes asociadas con hipercalemia por la alta ingesta de bitartrato de potasio.¹⁷ En un reporte

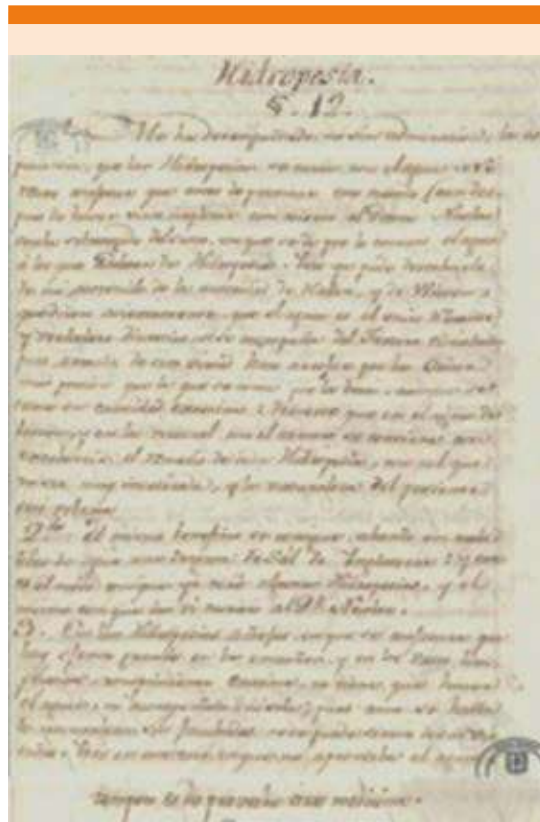


Figura 1. Receta contra las hidropesías. Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana, Colombia. Folio 104 verso 105 recto y verso.

de casos reciente, ingestas elevadas del tartrato causaron episodios eméticos y concentraciones de potasio sérico anormalmente elevadas (> 8.0 mmol/L), asociadas con cambios electrocardiográficos.¹⁸

La hipercalemia produce disminución del potencial de membrana en reposo y el umbral de despolarización rápida dependiente de sodio (Na+) de la fase 0, aumentando el dromotropismo o conductividad miocárdica.¹⁹ Lo anterior se traduce en hiperexcitabilidad (fibrilación y taquicardia ventricular) o depresión (bradicardia

y asistolia) miocárdica potencialmente mortales.^{19,20} Al bitartrato de potasio también se le atribuye la prevención de formación de cálculos compuestos de oxalato de calcio monohidrato en las vías urinarias, pero, por otro lado, favorece la formación de los cálculos del oxalato cálcico dihidrato y trihidrato.²¹

Propiedades fitoterapéuticas del agua con limón

El otro agente fitoterapéutico utilizado en la receta es el agua con limón. La limonina, compuesto bioactivo de los cítricos, tiene propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antiinflamatorias, analgésicas y hepatoprotectoras frente a agentes nocivos externos.^{22,23} Sus propiedades antioxidante y antiinflamatoria disminuyen el daño celular, protegen a las biomoléculas de la oxidación e inhiben los procesos apoptóticos generados por especies reactivas del oxígeno (EROs). Éstas intervienen en los procesos inflamatorios, en los que uno de los primeros estadios es la permeabilidad vascular incrementada seguida de la extravasación de los fluidos que conllevan a la formación del edema.²⁴

Asimismo, se han descrito propiedades antihiper-tensivas del limón por sus altas concentraciones de vitamina C, pero la evidencia aún es insuficiente para recomendarlo como terapia no farmacológica.²⁵ Tiene, además, efecto en la reducción sérica del ácido úrico en pacientes hiperuricémicos y reduce la saturación urinaria por oxalato y fosfato cálcicos, reduciendo la ocurrencia de cálculos urinarios.²⁶

DISCUSIÓN

El corazón, el hígado y los riñones juegan un papel indispensable en la regulación y eliminación del líquido extracelular. El daño de estos órganos por afecciones subyacentes, como insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico

o insuficiencia renal se relacionan directamente con la acumulación de líquido extracelular que genera edemas y ascitis englobados en la hidropesía.²⁷ En la actualidad, afecciones como la insuficiencia cardíaca con síntomas congestivos periféricos se controlan mediante la eliminación del exceso de agua corporal total dada principalmente por medicamentos diuréticos formulados.^{28,29} Bajo este mismo pensamiento, la receta médica neogranadina describía las propiedades diuréticas del tartrato de potasio y del agua con limón para el manejo de la hidropesía. Además del manejo actual recomendado con diuréticos, los vasodilatadores permiten establecer un control hemodinámico disminuyendo síntomas congestivos, como el edema pulmonar agudo, en combinación o no con diuréticos.^{29,30,31} Sin embargo, la bibliografía médica actual no apoya las propiedades diuréticas de esta fórmula herbaria. Si bien el bitartrato de potasio desempeña un papel laxante, favoreciendo deposiciones líquidas, no se han descrito mecanismos directos mediante los cuales contribuya a la disminución de edemas, ascitis o congestión pulmonar que sobrevienen en la hidropesía.^{14,15,16} En vez de esto, sí se han reportado consecuencias mortales por la hipercalcemia derivada del exceso de tartrato.^{19,20} Por otra parte, las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes intervienen en la disminución de radicales libres generados por la inflamación y que favorecen la extravasación de líquido. Y, si bien el limón tiene tales propiedades, no se han descrito mecanismos directos que asocien específicamente al limón con disminución de edemas, ascitis o congestión pulmonar que ocurren en la hidropesía.^{22,23,24}

Pese a lo anterior, el tartrato tiene otros beneficios fitoterapéuticos importantes fuera de la hidropesía, como el manejo del estreñimiento crónico, la cistitis y como coadyuvante para el cese del consumo de cigarrillo.^{14,15,16} Asimismo, del limón se han descrito otros

beneficios anticancerígenos, analgésicos, hepatoprotectores, antihipertensivos e hipouricemiantes.^{22,23,25,26} Ambos han demostrado efecto benéfico en la prevención de urolitiasis de oxalato cálcico, aunque el tartrato también puede inducir la formación de los cálculos dihidrato y trihidrato.^{21,26}

La receta médica neogranadina revisada en este artículo para el manejo de la hidropesía se compone de tartrato y limón. En la actualidad se desconocen las bases científicas que justifiquen sus propiedades diuréticas o benévolas para el manejo de los edemas. El consumo exagerado del tartrato puede producir hipercalemia potencialmente mortal. Además, una vaga información en la posología, reacciones adversas y comorbilidades presentes en los pacientes a tratar con la receta representan cierto peligro en su consumo. Por último, la receta no diferencia una enfermedad específica a tratar que se podría manifestar con edema, ascitis o ambos.

CONCLUSIONES

La hidropesía ha sido estudiada por el hombre desde tiempo atrás, en busca de entender su fisiopatología y origen. Con el advenimiento de la medicina moderna, los diuréticos se convirtieron en piedra angular del tratamiento de síntomas congestivos, dependiendo de la enfermedad subyacente, asociados o no con otros medicamentos. Durante el periodo neogranadino se desconocía su causa y fisiopatología. El tartrato de potasio y otras sustancias medicinales se usaron para curar la hidropesía. Esta tradición carece de sustento científico para el manejo de esta condición y enfermedad subyacente. En la actualidad, pese a que es escasa, existe evidencia de hipercalemia altamente mortal asociada con la ingesta inadecuada de tartrato. Fuera de la hidropesía, se han descrito múltiples efectos fitoterapéuticos tanto del limón como del tartrato.

Agradecimientos

Los autores expresan agradecimiento a Marcela Revollo Rueda, directora del Archivo Histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, Colombia.

REFERENCIAS

1. Jácome Roca A. Historia de los medicamentos. Acad Nac Medicina (Colombia). Ed. Kimpres, 2003; IV: 125-8, 2003.
2. Herrera F. Visión retrospectiva de la farmacología de los digitálicos. Rev Med Caracas 2000; 108: 157-68.
3. Pico RP. Las boticas en el Nuevo Reino de Granada a finales del período colonial: El lento camino hacia la modernidad. Medicina (Bogotá) 2015; 37 (3): 223-41.
4. Rivera Sandoval, Javier, De todo como en botica, pp. 13-15.
5. Aronson J. When I use a word – dropsy, BMJ 2003; 326: 491.
6. Talamonti G, D'Aliberti G, Cenzato M, Aulus Cornelius Celsus and the head injuries. World Neurosurg 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.119>.
7. Jarcho S. Ascites as described by Aulus Cornelius Celsus (ca. A. D. 30). Am J Cardiol 1958; 2: 507-508. doi: 10.1016/0002-9149(58)90339-4.
8. Riva MA, Cesana F, Achilli F, Scordo F, Cesana G. The “thirsty dropsy”: Early descriptions in medical and non-medical authors of thirst as symptom of chronic heart failure. Int J Cardiol 2017. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.104.
9. Andraea L, Fine LG. Unravelling dropsy: From Marcello Malpighi's discovery of the capillaries (1661) to Stephen Hales' production of oedema in an experimental model (1733). Am J Nephrol 1997; 17 (3-4): 359-68. doi: 10.1159/000169123.
10. Muratori LA. Antichità italiane. Dissertazioni. Dissertazione XXXIII. Catalogo di molte voci Italiane, delle quali si cerca l'origine. Lettere S – Z. SECCHIA. En: <http://www.classicitaliani.it/muratori/dissert33catalogo5.htm>; consultado el 23 de julio de 200.
11. Timio M, Capodicasa E. Ippolito Albertini and Michael Albertus: Disparate old and innovative theories on dropsy and edema. Am J Nephrol 2002; 22 (2-3): 220-4. doi: 10.1159/000063765.
12. Landis EM. Micro-injection studies of capillary blood pressure in human skin. Heart 1930; 209. Capillary Pressure and Capillary Permeability. Physiol Reo 1934; 404.
13. Eberle J. A treatise of the materia medica and therapeutics. 6th ed. Grigg, Elliot & Co., Philadelphia, 1847.
14. Lazzaroni M, Casini V, Bianchi-Porro G. Role of carbon dioxide-releasing suppositories in the treatment of chronic functional constipation: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Clin Drug Investig 2005; 25: 499-505. doi: 10.2165/00044011-200525080-00002.

15. GrannyMed.com. Cream of tartar for bladder infection (cystitis). Available at <http://www.grannymed.com/remedies/conditions/bladder-infection/cream-of-tartar-for-bladder-infection-cystitis>. Accessed 5 July 2012.
16. Hull JS. No-smokin' the cream of tartar. 2011. Available at http://www.janethull.com/newsletter/0807/nosmokin_the_cream_of_tartar.php. Accessed 5 July 2012.
17. Tyson WT. On poisoning with cream of tartar. *Lond Med Gaz* 1837; 517 (21): 177-178.
18. Rusyniak DE, Durant PJ, Mowry JB, Johnson JA, Sanftleben JA, Smith JM. Life-threatening hyperkalemia from cream of tartar ingestion. *J Med Toxicol* 2012; 9 (1): 79-81. doi:10.1007/s13181-012-0255-x.
19. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 (Suppl 3): iii2-iii11. doi:10.1093/ndt/gfz206.
20. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (11): 3155-3165. doi:10.1681/ASN.2016121344.
21. Ouyang JM, Deng SP, Zhou N, Tieke B. Effect of tartrates with various counterions on the precipitation of calcium oxalate in vesicle solutions. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 2005; 256 (1 SPEC. ISS.): 21-7.
22. Wang Shao-Chi, Yang Yun, Liu Jing, Jiang Ai-Dou, Chu Zhao-Xing, Chen Si-Ying, Gong Guo-Qing, He Guang-Wei, Xu Yun-Gen, Zhu Qi-Hua. Discovery of novel limonin derivatives as potent anti-inflammatory and analgesic agents. *Chin J Nat Med* 2018; 16 (3): 231-240.
23. Runyu Yang, Changqin Song, Jiaxi Chen, Lvqi Zhou, Xiubo Jiang, Xiaomei Cao, Yang Sun, Qi Zhang. Limonin ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity by activating Nrf2 antioxidative pathway and inhibiting NF- κ B inflammatory response via upregulating Sirt1. *Phytomedicine* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153211>.
24. Zaa C, Valdivia M, Marcelo Á. Efecto antiinflamatorio y antioxidante del extracto hidroalcohólico de *Petiveria alliacea*. *Rev Peru Biol* 2012; 19 (3): 329-34.
25. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 1334-57.
26. Wang H, Cheng L, Lin D, Ma Z, Deng X. Lemon fruits lower the blood uric acid levels in humans and mice. *Sci Hort* (Amsterdam). 2017; 220: 4-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scienta.2017.03.023>.
27. O'Brien JG, Chennubhotla SA, Chennubhotla RV. Treatment of edema. *Am Fam Physician* 2005; 71 (11): 2111-2117.
28. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019. doi: 10.1002/ejhf.1369.
29. Clark AL, Cleland JG. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10 (3): 156-170. doi:10.1038/nrcardio.2012.191.
30. Fuchs C, Ertmer C, Rehberg S. Effects of vasodilators on haemodynamic coherence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016; 30 (4): 479-489. doi:10.1016/j.bpa.2016.10.003.
31. Travessa AM, Menezes Falcão L. Vasodilators in acute heart failure - evidence based on new studies. *Eur J Intern Med* 2018; 51: 1-10. doi:10.1016/j.ejim.2018.02.020.