



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Grado de Medicina

**RESISTENCIA DIURÉTICA EN INSUFICIENCIA
CARDÍACA AGUDA CONGESTIVA.**

».....∞.....«

**DIURETIC RESISTANCE IN CONGESTIVE HEART
FAILURE.**

Autora

Lucía Elosúa Prats

Director

Ignacio Giménez López

Departamento de Fisiología | Facultad de Medicina

INDICE

RESUMEN	1
Palabras clave	1
ABSTRACT	2
Key words	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODO	5
RESULTADOS-DISCUSIÓN	6
Farmacología diurética y farmacodinámica	6
Absorción gastrointestinal de agentes diuréticos	6
Secreción diurética en el lumen del túbulo	7
Volumen de distribución, metabolismo y tiempos de vida media	8
Adaptaciones diuréticas y remodelado de la nefrona	9
Diuréticos en insuficiencia cardíaca aguda	10
Resistencia diurética	13
Mecanismos de resistencia diurética	13
Resistencia diurética prerrenal	14
Resistencia diurética intrarrenal	15
Alternativas al tratamiento diurético convencional	16
Ultrafiltración	18
Dopamina	20
Solución salina hipertónica con furosemida	22
Antagonistas de los receptores de vasopresina	23
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	29

RESUMEN

La expansión del volumen de líquido extracelular es fundamental para la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Dicho aumento conduce a presiones elevadas de llenado intracardíaco, dando como resultado un conjunto de signos y síntomas conocido como congestión. Los diuréticos siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda congestiva, fundamentalmente, diuréticos de asa administrados vía intravenosa, en especial la furosemida. A pesar de su amplio uso y recomendación, existen pocas evidencias científicas respecto a la dosis y vía de administración óptimas. Una comprensión detallada de la farmacocinética de los diuréticos es esencial para el uso seguro y eficaz de la terapia diurética en la insuficiencia cardíaca aguda. La resistencia diurética, definida como una cantidad inadecuada de natriuresis a pesar de un tratamiento diurético intenso, es un desafío clínico que obliga a la necesidad de buscar alternativas terapéuticas para superarla como la reciente estrategia de terapia diurética guiada por diuresis. Entre las alternativas al tratamiento diurético convencional se han propuesto técnicas de depuración extracorpórea como la ultrafiltración, el uso de dopamina a dosis bajas en combinación con diuréticos, la asociación de suero salino hipertónico y dosis altas de furosemida, y antagonistas de los receptores de vasopresina, en especial el tolvaptán, si bien, ninguna de ellas cumple plenamente los objetivos de seguridad y eficacia a un coste razonable. Por tanto, es de especial importancia conocer los diferentes mecanismos renales implicados en la resistencia diurética y hacer nuevos ensayos clínicos que aporten datos concluyentes acerca del uso óptimo de los diuréticos en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca, diuréticos, insuficiencia cardíaca congestiva, resistencia diurética, furosemida, ultrafiltración, dopamina, hipertónico, tolvaptán.

ABSTRACT

Expansion of extracellular fluid volume is critical for the pathophysiology of heart failure. Such an increase leads to high intracardiac filling pressures, resulting in a set of signs and symptoms known as congestion. Diuretics remain the key of treatment for congestive acute heart failure, mainly, furosemide administered intravenously, especially furosemide. Despite its extensive use and recommendation, there is little scientific evidence regarding the optimal dose and route of administration. A detailed understanding of the pharmacokinetics of diuretics is essential for the safe and effective use of diuretic therapy in acute heart failure. Diuretic resistance, defined as an inadequate amount of natriuresis despite intense diuretic treatment, is a clinical challenge that forces the need to search for therapeutic alternatives to overcome it, as the recent diuretic therapy strategy guided by diuresis. Alternatives to conventional diuretic treatment have included extracorporeal purification techniques such as ultrafiltration, the use of low-dose dopamine in combination with diuretics, the association of hypertonic saline serum and high doses of furosemide, or vasopressin receptor antagonists, especially tolvaptan, although none of them fully meets the objectives of safety and effectiveness at a reasonable cost. It is therefore of particular importance to know the different renal mechanisms involved in diuretic resistance and make new clinical trials that provide conclusive data about the optimal use of diuretics in these patients.

KEY WORDS

Heart failure, diuretics, congestive heart failure, diuretic resistance, furosemide, ultrafiltration, dopamine, hypertonic, tolvaptan.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca congestiva es la reducción de la capacidad del corazón para bombear la sangre hacia los tejidos del organismo. En un intento de compensarlo, el organismo retiene agua para aumentar el volumen sanguíneo, pero esta sobrecarga aún debilita más el corazón (1).

A pesar de los avances farmacológicos, la hospitalización por insuficiencia cardíaca agudizada (ICA) sigue siendo la causa más frecuente de ingreso en pacientes mayores de 65 años (2). Conlleva una morbimortalidad elevada a nivel mundial (3). En España, el estudio PRICE demostró una prevalencia del 7% en mayores de 45 años (4).

El tratamiento actual en el Servicio de Urgencias de los pacientes con ICA se basa en la mejoría de los signos y síntomas del paciente, corregir la sobrecarga de volumen, aumentar la perfusión de los órganos finales y mejorar el estado hemodinámico contrarrestando la hiperactivación neurohormonal que constituye el principal mecanismo fisiopatológico de la enfermedad (5).

El aumento de volumen extracelular es fundamental para la fisiopatología de la ICA. Dicho aumento conduce a presiones de llenado intracardíacas elevadas, dando como resultado una serie de signos y síntomas, tales como edema, disnea y ortopnea, comúnmente conocida como congestión (6).

El tratamiento diurético sigue siendo la piedra angular del abordaje terapéutico de la insuficiencia cardíaca, especialmente para el control de los síntomas congestivos. Sin embargo, las recomendaciones para el uso de diuréticos tienen escasa evidencia científica al existir pocos estudios prospectivos y aleatorizados, por la dificultad de llevar a cabo investigaciones con placebo en pacientes que necesitan recibir diuréticos para el control de dichos síntomas congestivos (7). Algunos datos obtenidos a partir de estudios observacionales o subestudios de ensayos clínicos indican que altas dosis de diuréticos de asa se asocian a una mayor mortalidad y deterioro de la función renal, dando lugar a controversias en lo referente a su seguridad y su repercusión sobre el pronóstico a medio o largo plazo (8,9). Hasta el 81% de los pacientes con IC presentan tratamiento diurético

(10), pero todavía existe cierta incertidumbre respecto a qué dosis y forma de administración es la óptima (11).

Probablemente, esta duda acerca de cuál es la dosis y forma de administración óptima sea uno de los motivos que explica por qué un 21% de los pacientes ingresados por ICA es dado de alta sin haber conseguido una pérdida de peso significativa o incluso con mayor peso que al ingreso, según datos del registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) (12). Pero otra explicación puede ser la resistencia a diuréticos (RD) en este subgrupo de pacientes, definida como la persistencia del edema a pesar de un tratamiento diurético intenso asociado a restricción del aporte hídrico y de sal (11). Además, los diuréticos pierden su eficacia con las diferentes exposiciones, a este fenómeno se le conoce como tolerancia. Se han descrito dos formas de tolerancia a los diuréticos, la tolerancia a corto plazo que se refiere a la respuesta compensatoria funcional renal en las horas siguientes a la administración de la primera dosis del diurético mediado por el sistema simpático y el sistema renina-angiotensina, y la tolerancia a largo plazo, donde la respuesta compensatoria es morfológica, mediada por la hipertrofia de los segmentos distales de la nefrona. En ambos casos durante las horas siguientes a la desaparición del efecto del diurético, aparece un efecto antinatriurético. Este efecto puede contrarrestar completamente el efecto natriurético si no se administran dosis repetidas de diurético (13).

Podemos afirmar que la resistencia a los diuréticos de asa y la preocupación por el empeoramiento de la función renal durante la agudización de la IC, implicando por ello una mayor mortalidad, ha llevado a buscar alternativas al tratamiento convencional con diuréticos de asa que confieran mayor seguridad y eficacia (11).

El propósito de esta revisión es describir los fármacos diuréticos disponibles para el tratamiento de la ICA (farmacología y farmacodinámica) y cómo tratar la resistencia a diuréticos, repasando sus mecanismos y evaluando las distintas terapias alternativas, como la ultrafiltración, el uso de dopamina, suero salino hipertónico con furosemida y antagonistas de los receptores de vasopresina.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre el tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca aguda congestiva mediante el uso de diuréticos y sus posibles alternativas terapéuticas en aquellos casos resistentes a diuréticos.

Se realizó una búsqueda inicial a través de los motores de búsqueda “AlcorZe” (recurso ofrecido por la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza) y “Google académico”. Empleando las siguientes palabras clave: “insuficiencia cardíaca” AND “tratamiento”; y en inglés: “*treatment*” AND “*heart failure*”. Filtrando los resultados de los últimos 10 años, se trató de ofrecer un estado del conocimiento actual del tema sobre el manejo terapéutico de la insuficiencia cardíaca.

A continuación, se realizó una búsqueda estructurada a través de diferentes fuentes de información y bases de datos biomédicas: Pubmed, Medline, Cochrane Library. Utilizando como palabras clave: “*heart failure*”, “*diuretics*”, “*congestive heart failure*”, “*diuretic resistance*”, “*furosemide*”, “*ultrafiltration*”, “*dopamine*”, “*hypertonic*”, “*tolvaptan*”; y en español: “insuficiencia cardíaca”, “diuréticos”, “insuficiencia cardíaca congestiva”, “resistencia diurética”, “furosemida”, “ultrafiltración”, “dopamina”, “hipertónico”, “tolvaptán”. Y empleando los operadores booleanos: “AND”, “OR”, “NOT”, de modo que se han combinado con las palabras clave con la finalidad de encontrar los artículos más relevantes para el trabajo.

Para la realización de las referencias bibliográficas se ha usado el programa Mendeley según las normas Vancouver.

En esta revisión se describen los mecanismos de acción de los principales diuréticos disponibles para el tratamiento de la IC, su utilidad clínica basada en la evidencia científica disponible y las estrategias para superar la resistencia a diuréticos.

RESULTADOS-DISCUSIÓN

FARMACOLOGÍA DIURÉTICA Y FARMACODINÁMICA

La acción diurética efectiva requiere 4 pasos discretos: 1) ingestión y absorción gastrointestinal (si se administra por vía oral); 2) entrega al riñón; 3) secreción en el lumen del túbulo; y 4) unión a la proteína de transporte (6).

ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL DE AGENTES DIURÉTICOS

Los agentes diuréticos de asa se absorben relativamente rápido desde el tracto gastrointestinal, pero hay diferencias importantes entre ellos (Tabla 1). Además, los procesos de la enfermedad pueden alterar las tasas de absorción y, a veces, la biodisponibilidad.

La absorción de furosemida es más lenta que su vida media de eliminación, un fenómeno llamado cinética "limitada por absorción" o "flipflop" (14); su biodisponibilidad neta media es del 50%, pero la absorción es bastante variable y puede estar influenciada por la ingesta de alimentos. La bumetanida y la torasemida se absorben rápidamente, alcanzando concentraciones máximas dentro de 0,5 a 2 h después de una dosis oral; la absorción de estos agentes es más completa (normalmente >80%), en comparación con la furosemida. Aunque la IC puede ralentizar la absorción de furosemida y bumetanida (15), la absorción de torasemida se conserva mejor en esta situación.

La absorción gastrointestinal de cualquier agente diurético de asa puede alterarse durante las exacerbaciones de la IC, aunque normalmente se mantiene la biodisponibilidad total. Sin embargo, incluso con la biodisponibilidad mantenida, la absorción lenta puede afectar a la natriuresis, especialmente en la ICA descompensada donde el umbral natriurético se encuentra aumentado (16).

La baja biodisponibilidad de furosemida ha llevado a la sugerencia de que su dosis debe duplicarse al cambiar de vía intravenosa a oral, sin embargo, hay pocos datos clínicos que lo respalden directamente, y no se puede aplicar una conversión fija; es mejor determinar las dosis sobre la base de la respuesta. Las dosis de bumetanida y torasemida generalmente se mantienen cuando un

paciente se cambia entre dichas vías de administración, pero de nuevo, la respuesta debe ser el determinante.

Los diuréticos de asa tienen curvas de dosis-respuesta pronunciadas, lo que significa que hay poco efecto hasta que se alcanza un umbral y una vez superado dicho umbral, la respuesta se acerca rápidamente a un máximo, es lo que se conoce como techo. Una vez alcanzado el techo, el aumento de las dosis diuréticas no aumentará la tasa máxima de natriuresis. Sin embargo, aumentar una dosis por encima del límite máximo probablemente tendrá un efecto natriurético adicional, porque una dosis más alta mantendrá las concentraciones diuréticas séricas por encima del umbral durante más tiempo. De ahí surge la recomendación común de duplicar la dosis, si no se obtiene respuesta con una dosis inicial (6).

SECRECIÓN DIURÉTICA EN EL LUMEN DEL TÚBULO

Los diuréticos de asa actúan sobre la rama ascendente del asa de Henle (segmento grueso) inhibiendo el transporte de sodio y cloruro desde el túbulo renal hacia el intersticio (reabsorción tubular). Esta inhibición tiene importantes consecuencias natriuréticas, ya que en el segmento grueso del asa de Henle se absorbe alrededor del 25% del sodio filtrado. Tras la inhibición llegan al túbulo contorneado distal y colector abundante sal y cloruro, que son incapaces de ser reabsorbidos y, por tanto, son excretados.

Los diuréticos de asa circulan estrechamente unidos a proteínas, como la albúmina, impidiendo la entrega al lumen del túbulo por filtración glomerular. Para acceder al lumen tubular y, por lo tanto, a sus sitios de actividad, estas moléculas deben ser secretadas a través del túbulo proximal (6).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la secreción de diuréticos y alteran su capacidad de respuesta, y debido a su uso frecuente, son una causa bien conocida de ICA descompensada (17). La secreción diurética en el lumen tubular también se ve comprometida en la enfermedad renal crónica (ERC) (18), desplazando la curva de dosis-respuesta natriurética hacia la derecha. Este desplazamiento se puede superar mediante el uso de dosis diuréticas más altas.

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y TIEMPOS DE VIDA MEDIA

Los agentes diuréticos de asa circulan estrechamente unidos a la albúmina (>90%). Por lo tanto, sus volúmenes de distribución son bajos, excepto durante la hipoalbuminemia extrema (19). A pesar de ello, hay poca evidencia que sugiera que la infusión de albúmina mejore la eficacia natriurética, siempre y cuando la albúmina sérica sea >2 g/dl (20).

Aproximadamente el 50% de la dosis de furosemida administrada i.v se excreta sin cambios en la orina. El resto parece ser eliminado por glucuronidación, predominantemente también en el riñón. La torasemida y la bumetanida se eliminan tanto por procesos hepáticos como por excreción urinaria, aunque el metabolismo hepático puede predominar, especialmente para la torasemida. Las diferencias en el metabolismo significan que la vida media de la furosemida se prolonga en la insuficiencia renal, mientras que la vida media de la torasemida y la bumetanida tienden a preservarse en la ERC (6). Aunque este aumento aparente en la potencia de furosemida con una tasa de filtrado glomerular (TFG) baja puede parecer beneficioso, también aumenta el potencial tóxico de furosemida, especialmente en el entorno de lesión renal aguda.

Los agentes diuréticos de asa se caracterizan por una vida media relativamente corta. La natriuresis inicial generalmente disminuye dentro de las primeras 3-6 h, por lo que una sola dosis diaria permite que los riñones compensen las pérdidas de sal y cloruro el resto del día (alrededor de 18 a 21 h), conllevando a la reducción de la excreción urinaria de NaCl por debajo del valor basal después de que el efecto diurético desaparezca, conocido como fenómeno de la retención de NaCl postdiurético. Esto suele estar presente hasta que se administre otra dosis de agente diurético y explica la recomendación habitual de utilizar agentes diuréticos de asa dos veces al día; claramente, este imperativo es más importante cuando se utiliza bumetanida y menos con torasemida, que a menudo se administra una vez al día (21).

Hay que tener en cuenta que estas consideraciones se aplican a los pacientes con IC estable, donde la excreción diaria de NaCl en orina coincide con la ingesta

diaria de NaCl, mientras que cuando los pacientes se descompensan dichos resultados se alteran. La descompensación suele ir precedida de una disminución de la excreción urinaria de sodio, lo que indica que los agentes diuréticos pierden su eficacia antes de la descompensación (6). Los posibles mecanismos responsables se describen en el siguiente texto.

ADAPTACIONES DIURÉTICAS Y REMODELADO DE LA NEFRONA

La estructura de la nefrona puede complicar la eficacia diurética. La nefrona comprende un conjunto de segmentos, molecular y funcionalmente distintos, dispuestos en serie, cada uno contribuyendo a la reabsorción neta de NaCl. Los diuréticos de asa inhiben principalmente la reabsorción de NaCl a lo largo de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Cuando los agentes diuréticos se usan de forma crónica, los segmentos proximales pueden contribuir a la retención de sal, tanto de manera directa como de manera indirecta mediante la secreción de factores endocrinos que actúan a nivel distal (22). De esta manera, la excreción neta de sal durante el tratamiento diurético refleja un equilibrio entre la inhibición de la reabsorción en el sitio primario de la acción diurética y la estimulación de la reabsorción a nivel distal .

Los agentes diuréticos de asa, por lo tanto, aumentan en gran medida la concentración luminal de NaCl en el túbulo contorneado distal. Sin embargo, el tratamiento diurético crónico aumenta de manera significativa la capacidad de la nefrona distal para reabsorber NaCl, lo que conduce a la disminución secundaria de la natriuresis ("fenómeno de frenada") (22). Cuando esto ocurre, a pesar de la congestión persistente, estos mismos mecanismos contribuyen a la resistencia diurética.

Los aumentos secundarios en la capacidad de absorción de NaCl se asocian con una notable remodelación de la nefrona, con hipertrofia del túbulo contorneado distal, el túbulo conector y el conducto colector (23). La vía de señalización que está implicada en dicha remodelación de la nefrona es el sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Así, durante la perfusión crónica de furosemida se produce la activación del cotransportador de NaCl mediado parcialmente por la aldosterona (24), y la aldosterona a su vez activa el canal epitelial de sodio. Además, el aumento de la entrega de líquido y soluto a los

segmentos distales, aumenta el flujo de soluto transepitelial y obliga a la síntesis de nuevas proteínas (25). Por otro lado, también se ven involucrados los efectos metabólicos sistémicos, incluyendo la alcalosis metabólica (26) y la hipopotasemia, que activan intensamente el cotransportador de NaCl (27). Parece probable que la remodelación del túbulo contorneado distal sea una consecuencia del aumento del movimiento de NaCl a través de las células (6).

DIURÉTICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

Los diuréticos siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA), siendo los diuréticos de asa por vía intravenosa (i.v) el tratamiento de elección según las guías internacionales actuales (28,29). El principal objetivo de dicho tratamiento es mejorar la congestión (30), pero la evidencia científica demostrada en ensayos clínicos aleatorizados sobre su eficacia para prolongar la supervivencia en la ICA sigue siendo escasa (31). Entre los diuréticos de asa se encuentran la furosemida, la torasemida y la bumetanida siendo el primero de ellos el fármaco que más se usa en los pacientes con ICA (32). Las cuestiones que surgen en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con signos de congestión incluyen la elección de una dosis inicial de agente diurético de asa, si es preferible dar bolos intermitentes o infusiones continuas, y cómo cambiar el tratamiento si la respuesta diurética inicial es inadecuada (es decir, resistencia diurética) (6).

A menudo la dosis inicial se elige de forma empírica debido a la gran controversia respecto a la relación dosis-respuesta con los diuréticos i.v. En la agudización de la IC, las guías recomiendan una dosis inicial de diurético i.v. que iguale o supere la dosis diaria de los pacientes en tratamiento de mantenimiento (29). Por este motivo, fue diseñado el estudio DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*), para abordar dos de las preguntas antes mencionadas sobre la terapia diurética de asa i.v en pacientes hospitalizados con ICA: en primer lugar, si el tratamiento con dosis más altas de furosemida es preferible a dosis más bajas, y en segundo lugar, si la perfusión continua de furosemida es preferible a los bolos i.v intermitentes. Aunque estudios observacionales previos han sugerido que dosis más altas de agentes diuréticos conllevan a una serie de

resultados peores, estos datos están altamente confundidos por indicación (es decir, los pacientes que requieren dosis más altas de agentes diuréticos están generalmente más enfermos) (33). Este estudio aleatoriza 308 pacientes hospitalizados con ICA y signos y síntomas de congestión utilizando un diseño factorial 2x2. Los pacientes fueron aleatorizados a bolos i.v cada 12 h o como perfusión continua, y a dosis bajas (numéricamente iguales a la dosis oral diaria del paciente) o dosis altas (numéricamente igual a 2,5 veces la dosis oral diaria). Aunque las diferencias en la evaluación global de los síntomas del paciente no alcanzaron significación estadística, se observó que el grupo sometido a dosis altas tuvo resultados más favorables con respecto a varias variables secundarias preespecificadas, incluyendo el alivio de la disnea, la disminución del peso y la pérdida neta de líquido (34). Pese a que en dicho grupo se observó un empeoramiento de la función renal (definido como aumento de la creatinina plasmática $>0,3$ mg/dl dentro de las primeras 72 h), análisis posteriores mostraron que un aumento inicial de la creatinina plasmática se asoció con resultados clínicos mejores, en lugar de peores, a largo plazo (35). Estos datos sugieren que las dosis más elevadas de diuréticos de asa generalmente se prefieren a las dosis bajas en la ICA. Desde el punto de vista farmacodinámico, hay varias ventajas de la perfusión continua sobre la dosificación intermitente, específicamente el mantenimiento de una concentración sanguínea de furosemida sobre el umbral diurético evitando niveles máximos altos (que podrían causar toxicidad). Algunos estudios con tamaño muestral pequeño han sugerido beneficios clínicos potenciales de este enfoque (36). Sin embargo, en el estudio de DOSE con tamaño muestral más grande, no se observaron diferencias en las variables clínicas para la comparación entre la perfusión de bolo i.v dos veces al día y la perfusión continua de furosemida. Si la perfusión continua de agentes diuréticos de asa puede ser más eficaz o más segura en otras situaciones clínicas sigue siendo incierto.

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de diuréticos de asa

	Furosemida	Bumetanida	Torasemida
Potencia relativa IV, mg	40	1	20
Conversión de VO a VI, aproximada	2:1	1:1	1:1
Biodisponibilidad, %	10-100 (promedio = 50)	80-100	80-100
Dosis inicial ambulatoria VO, mg	20-40	0.5-1	5-10
Dosis de mantenimiento ambulatoria VO, mg	40-240	1-5	10-20
Dosis diaria máxima IV, mg	600	10	200
Inicio, min			
VO	30-60	30-60	30-60
VI	5	2-3	10
Concentración sérica máxima después de administración VO, h	1	0.5-2	0.5-2
Afectado por la comida	Sí	Sí	No
Metabolismo	50% conjugación renal	50% hepático	80% hepático
Vida media, h			
Normal	1.5-2	1	3-4
Disfunción renal	2.8	1.6	4-5
Disfunción hepática	2.5	2.3	8
Insuficiencia cardíaca	2.7	1.3	6
Duración media del efecto, h	6-8	4-6	6-8

IV: vía intravenosa; VO: vía oral

RESISTENCIA DIURÉTICA

La resistencia diurética se ha definido como una cantidad inadecuada de natriuresis y por tanto, la persistencia de edema a pesar de un tratamiento diurético adecuado junto a restricción en el aporte hídrico y de sal. Hay que tener en cuenta que esta definición es subjetiva ya que las dosis de diurético de asa consideradas adecuadas han sido muy variables. Al iniciar un tratamiento diurético se produce una pérdida inicial de sodio corporal total y posteriormente se desarrolla un mecanismo de adaptación fisiológico, que trata de igualar la entrada y la excreción de sodio. Este fenómeno, denominado «de frenada», es un mecanismo desarrollado para prevenir una excesiva pérdida de sal y fluidos. La resistencia a diuréticos se ha definido también como aquella situación clínica en la que el fenómeno «de frenada» ocurre antes de alcanzar el objetivo terapéutico (37). Es difícil poder establecer la prevalencia de resistencia a diuréticos en pacientes con ICA al no existir una definición uniforme de dicho concepto. A pesar de ello, será importante identificar los pacientes con resistencia a diuréticos por su asociación a un aumento en la mortalidad (7).

A continuación se procede a enumerar los distintos mecanismos de la resistencia diurética (RD) y las posibles soluciones.

MECANISMOS DE RESISTENCIA DIURÉTICA

La respuesta normal inicial de los diuréticos de asa es excretar el 20% o más del sodio filtrado. Si dicha respuesta persistiera, una perfusión continua diurética de asa daría como resultado la pérdida de unos 280 g de NaCl y unos 50 l de agua en un paciente con función renal normal. El frenado diurético, cuyos mecanismos se describen anteriormente en el texto, previene lo que de otro modo probablemente sería una diuresis fatal. Es muy probable que muchos de los mecanismos subyacentes a la resistencia diurética patológica sean los mismos que estos efectos de frenado potencialmente beneficiosos. La distinción entre los mecanismos de resistencia diurética facilita el reconocimiento de mecanismos comunes y, en última instancia, puede ayudar a los médicos a elegir estrategias terapéuticas para superar la resistencia. La resistencia diurética puede clasificarse ampliamente como: resistencia diurética prerrenal e

intrarrenal, y esta última se divide además en función de los segmentos de nefronas en los que surge el mecanismo de resistencia (Tabla 2). La mayoría de lo que sabemos actualmente sobre los mecanismos de resistencia diurética deriva de modelos animales o estudios en humanos realizados principalmente en controles sanos euvolémicos o en pacientes con hipertensión o enfermedad renal crónica (38).

Tabla 2. Mecanismos renales de resistencia diurética (6)

Importancia de la causa específica/ mecanismo de resistencia diurética	Clasificación de resistencia diurética			
	Prerrenal	Intrarrenal		
		Pre-asa de Henle	Asa de Henle	Post-asa de Henle
<p>Significativo</p> <p>Desconocido pero con hipótesis significativa</p> <p>No significativa en IC leve a moderada</p>	<p>Congestión venosa</p> <p>Aumento de la presión intra-abdominal</p> <p>Gasto cardíaco reducido</p> <p>Hipoalbuminemia</p> <p>Alto consumo de sodio</p>	<p>Aumento de reabsorción de sodio en el túbulo proximal</p> <p>Reducción de TFG</p> <p>Incremento de aniones</p> <p>Albuminuria</p>	<p>Dosis diurética de asa</p> <p>Respuesta a nivel del asa de Henle</p> <p>Alcalosis hipoclorémica</p>	<p>Reabsorción de sodio tubular distal compensatoria</p> <p>Activación proteolítica del canal de sodio por proteasas</p>

TFG: tasa de filtrado glomerular

Resistencia diurética prerrenal

De manera similar a la clasificación prerrenal de la lesión renal aguda, las interacciones cardio-renales hemodinámicas pueden contribuir a la resistencia diurética. Sin embargo, los mecanismos prerrenales parecen ser proporcionalmente menos importantes en pacientes con IC, donde predominan

los mecanismos intrarrenales (Tabla 2). Aunque tradicionalmente se consideran como un mecanismo significativo las alteraciones leves a moderadas en el gasto cardíaco, no son un factor importante del síndrome cardio-renal y de la resistencia diurética en la mayoría de los pacientes (39). El tratamiento con vasodilatadores, dopamina y milrinona no logró un aumento de diuresis, pérdida de peso o excreción urinaria de sodio en pacientes con descompensación aguda de IC sin perfiles hemodinámicos severos (40,41). Además, la interrupción temporal de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) con el objetivo de mejorar la función renal puede empeorar la respuesta diurética en ausencia de hipotensión clínicamente significativa. Por ello, los ensayos aleatorios y los datos observacionales encontraron que los IECA/ARA II utilizados con agentes diuréticos de asa i.v se asociaron con un aumento de la natriuresis y la eficacia diurética sin empeoramiento de la función renal (42,43). En resumen, se deben abordar los trastornos hemodinámicos clínicamente significativos, tales como la hipotensión o la IC de bajo rendimiento, y así poder mejorar en gran medida la respuesta diurética. Sin embargo, a nivel poblacional, la mayor parte de la resistencia diurética no parece estar provocada por trastornos hemodinámicos, y además la adición de inotrópicos para mejorar la diuresis es generalmente ineficaz. Los paradigmas tradicionales consideran que la ingesta elevada de sodio es una causa de resistencia pseudodiurética prerrenal (44). Múltiples estudios han demostrado que en voluntarios euvolémicos con una dieta elevada en sal, la reabsorción postdiurética de sodio compensa completamente la natriuresis inducida por diuréticos de asa, y por tanto no produce una pérdida neta de sodio (44,45). La relación entre la ingesta de sodio y la diuresis en pacientes con IC parece ser mucho más compleja (46). Las comparaciones entre dietas altas y dietas bajas en sodio en la ICA han demostrado resultados natriuréticos equivalentes (47).

Resistencia diurética intrarrenal

La disfunción renal se ha considerado históricamente un factor dominante de la resistencia diurética en la ICA, al igual que lo es en la población con ERC (38). Sin embargo, las estimaciones de la TFG no están relacionadas con la capacidad

de respuesta diurética neta en pacientes con ICA (48,49). Los pacientes con menor tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) tienden a tener menos resistencia tubular que los pacientes con TFGe más alta y excretan aproximadamente el doble de sodio por nefrona (50). Por lo tanto, en los pacientes con ICA y baja TFGe hay una menor reabsorción tubular distal de sodio compensatoria y así excretan más sal. Estudios epidemiológicos recientes han implicado al cloruro en lugar del sodio como el responsable de la pobre supervivencia en la IC, previamente atribuida a la hiponatremia. Se observó que los pacientes hipoclorémicos tuvieron una mayor pérdida relativa de cloruro en comparación con el sodio. Estos resultados sugieren que la inducción de una alcalosis metabólica hipoclorémica con bicarbonato sódico reduciría sustancialmente la respuesta diurética, pudiendo ser un factor importante asociado con la resistencia diurética en pacientes hospitalizados con ICA (51). Los mecanismos implicados en este hallazgo pueden incluir la reducción de la concentración de cloruro luminal o bien los efectos directos que tiene el cloruro intracelular sobre los elementos reguladores del sodio. Se están realizando investigaciones para comprender qué segmento(s) de la nefrona contribuyen más a la resistencia tubular en la ICA y los mecanismos responsables correspondientes. Aunque la mayor parte del sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y el asa de Henle, la mayoría de los datos obtenidos actualmente indican que los mecanismos tubulares posteriores al asa de Henle tienen la mayor contribución a la resistencia diurética en la ICA, ya que en dichos túbulos distales es donde se produce la reabsorción compensatoria de sodio (Tabla 2) (52).

ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO DIURÉTICO CONVENCIONAL

El posible efecto negativo sobre la morbimortalidad del uso de dosis altas de diuréticos de asa y la resistencia a los mismos, hace necesaria la búsqueda de alternativas al tratamiento diurético convencional en pacientes con ICA (53,54). Entre estas alternativas se incluyen las siguientes: técnicas de depuración extracorpórea, como la ultrafiltración; dopamina en dosis diuréticas; perfusión de suero salino hipertónico con furosemida y nuevas dianas terapéuticas, como los

antagonistas de los receptores de vasopresina o vaptanes (tolvaptan) (11). En la Tabla 3 se resumen las recomendaciones de las alternativas al tratamiento diurético en insuficiencia cardíaca aguda.

La reciente estrategia de terapia diurética guiada por la natriuresis inicial ha mostrado un gran interés. El objetivo del tratamiento diurético es eliminar el exceso de sodio y el agua que lo acompaña, por tanto la medición del sodio urinario sería un buen indicador de respuesta diurética. Esta estrategia trata de calcular la natriuresis que se alcanzaría a las 6 horas, a partir de la concentración urinaria de sodio recogida a las 2 horas de la administración i.v de furosemida y así poder ajustar la dosis de diurético (55). Sin embargo, durante los días consecutivos de la terapia con diuréticos de asa en la ICA, la composición urinaria de sodio cambia significativamente. A pesar del aumento persistente del volumen urinario (diuresis), la excreción renal de sodio (natriuresis) disminuye con el tiempo. Aunque varios estudios han indicado el valor pronóstico del sodio urinario después de una primera administración de un diurético de asa, su valor pronóstico durante días consecutivos permanece sin estudiar (56).

Recientemente, los equipos de cuidados paliativos de todo el mundo han utilizado dosis subcutáneas de furosemida convencional para controlar los síntomas de sobrecarga de volumen. Sin embargo, la furosemida parenteral convencional utilizada es alcalina (pH 8,5-9) conllevando a reacciones cutáneas locales. Con el objetivo de superar estos efectos secundarios, se ha desarrollado recientemente una nueva formulación de furosemida con pH neutral (pH 7,4). Se ha desarrollado además una bomba de parche automática capaz de entregar dosis precisas que tiene como objetivo facilitar la administración. En el reciente estudio de Gilotra et al. que todavía está en fase experimental, se comparó la excreción urinaria en pacientes que recibieron una dosis de 80 mg de furosemida subcutánea con pacientes que recibieron un bolo de furosemida i.v. La diuresis total observada fue equivalente en ambos grupos, pero la diuresis fue más sostenida en el grupo que recibió la furosemida subcutánea. Además no hubo empeoramiento de la función renal ni reacciones locales cutáneas. Es importante destacar que no hubo diferencias significativas en las tasas de hospitalización por exacerbación de la ICA entre ambos grupos. Por tanto, la indicación de la furosemida subcutánea es que puede ser administrada por el propio paciente en

su domicilio, reduciendo los síntomas congestivos y por tanto, evita que el paciente tenga que acudir al hospital. Se requerirán más estudios para evaluar cómo los pacientes toleran la administración subcutánea repetida de furosemida y para comprender mejor la dosis óptima (57).

ULTRAFILTRACIÓN

La ultrafiltración (UF) es una técnica de depuración extracorpórea que permite la extracción de agua y solutos de bajo peso molecular (como electrólitos y urea) gracias a un gradiente de presión generado a través de una membrana semipermeable denominada ultrafiltro. Hay que tener en cuenta que es necesario un buen acceso venoso periférico para la colocación de un catéter. Mediante esta técnica, los solutos de bajo peso molecular son extraídos al mismo tiempo que el agua del plasma y con la misma concentración, de forma que no se producen cambios significativos en sus concentraciones plasmáticas (depleción isotónica). Debido al aumento de la presión oncótica secundario al incremento relativo de la concentración de proteínas en el compartimiento vascular, se produce el relleno del espacio vascular gracias a la transferencia de líquido desde el intersticio. Se diferencia de la hemofiltración en que no precisa de reposición de electrólitos mediante solución específica, debido a que la difusión de solutos de bajo peso molecular a través de la membrana es mucho más limitada. Su principal objetivo es el alivio de la congestión pulmonar y sistémica de forma rápida, intentando no repercutir sobre la presión arterial (PA) ni empeorar la función renal. La tolerancia a la UF depende no solo de la técnica y del volumen ultrafiltrado, sino también del estado hemodinámico del paciente y la respuesta cardiovascular a la pérdida de volumen. Es importante que haya un adecuado equilibrio entre el ritmo de ultrafiltrado y el ritmo al que se rellena el espacio vascular (tasa de relleno vascular), que se estima entre 7 y 10 ml/kg/h (7).

Uno de los primeros estudios que demostró la utilidad de la UF en la IC agudizada fue el EUPHORIA (*Early UF in Patients with Decompensated Heart Failure and Observed Resistance to Intervention with Diuretics Agents*). La aplicación de UF a un pequeño grupo de pacientes con ICA, FEVI deprimida y en tratamiento diurético previo, durante las primeras horas posteriores al ingreso

hospitalario, consiguió una importante pérdida de volumen asociada a la resolución de los signos y síntomas de sobrecarga hídrica sin asociarse a hipotensión sintomática o empeoramiento de la función renal, lo que permitió el alta hospitalaria en un tiempo igual o inferior a 3 días (58). Posteriormente, en el RAPID-CHF (*The Relief for Acutely Fluid Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure Trial*) se comparó la eficacia de la UF frente al tratamiento diurético convencional, y se observó una mayor depleción de volumen y una mayor pérdida de peso (objetivo primario) a favor de la UF, aunque sin alcanzar la significación estadística (59).

Gracias a estos primeros resultados positivos, se realizó el estudio UNLOAD (*The UF versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure*), donde se incluyó a la UF dentro del esquema de tratamiento de la ICA. Dicho ensayo clínico aleatorizado, que incluyó a 200 pacientes con ICA y FEVI deprimida, tuvo como objetivo principal valorar si la UF era superior al tratamiento con diuréticos i.v. en conseguir pérdida de peso y alivio de la disnea a las 48 h del inicio del tratamiento. Aunque la pérdida de peso fuese mayor en el grupo sometido a UF, el ensayo fracasó en demostrar la superioridad de la UF en el alivio de la disnea. No obstante, al analizar los objetivos secundarios, el tratamiento con UF se asociaba a menos reingresos o visitas no programadas a los 90 días del alta respecto a los tratados con diuréticos i.v. En lo que respecta a los efectos secundarios, los episodios de hipotensión fueron similares en los 2 grupos y la hipopotasemia fue más frecuente en el grupo tratado con diuréticos de asa (el 1% en el grupo de UF frente al 22% en el grupo de diuréticos de asa), la incidencia de deterioro de la función renal fue similar en los 2 grupos de tratamiento. Un análisis posterior del UNLOAD puso de manifiesto que la UF no conseguía una reducción de peso y volumen superior a la objetivada con perfusión continua de diuréticos de asa, aunque mantenía su superioridad en la reducción de reingresos por IC. Los autores postulan que la menor activación de los mecanismos neurohormonales que intentan compensar la depleción de sodio asociada al tratamiento diurético puede ser la responsable de los beneficios observados a los 90 días (60,61). A partir de esta evidencia, las principales guías de práctica clínica (62,63) incluyen la UF en sus recomendaciones para el tratamiento de la congestión persistente

que no responde a tratamiento diurético en pacientes con ICA, resaltando, no obstante, los riesgos potenciales como las complicaciones asociadas al catéter o el sangrado relativo a la anticoagulación que se precisa durante la UF, y la necesidad de cierto grado de experiencia con la técnica (Tabla 4).

Tabla 4. Ventajas y desventajas de diuréticos y ultrafiltración (10)

	Ventajas	Desventajas
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> - Coste - No necesidad acceso central - No precisa anticoagulación - Mejoría sintomática 	<ul style="list-style-type: none"> - Fallo renal - Alteraciones hidroelectrolíticas - Alteraciones ácido-base - Alteraciones metabólicas - Estimulación sistemas neuroendocrinos por depleción VCE - Ototoxicidad
Ultrafiltración	<ul style="list-style-type: none"> - No alteraciones sistemas neuroendocrinos - Rapidez - Mayor eliminación carga de sodio (fluido isotónico) - Descenso hospitalizaciones - Mejoría sintomática - Mejoría RD 	<ul style="list-style-type: none"> - Coste - Maquinaria especializada - Coagulación sistema - Frecuente vía central - Complicaciones acceso - Fallo renal si no tasa de UF controlada

RD: resistencia a diurético. VCE: volumen circulante eficaz. UF: ultrafiltración.

DOPAMINA

La evidencia científica que apoya el uso de dosis bajas de dopamina (dosis dopaminérgicas o “diuréticas”) en combinación con diuréticos, en un esfuerzo por mejorar la diuresis y la natriuresis, es todavía escasa. La dopamina es un agonista adrenérgico cuyo efecto farmacológico depende de la dosis utilizada. A dosis bajas (0,5-2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) produce vasodilatación mediada por la estimulación de los receptores D1-dopaminérgicos que conduce a una reducción de las resistencias periféricas de la circulación renal con incremento del flujo

sanguíneo renal y, en consecuencia, del filtrado glomerular. A dosis medias (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se asocia con un efecto cronotrópico e inotrópico positivo gracias a la estimulación producida sobre los receptores beta 1-adrenérgicos. Dosis altas ($> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) producen vasoconstricción sistémica por estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos (64).

El ensayo clínico aleatorizado y doble ciego DAD-HF (*Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure Trial*), había evaluado el papel de la combinación de dopamina a dosis bajas combinada con diuréticos de asa en la IC agudizada. En este estudio se comparó el efecto de la combinación de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de dopamina asociada a dosis bajas de furosemida (5 mg/h) frente a dosis altas de furosemida (20 mg/h) sobre la función renal. Se definió empeoramiento de la función renal como un incremento en las concentraciones plasmáticas de creatinina $> 0,3 \text{ mg}/\text{dl}$. Los pacientes con TFG $< 30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ y creatinina $> 2,5 \text{ mg}/\text{dl}$ fueron excluidos del estudio. Ambos tratamientos se administraron durante 8 h consecutivas. Una vez transcurrido este tiempo, el tratamiento quedó a discreción del clínico responsable del paciente. Durante estas 8 h no estaba permitido iniciar nuevos tratamientos, aunque sí mantener los que el paciente estaba recibiendo previo al ingreso. Los pacientes que recibieron la combinación presentaron con menos frecuencia empeoramiento de la función renal y de la TFG que los que recibieron furosemida a dosis altas, consiguiendo un volumen de orina y un efecto sobre la disnea percibida similares. La frecuencia de hipopotasemia fue inferior con la combinación. Tampoco hubo diferencias entre los 2 grupos de tratamiento en la estancia media ni en la mortalidad o reingresos a los 60 días. Si bien se trata de un estudio con un tamaño muestral limitado (60 pacientes) y con un período de administración corto (8 h), resalta la eficacia de la combinación de furosemida y dopamina a dosis bajas que muestra, además, un probable efecto nefroprotector (65).

Posteriormente a la publicación del ensayo DAD-HF, otro estudio, en este caso retrospectivo, ha investigado la eficacia y seguridad de las dosis bajas de dopamina combinada con perfusión continua de furosemida obteniendo resultados positivos, concretamente, menor deterioro de la función renal y menor tasa de reingresos a los 30 días de haber recibido el tratamiento, además de conseguir reducir la estancia media de los pacientes hospitalizados por IC (66).

SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA CON FUROSEMIDA

En la última década, un grupo italiano ha desarrollado diversos ensayos en los que se compara la asociación de suero salino hipertónico y dosis altas de furosemida en pacientes con ICA, FEVI deprimida y creatinina $\leq 2,5$ mg/dl, frente a dosis altas de furosemida exclusivamente; y ha demostrado que la asociación consigue mayor respuesta clínica (reducción de disnea y signos congestivos) y un volumen de diuresis superior (67,68). Los pacientes que recibieron la combinación de la solución salina hipertónica (SSH) con furosemida permanecieron menos tiempo hospitalizados y reingresaron con menos frecuencia en los siguientes 12 meses (67). La eficacia del tratamiento viene determinada por la acción osmótica de la SSH, que facilita la movilización del líquido extravascular hacia el espacio intravascular favoreciendo la expansión del volumen plasmático. Consecuentemente mejora el flujo renal (lo que permite optimizar la concentración de furosemida en el asa de Henle) y disminuye el efecto posdiurético o la reabsorción de sodio en la nefrona distal y, de esta forma, se potencia la acción del diurético de asa. Es importante destacar que dicho tratamiento se aplicó a pacientes con refractariedad a diuréticos de asa, entendida como la falta de respuesta a dosis de entre 250 y 500 mg/día o asociados a otros diuréticos, como diuréticos tiacídicos o espironolactona. La mejoría clínica observada se asoció a una reducción de peso y de valores plasmáticos de BNP (68).

Recientemente, este grupo de investigadores ha confirmado sus resultados en el estudio SMAC-HF (*Short-Term Effects of Hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients With Compensated Heart Failure With New York Heart Association Class III*). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, con un tamaño muestral muy superior a los estudios piloto anteriores (1.927 pacientes) y simple ciego, que compara la SSH combinada con 250 mg de furosemida i.v. cada 12 h frente a las mismas dosis y posología de furosemida sin SSH. Además, a los pacientes que recibieron el tratamiento combinado se les realizó una restricción de sodio menos estricta (2.760 mg/día) respecto a los que recibieron furosemida sola (restricción de 1.849 mg/día), recomendación que se mantuvo al alta hospitalaria. A ambos grupos se les restringió la ingesta de líquidos a 1.000

ml/día. Una vez más, la estancia media fue menor en el grupo de SSH y la diuresis fue mayor, además de observarse mejoría en la clase funcional. Al alta hospitalaria, en el grupo de SSH el aclaramiento de creatinina fue mayor y no se registró mayor número de efectos secundarios respecto al grupo de furosemida sola. En cuanto al seguimiento a largo plazo (media de seguimiento de 57 meses), los pacientes que habían recibido SSH durante el ingreso y continuado con restricción moderada de sodio al alta, experimentaron una mortalidad menor que el grupo que había recibido furosemida sola y continuado con restricción estricta de sodio al alta. Dicho efecto sobre la mortalidad a largo plazo podría atribuirse a la dieta con una mayor cantidad de sodio recibida al alta, ya que es improbable que se deba al tratamiento con SSH recibido durante la hospitalización. Los parámetros de función renal fueron similares en ambos grupos durante el seguimiento (69). Tanto este estudio como otros más recientes ponen en entredicho la utilidad de la restricción de sal en la dieta en pacientes que están recibiendo tratamiento con diuréticos de asa (47). No obstante, para incorporar esta terapia a la práctica clínica habitual de forma generalizada (ahora que ya está comprobada su seguridad y tolerabilidad) serían necesarios nuevos estudios aleatorizados con estrategia de doble ciego, pudiendo ser una alternativa terapéutica en casos seleccionados de ICA refractaria al tratamiento con diuréticos de asa.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE VASOPRESINA

Se ha demostrado que la actividad de la vasopresina (hormona antidiurética) juega un papel fundamental en la fisiopatología de la IC. Esta hormona es sintetizada en el hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. Su función principal, es controlar la excreción de agua por el riñón y el tono vascular a través de sus receptores específicos V2 y V1a, respectivamente. Una vez liberada a la circulación, la vasopresina se une a sus receptores V2 ubicados en el túbulo colector y estimula la incorporación a la membrana luminal de la acuaporina-2, un canal de agua que aumenta la permeabilidad al agua de dicho túbulo, produciéndose reabsorción de agua de forma pasiva gracias a la existencia de un gradiente osmótico. En la IC, la disminución del gasto cardíaco provoca secundariamente un descenso de la volemia efectiva, siendo este el principal mecanismo que favorece la liberación de la vasopresina. El aumento en la

reabsorción de agua en el túbulo colector que provoca la vasopresina es uno de los mecanismos que contribuyen a la hiponatremia dilucional observada en la IC. Adicionalmente, su acción sobre los receptores V1a localizados en el músculo liso vascular produce una potente vasoconstricción arteriolar y contribuye a la hipertrofia miocárdica (65).

Los antagonistas de los receptores de vasopresina, también denominados vaptanes, son un nuevo grupo de fármacos capaces de conseguir un incremento en la excreción de agua libre sin repercusión sobre los electrólitos, proceso que se denomina acuarexis. De la familia de los vaptanes, tolvaptán es el más estudiado en la IC; se trata de un antagonista selectivo de los receptores V2 (es 29 veces más selectivo para los receptores V2 que para los V1a) (65).

En el ensayo EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan*) se objetivó que tolvaptán conseguía una reducción de peso significativamente superior a placebo cuando se añadía al tratamiento diurético convencional durante la primera semana de hospitalización por ICA (70). Sin embargo, aunque se apreció una mejoría significativa en la disnea durante las primeras 24 h, esta mejoría no se produjo en la totalidad de los pacientes durante el tiempo de hospitalización (71). Cabe destacar que en el subgrupo de pacientes con hiponatremia, definida como sodio (Na^+) < 135 mEq/l, se consiguió mayor reducción de peso y alivio de la disnea respecto a placebo, además de normalización de la natremia. Incluso en aquellos con hiponatremia grave (Na^+ < 130 mEq/l) hubo reducción de la morbimortalidad cardiovascular (65). Tolvaptán muestra un buen perfil de seguridad, con menor frecuencia de hiponatremia o hipopotasemia, y siendo sus principales efectos secundarios la poliuria, la sed y la sequedad oral. Sin embargo, no se ha conseguido una reducción de la mortalidad o los reingresos por IC a los 60 días de su administración durante el episodio de descompensación. Incluso parece que en este aspecto sus resultados son inferiores a la combinación de diuréticos de asa con antialdosterónicos. Este fracaso en la reducción de la morbimortalidad se ha atribuido al mecanismo de acción de tolvaptán (72). Dado que el bloqueo se produce de forma selectiva sobre los receptores V2, los receptores V1a quedan expuestos a la acción de la vasopresina e inducen vasoconstricción, hipertrofia miocárdica y secreción de aldosterona.

A pesar de que en Estados Unidos los vaptanes están ampliamente indicados e incluyen su empleo en IC, en Europa tolvaptán solo cuenta con la aprobación para su uso en la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de vasopresina. Su perfil sería adecuado para los pacientes con IC agudizada e hiponatremia, donde el uso de diuréticos de asa puede contribuir a agravarla (73). Sin duda, su coste está limitando la utilización de estos fármacos que además, aunque cuentan con un buen perfil de seguridad y una eficacia similar a los diuréticos de asa, no han demostrado beneficios añadidos en términos de morbimortalidad.

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones en las alternativas al tratamiento diurético en insuficiencia cardíaca aguda (ICA) (11)

Fármaco/terapia	ESC 2012	AHA 2013	Recomendaciones
UF	-	IIb-C	<p>Puede ser utilizada para la eliminación de líquidos en algunos pacientes con ICA que no responden o son resistentes a diuréticos.</p> <p>Se trata de una terapia invasiva no exenta de complicaciones graves, por lo que su indicación debe ser siempre individualizada y realizada por personal con experiencia en la técnica.</p>
Dopamina	IIb-C	IIb-C	<p>El uso de vasopresores, como dopamina, se puede considerar en pacientes con hipotensión o shock, con el objetivo de incrementar la PA y la perfusión a órganos vitales.</p> <p>El uso de dopamina a dosis bajas puede considerarse en combinación con diuréticos para mejorar la diuresis y preservar la función renal.</p> <p>Los resultados con el uso de dopamina a dosis bajas son poco concluyentes para recomendarla con esta finalidad en ICA</p>
SSH	No hay recomendaciones	No hay recomendaciones	Puede ser una opción de tratamiento en pacientes con ICA severa en CF IV y resistencia al tratamiento diurético
Tolvaptan	-	IIb-B	Puede ser recomendable en pacientes con ICA y sobrecarga de volumen e hiponatremia persistentes

CF IV: clase funcional IV; PA: presión arterial; SSH: solución salina hipertónica; UF: ultrafiltración

CONCLUSIONES

PRIMERA: El tratamiento diurético sigue siendo la piedra angular del abordaje de la insuficiencia cardíaca en fase de descompensación. Los diuréticos de asa son los más potentes y con los que existe una mayor experiencia en la práctica clínica. Siendo los diuréticos de asa por vía intravenosa el tratamiento de elección según las guías internacionales actuales.

SEGUNDA: Hay que tener en cuenta que todavía existe controversia de si el tratamiento con diuréticos de asa se asocia a mayor mortalidad en todos los grupos de pacientes con ICA. Futuros ensayos clínicos deberán aclarar estas controversias.

TERCERA: La resistencia a diuréticos es una situación relativamente frecuente en la práctica clínica y sin un claro abordaje terapéutico.

CUARTA: Los mecanismos que parecen explicar la resistencia diurética son: los trastornos hemodinámicos clínicamente significativos como la hipotensión o la IC de bajo rendimiento, considerados mecanismos de resistencia diurética prerrenal, y la disfunción renal como mecanismo de resistencia diurética intrarrenal.

QUINTA: La reciente estrategia de terapia diurética guiada por la natriuresis inicial ha mostrado un gran interés como una posible alternativa al tratamiento diurético convencional para superar la resistencia diurética. Esta estrategia trata de calcular la natriuresis que se alcanzaría a las 6 horas, a partir de la concentración urinaria de sodio recogida a las 2 horas de la administración intravenosa de furosemida y así poder ajustar la dosis de diurético.

SEXTA: Otra posible alternativa sería el uso de furosemida subcutánea. Esta terapia inicialmente ha sido indicada para evitar ingresos en pacientes cuando sufren una descompensación de su insuficiencia cardíaca ya que pueden administrársela ellos mismos en su domicilio, actualmente se está empezando a probar también en el contexto hospitalario.

SÉPTIMA: Técnicas de depuración extracorpórea como la ultrafiltración, el uso de dopamina a dosis diuréticas, la perfusión de suero salino hipertónico con

furosemida y nuevas dianas terapéuticas como los antagonistas de los receptores de vasopresina o vaptanes se han estudiado como posibles medidas alternativas. Sin embargo, ninguna de ellas cumple plenamente los objetivos de seguridad y eficacia a un coste razonable.

OCTAVA: Es necesario disponer de más estudios que proporcionen información sobre el uso más eficaz de diuréticos para mejorar los resultados en los pacientes con ICA.

BIBLIOGRAFIA

1. Salvador DRK, Punzalan FE, Rey NR, Bernado MR NM. Biblioteca. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):1–10.
2. Nieminen MS. Pharmacological options for acute heart failure syndromes: Current treatments and unmet needs. Eur Hear Journal, Suppl. 2005;7(B):20–4.
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. Am Hear Assoc. 2013;606–19.
4. Anguita M, Crespo MG, Teresa E De, Jiménez M. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años . Estudio PRICE. Rev Esp Cardiol. 2008;61(10):1041–9.
5. Di S, Magrini L. Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardiaca aguda. Rev Esp Cardiol. 2016;68(8):706–13.
6. G. Michael Felker, MD, MHS, David H. Ellison, MD, Wilfried Mullens, MD, PHD, Zachary L. Cox, PHARM D, Jeffrey M. Testani, MD M. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2020;75(10):1179–95.
7. Joan Carles Trullàs, José Luís Morales-Rull FF. Tratamiento diurético en la insuficiencia cardiaca. Med Clin (Barc). 2014;142(4):163–70.
8. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure : Clinical implications and prognostic significance. Eur J Heart Fail. 2008;10:188–95.
9. Hasselblad V, Gattis W, Shah MR, Lokhnygina Y, Connor CMO, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population : Results of the ESCAPE Trial. Eur J Heart Fail. 2007;9:1064–9.

10. Salanova Villanueva L, Santos Sánchez B, Sapiencia Sanjines D. Tratamiento congestivo: diuréticos, resistencia diurética y alternativas. Papel de la ultrafiltración. *Insufic Card.* 2018;13(2):72–86.
11. José Luis Morales-Rulla, Joan Carles Trullàs FF. Alternativas al tratamiento diurético convencional en insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc).* 2014;142(Supl 1):42–8.
12. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, Lejemtel TH. 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;209–16.
13. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis.* 2018;69(1):136–42.
14. Huang X, Mees ED, Vos P, Hamza S, Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiology-Renal Physiol.* 2020;958–71.
15. Brater DC, Day B, Burdette ANN, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int.* 1984;26:183–9.
16. Kaojarern S, Day B, Brater DC. The time course of delivery of furosemide into urine : An independent determinant of overall response. *Kidney Int.* 1982;22(1):69–74.
17. Ottervanger JP, Stricker BHC, Bakker A. NSAIDs Associated With Increased Risk of Congestive Heart Failure in Elderly Patients Taking Diuretics. *Arch Intern Med.* 1998;158:1108–12.
18. Wu W, Bush KT, Nigam SK. Key Role for the Organic Anion in the in vivo Handling of Uremic Toxins and Solutes. *Sci Rep.* 2017;1–9.
19. Inoue MA, Okajima K, Itoh K, Watanabe N. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int.* 1987;32:198–203.

20. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia : A meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29:253–9.
21. Shah S, Pitt B, Brater DC, Feig PU, Shen W, Khwaja FS. Sodium and Fluid Excretion With Torsemide in Healthy Subjects is Limited by the Short Duration of Diuretic Action. *J Am Heart Assoc.* 2017;1–8.
22. Grimm PR, Wade JB, Welling PA, Grimm PR, Lazo-fernandez Y, Delpire E, et al. Integrated compensatory network is activated in the absence of NCC phosphorylation Find the latest version : Integrated compensatory network is activated in the absence of NCC phosphorylation. *J Clin Invest.* 2015;125(5):2136–50.
23. Ellison DH, Velázquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest.* 1989;83(1):113–26.
24. Abdallah JG, Schrier RW, Edelstein C, Jennings SD, Wyse B, Ellison DH. Loop Diuretic Infusion Increases Thiazide-Sensitive Na/Cl -Cotransporter Abundance: Role of Aldosterone. *J Am Soc Nephrol.* 2001;(13):1335–41.
25. Loffing J, Hir MLE, Kaissling B. Modulation of salt transport rate affects DNA synthesis in vivo in rat renal tubules. *Kidney Int.* 1995;47:1615–23.
26. Cooper LB, Mentz RJ, Gallup D, Lala A, Devore AD, Vader JM, et al. Serum Bicarbonate in Acute Heart Failure : Relationship to Treatment Strategies and Clinical Outcomes. *J Card Fail.* 2016;22(9):738–42.
27. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, et al. NIH Public Access. *Cell Metab.* 2016;21(1):39–50.
28. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.

29. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005;112(12):154–235.
30. Peacock WF, Fonarow GC, Emerman CL, Mills RM, Wynne J. Impact of early initiation of intravenous therapy for acute decompensated heart failure on outcomes in ADHERE. *Cardiology*. 2006;107(1):44–51.
31. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*. 1998;351:389–93.
32. Sica DA, Deedwania PC. Pharmacotherapy in congestive heart failure: Drug absorption in congestive heart failure: Loop diuretics. *Congest Hear Fail*. 1998;4(5):37–43.
33. Felker GM, Connor CMO, Braunwald E. Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: Necessary? Evil? A Necessary Evil? *Circ Hear Fail*. 2010;2(1):56–62.
34. Stevenson LW, Goldsmith SR, Lewinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;797–805.
35. Brisco AMA, Zile MR, Hanberg JS, Perry F, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies : Insights from the DOSE Trial. *J Card Fail*. 2016;1–32.
36. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esparza FA, Brater DC. Loop Diuretics for Chronic Renal Insufficiency : A Continuous Infusion Is More Efficacious Than Bolus Therapy. *Am Coll Physicians*. 2017;360–6.
37. Kra BK, Schweda F, Kammerl M, Riegger GAJ. Diuretic therapy and diuretic resistance in cardiac failure. *Eur Ren Assoc Dial Transpl Assoc*. 1999;39–42.

38. Wilcox CS. New Insights into Diuretic Use in Patients with Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;798–805.
39. 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.
40. Connor CMO, Starling RC, Hernandez AF, Carolina N. Effects of Nesiritide and Predictors of Urine Output in Acute Decompensated Heart Failure Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1177–83.
41. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *Orig Investig*. 2013;310(23):2533–43.
42. Horng H. Chen, Margaret M. Redfield, Linda J. Nordstrom, Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett J. Angiotensin II AT 1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiology-Renal Physiol*. 2020;55905:1115–9.
43. Kula AJ, Hanberg JS, Wilson FP, Brisco MA, Bellumkonda L, Jacoby D, et al. Influence of Titration of Neurohormonal Antagonists and Blood Pressure Reduction on Renal Function and Decongestion in Decompensated Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2015;1–7.
44. D. Craig Brater MD. Diuretic Therapy. *N Engl J Med*. 1998;387–95.
45. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure. *Cardiology*. 2002;97201:132–43.
46. Gupta D, Georgiopoulou V V, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Reilly CM, Sands JM, et al. Dietary Sodium Intake in Heart Failure. *Contemp Rev Cardiovasc Med*. 2012;479–85.
47. Graziella Badin Aliti, RN, ScD; Eneida R. Rabelo, RN, ScD; Nadine

- Clausell, MD, PhD; Luís E. Rohde, MD, ScD; Andreia Biolo, MD, ScD; Luis Beck-da-Silva, MD S. Aggressive Fluid and Sodium Restriction in Acute Decompensated Heart Failure. *Am Med Assoc.* 2013;173(12):1058–64.
48. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop Diuretic Efficiency. *Circ Hear Fail.* 2014;7:261–70.
49. Damman K, Mbbch JAE, Califf RM, Starling RC, Meer P Van Der, Connor CMO, et al. Diuretic response in acute heart failure – an analysis from ASCEND-HF Jozine. *Am Hear Assoc.* 2015;1–28.
50. Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Wilson FP, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1014–22.
51. Hanberg JS, Rao V, Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Wilson FP, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure. *Circ Hear Fail.* 2016;1–12.
52. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2017;3414–24.
53. Damman K, Connor CMO. Dangerous diuretics or death defying drugs ? *Eur J Heart Fail.* 2011;1157–8.
54. Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi S, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Am Med Assoc.* 2011;1244–52.
55. Cox ZL. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;1–13.
56. Mullens W, Damman K, Harjola V, Mebazaa A, Rocca HB, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137–55.
57. Gary S. Francis, MD, Tamas Alexy, MD P. Furosemide Reimagined: Novel

- Subcutaneous Formulation for a 50-Year-Old Loop Diuretic Agent for the Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2018;6(1):1–2.
58. Costanzo MR, Saltzberg M, Sullivan JO, Sobotka P. Early Ultrafiltration in Patients With Decompensated Heart Failure and Diuretic Resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2047–51.
 59. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration Versus Usual Care for Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2043–6.
 60. 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.
 61. 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;337–46.
 62. Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, et al. ACCF / AHA Practice Guideline 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;240–327.
 63. Task A, Members F, McMurray JJ V, Uk C, Germany SDA, Auricchio A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology . Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;1787–847.
 64. Elkayam U, Ng TMH, Hatamizadeh P. Renal Vasodilatory Action of Dopamine in Patients With Heart Failure Magnitude of Effect and Site of Action. *Circulation.* 2008;200–5.

65. Joan Carles Trullàsa, José Luis Morales-Rull FF. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(Supl 1):36–41.
66. Emad F. aziz, Carlos L. Alviar, Eyal Herzog, Juan Pablo Cordova, Joseph H. Bastawrose, Chaithanya K. Pamidimukala, Andre Tojino, Terrence S. Park, Dan Musat MK. Continuous Infusion of Furosemide Combined with Low-Dose Dopamine Compared to Intermittent Boluses in Acutely Decompensated Heart Failure is Less Nephrotoxic and Carries a Lower Readmission at Thirty Days. *Hell J Cardiol*. 2011;52:227–35.
67. Paterna S, Di P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus , in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000;305–13.
68. Paterna S, Pasquale P Di, Parrinello G, Fornaciari E, Gaudio F Di, Fasullo S, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide Levels and Bioelectrical Impedance Measurements After Treatment With High-Dose Furosemide and Hypertonic Saline Solution Versus High-Dose Furosemide Alone in Refractory Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1997–2003.
69. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-Term Effects of Hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients With Compensated Heart Failure With New York Heart Association Class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342(1):27–37.
70. Konstam MA, Burnett JC, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE. Short-term Clinical Effects of Tolvaptan, an Oral Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized for Heart Failure. *Am Med Assoc*. 2007;297(12):1332–43.
71. Pang PS, Konstam MA, Krasa HB, Swedberg K, Zannad F, Blair JEA, et al. Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2233–40.

72. Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure : a systematic review and meta- analysis. 2017;BMC Cardio:1–11.
73. Rosner Mitchel H RC. Hyponatremia in Heart Failure : The Role of Arginine Vasopressin and Its Antagonism. Congest Hear Fail. 2010;16(4):7–14.