



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Resistencia del riñón al uso prolongado de diuréticos en pacientes caninos con insuficiencia cardiaca. Manejo terapéutico y alternativas.

Kidney resistance to chronic use of diuretics in dogs with congestive chronic heart failure. Treatment alternatives and management.

Autor/es

Sandra Morata Francisco

Director/es

Faustino Manuel Gascón Pérez

Facultad de Veterinaria

2016

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT.	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.2 MECANISMOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA	4
3.3 MECANISMOS COMPENSADORES EN LA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL:	5
3.4 ACTIVACIÓN NEUROENDOCRINA COMO RESPUESTA PARA EL MANTENIMIENTO DE LA P.A Y VOLUMEN PLASMÁTICO.	6
3.4.1 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO:	6
3.4.2 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA y EL RIÑÓN COMO SISTEMA DE COMPENSACIÓN PERIFÉRICA	6
3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE UNA INSUFICIENCIA CARDIACA.	8
3.6 CLASIFICACIÓN DE LOS GRADOS DE UNA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN LA AAC/CAC:	8
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	9
4.1 JUSTIFICACIÓN.	9
4.2 OBJETIVOS.	9
5. METODOLOGÍA.	9
5.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:	9
5.2 REVISIÓN DE CASOS DEL HVUZ:	9
6. RESULTADOS REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	10
6.1 TRATAMIENTO ANTE UNA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA.	10
6.2.1 USO DE DIURÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. CUÁNDO Y PORQUÉ ESTÁN INTEGRADOS EN LA ESTRATEGIA DEL TRATAMIENTO.	10
6.2.2 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTORA DE ANGIOTENSINA (ECA)	13
6.3 RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DE DIURÉTICOS:	15
6.3.1 RENDIMIENTOS DECRECIENTES DE LA FUROSEMIDA DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.	16
6.4 RELACIÓN ENTRE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA Y LA FUNCIÓN RENAL.	17
6.5 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA RESISTENTE: MANEJO DE LA RESISTENCIA A DIURÉTICOS.	17
6.6 ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	19
6.6.1 LA TORASEMIDA COMO DIURÉTICO DE ASA.	19
6.6.2 ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA-II).	20
6.6.3 ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA VASOPRESINA.	20
6.6.4 USO COMBINADO DE IECA Y ESPIRONOLACTONA.	20
6.6.5 ULTRAFILTRACIÓN.	21
7. REVISIÓN DE LOS CASOS DEL HOSPITAL VETERINARIO DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.	21
7.1 CASO 1: SUPUESTO A.	22
7.1.1 PROPUESTA DE ACTUACIÓN.	23
7.2 CASO 2: SUPUESTO B.	24
7.2.1 PROPUESTA DE ACTUACIÓN	25
7.3 SUPUESTO C.	26
8. CONCLUSIONES	27
8.1 CONCLUSIONES.	27
8.2 CONCLUSIONS.	27
9. VALORACIÓN PERSONAL.	28
10. BIBIOGRAFÍA	29
11. ANEXOS.	30
11.1 ANEXO I	30
11.2 ANEXO II	31

11.3. ANEXO III	32
11.4. ANEXO IV	33
11.5. ANEXO V	34

Resistencia del riñón al uso prolongado de diuréticos en pacientes caninos con insuficiencia cardiaca. Manejo terapéutico y alternativas.

1. RESUMEN

Las principales manifestaciones clínicas de la IC derivan de la acción de los mecanismos compensadores implicados en el mantenimiento de la presión arterial y del volumen plasmático. El efecto a largo plazo de estos mecanismos conllevan la formación de edema y signos congestivos. Por este motivo, el tratamiento principal está enfocado en reducir la congestión a base del uso de diuréticos capaces de conseguir beneficios sintomáticos rápidos. En esta revisión se describen los mecanismos de los principales diuréticos y su utilidad clínica. De todos ellos el diurético más utilizado en la clínica del perro es la furosemida. A lo largo del tratamiento, los efectos de la furosemida para una misma dosis parecen estar reducidos y requieren de un incremento en su dosificación. La persistencia de signos congestivos pese al uso de diuréticos potentes se reconoce como resistencia al uso de diuréticos. La cuestión que plantea cuáles son las causas sobre las que se establece una respuesta refractaria conlleva el planteamiento de un fenómeno de origen multifactorial. La interacción funcional que se establece entre el riñón y el corazón insuficiente puede ser uno de estos factores. Asimismo interacciones farmacológicas como el empleo de los AINEs y los efectos en la nefrona frente al incremento de solutos en el lumen tubular resultante del tratamiento diurético son factores que influyen en los rendimientos decrecientes del mismo. Esta situación terapéutica concomitante a la necesidad de reducir la actividad del SRAA, implica el abordaje de diferentes estrategias. Una de las estrategias clásicamente conocidas es el triple tratamiento diurético y el uso combinado de IECAs. No obstante el desenlace continúa siendo la ausencia de respuesta al tratamiento. Alternativas como el uso de diferentes diuréticos y su manejo combinado, ARA-II, vaptanes, y técnicas de ultrafiltración son objeto de valoración frente a esta situación.

Kidney resistance to chronic use of diuretics in dogs with congestive chronic heart failure. Treatment alternatives and management.

2. ABSTRACT.

The main clinical signs of a heart failure are due to the adaptive mechanisms involved in maintaining blood pressure and plasmatic volume. Edema and congestive signs are the result of this mechanisms over the long term. Diuretics are the mainstay of therapy to reduce congestion and get a quick response and a clinical improvement. This review describes the mechanism of action of available diuretic classes and their clinical use. Furosemide is the most used diuretic in dogs with heart failure. Throughout the treatment, the effects of furosemide for the same dose seems reduced and require an increased dosage. The persistence of congestive signs despite the use of potent diuretics is known as resistance to the use of diuretics. The question of what are the causes for which there is a refractory response involves thinking over a phenomenon of multifactorial origin. The functional interaction established between the kidney and the failing heart may be one of these factors. Drug interactions such as using of NSAIDs and effects at the different nephron levels due to an

increase of solutes in the resulting tubular lumen of diuretic therapy are also reasons that influencing diminishing effects. This therapeutic situation needs in addition reducing RAAS activity, which involves the use of different strategies. One of these strategies is triple diuretic therapy and the combined use of ACE inhibitors. However the outcome remains the lack of response to treatment. Alternatives such as using other diuretics and their combined use, ARBs, vaptans, and ultrafiltration techniques could be raised.

3. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico que cursa con un deterioro del bombeo cardiaco, lo que conlleva la reducción de volumen de sangre eyectado y dificultad en el retorno venoso. Las necesidades metabólicas tisulares quedan a expensas de la capacidad de bombeo del corazón, durante el deterioro del mismo, el corazón no puede impulsar sangre a un ritmo adecuado. Se trata un deterioro progresivo que no sólo atiende a la incapacidad cardiaca de satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos, sino que además conlleva la alteración de los miocitos cardíacos como resultado de alteraciones moleculares que deprimen la capacidad de contractilidad y relajación miocárdica y complican las alteraciones hemodinámicas asociadas a la insuficiencia cardiaca.¹

Es preciso abordar una información general acerca de los mecanismos asociados a la IC, ya que serán estos lo que justifiquen los objetivos terapéuticos y los fenómenos asociados al manejo de la enfermedad.

3.2 MECANISMOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca puede aparecer fundamentalmente por tres razones:

- i. Por la incapacidad del corazón de impulsar sangre adecuadamente.
- ii. Por un llenado ventricular inadecuado.
- iii. Por ambas causas concomitantes.

El resultado final en los tres casos es una reducción del volumen sistólico, lo que conduce a una disminución del gasto cardíaco y a una tendencia de la disminución de la presión arterial.

Muchas situaciones y diferentes cardiopatías pueden progresar hacia la insuficiencia cardiaca. Sea cual sea la causa, existe un descenso inicial del gasto cardiaco que disminuye la presión arterial. Los mecanismos compensadores que se activan para restaurar y mantener la presión arterial serán los responsables con el paso del tiempo de la manifestación de los signos clínicos.

El sistema cardiovascular es parte de un sistema integrado de control biológico que trabaja en cooperación con el sistema nervioso central y los sistemas renal y endocrino para mantener las variables cardiovasculares en valores fisiológicos. Las dos principales prioridades de este sistema integrado son el mantenimiento de la presión arterial y la conservación de un volumen plasmático eficaz. Los cambios en estas dos variables fisiológicas son detectados por lo siguientes mecanismos¹:

- ❖ Barorreceptores de alta presión del cayado aórtico y el seno carotídeo.

- ❖ Mecanorreceptores del miocardio ventricular.
- ❖ Receptores de volumen de las aurículas y grandes venas.
- ❖ Aparato yuxtaglomerular de los riñones.

3.3 MECANISMOS COMPENSADORES EN LA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL:

La respuesta inmediata es una disminución de los estímulos parasimpáticos y un aumento de los simpáticos que ocasionan vasoconstricción (incremento de la impedancia arterial) y taquicardia (aumento del gasto cardíaco). Mientras que las respuestas vagales tienden a ser inmediatas y de corta duración, las simpáticas son más lentas pero de acción más prolongada en el tiempo¹.

Por su parte en el sistema renal, el descenso de la presión arterial implica una reducción del flujo sanguíneo, lo cual induce a la liberación de renina y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que contribuye a la vasoconstricción y ocasiona retención de agua y sodio, lo que aumenta el volumen circulatorio. El resultado final de la liberación de renina es un aumento de angiotensina II y aldosterona. La angiotensina II estimula la sed y la liberación de ADH, lo que ocasiona retención de agua. La aldosterona causa retención de sodio y agua, así como una mayor eliminación de potasio por parte de los riñones. Ante determinadas situaciones que cursen con una pérdida acusada de volumen sanguíneo (como una hemorragia o deshidratación) los mecanismos compensadores suponen una respuesta aguda para mantener la vida del animal. Sin embargo, mientras la causa del problema no se elimine en el curso de una insuficiencia cardíaca, los mecanismos compensadores están activados de forma crónica. En un intento de mantener la presión arterial, el sistema cardiovascular permite que la presión venosa aumente y redistribuya el gasto cardíaco, manteniendo el flujo sanguíneo principalmente hacia los órganos esenciales. La compensación no puede considerarse una respuesta aislada de la circulación. El corazón y los miocitos sufren cambios para adaptarse a la disfunción ventricular. Una característica común de todas las respuestas compensadoras es que los efectos a corto plazo son beneficiosos, en tanto que los efectos a largo plazo son perjudiciales. En los perros, habitualmente la insuficiencia cardíaca es un problema crónico y la fase de descompensación transitoria se fusiona con las siguientes fases¹:

I. Fase de hiperfunción estable: a medida que la compensación tiene lugar, el gasto cardíaco y los signos clínicos mejoran de forma constante, gracias a que el corazón y la circulación están llevando a cabo un trabajo extra.

II. Fase de agotamiento y cardiosclerosis progresiva: la hiperfunción crónica conduce a una progresión de la disfunción ventricular izquierda, muerte de los miocitos, desarrollo de signos clínicos y en último caso fallecimiento.

3.4 ACTIVACIÓN NEUROENDOCRINA COMO RESPUESTA PARA EL MANTENIMIENTO DE LA P.A Y VOLUMEN PLASMÁTICO.

La insuficiencia cardiaca congestiva es el resultado de la disminución del gasto cardíaco y la hipertensión arterial. Los mecanismos neuroendocrinos incluyen sistemas de vasoconstricción/retención de sodio y sistemas vasodilatadores/natriuréticos. Todos los mecanismos neuroendocrinos están funcionando en su totalidad durante una ICC grave. El efecto global de la activación neuroendocrina consiste en vasoconstricción, retención de sodio y agua e hipertrofia del ventrículo izquierdo, lo que conduce a una remodelación ventricular y de los vasos periféricos¹

3.4.1 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO:

La ICC se acompaña, a su vez, de un aumento generalizado de la actividad nerviosa simpática y atenuación del tono parasimpático:

El aumento de la actividad simpática es parcialmente responsable de la vasoconstricción y la retención de sodio y agua, mientras que la disminución de los depósitos de noradrenalina y los cambios de los receptores adrenérgicos conducen a una disminución de la respuesta contráctil de los miocitos y de la respuesta cronótropa del nódulo sinusal durante el ejercicio¹

3.4.2 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA y EL RIÑÓN COMO SISTEMA DE COMPENSACIÓN PERIFÉRICA

Un descenso del gasto cardiaco disminuye el flujo sanguíneo renal y aumenta la descarga simpática, lo que ocasiona sobre el riñón vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo. La renina se libera a partir de la activación del aparato yuxtaglomerular por la estimulación de receptores adrenérgicos beta y la disminución del flujo sanguíneo renal. El resultado final de la liberación de la renina es un aumento de la angiotensina II y aldosterona. Al mismo tiempo se desarrolla una respuesta compensadora al efecto vasoconstrictor de la angiotensina II a nivel intrarrenal, a partir de la liberación de la prostaglandina E, la cual estimulada por la acción de la angiotensina II, dilata la arteriola renal aferente y contrae la arteriola eferente². Esta respuesta sobre la vasculatura renal ayuda a mantener niveles de resistencia vascular dentro de la normalidad, manteniendo una tasa de filtración glomerular a pesar de la reducción del flujo sanguíneo renal. Sin este efecto protector, la vasoconstricción generalizada produciría una disminución del flujo sanguíneo renal y de la velocidad del filtrado glomerular (VFG)¹.

LA RENINA:

Cuando el gasto cardiaco está disminuido se estimula la liberación de renina a través de dos niveles; por un lado a partir de la estimulación directa de los receptores adrenérgicos beta (incremento del tono simpático) y por otro lado a partir de la reducción de flujo renal en el aparato yuxtaglomerular de los riñones. La renina aumenta la concentración de angiotensina II. Una serie de

efectos de la angiotensina II hace que se eleve inicialmente la presión arterial hacia el intervalo normal, no obstante la perpetuación de sus efectos conducirá a un círculo vicioso que contribuirá a un mayor empeoramiento de la función ventricular¹.

LA ANGIOTENSINA.

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor. El incremento de la concentración de angiotensina II provocado por la liberación de renina permite una respuesta directa de vasoconstricción, la cual es la responsable de aumentar la resistencia arteriolar y por tanto de normalizar la presión arterial, sin embargo aumenta también la poscarga (esto afecta negativamente al gasto cardiaco e implica mayor consumo de oxígeno miocárdico). El retorno venoso también queda influido por la acción vasoconstrictora de la angiotensina II, al reducir la capacidad venosa se impulsa el retorno hacia el corazón y aumenta el gasto cardiaco. Además de ser un potente vasoconstrictor, la angiotensina II tiene otras propiedades¹:

- Constituye el secretagogo principal para la aldosterona.
- Potencia la liberación presináptica de noradrenalina.
- Estimula la liberación de la hormona antidiurética.
- Favorece la reabsorción tubular renal de sodio.

LA ADH Y LA ALDOSTERONA.

Este eje endocrino se estimula gracias a la acción de la angiotensina II. La hormona antidiurética o ADH genera vasoconstricción y estimula la reabsorción de agua en los túbulos distales renales. La aldosterona incrementa la retención de sodio, y en consecuencia de agua, y contribuye a la disfunción de los barorreceptores. La repercusión directa de la acción de la aldosterona sobre los tejidos es el incremento de la rigidez tisular y la disminución de la capacidad de distensibilidad del sistema arterial, debido fundamentalmente al incremento de agua corporal total y al aumento de agua tisular. Otro de los efectos de la aldosterona es el aumento de la excreción de potasio y magnesio aún cuando hay valores séricos normales¹.

Con todo ello, a su vez la angiotensina II incrementa la actividad simpática, provoca vasoconstricción de la arteria renal eferente y estimula la sed. Las consecuencias sobre el eje cardio-renal son por una parte el incremento de la poscarga y de consumo de oxígeno miocárdico, y por otra parte la inducción a la retención de sodio y agua a nivel renal. La acción conjunta del SRAA implica la remodelación cardiaca y de los vasos periféricos, una condición que favorece la progresión de la disfunción ventricular izquierda. Además es preciso señalar que la acción de la angiotensina II induce necrosis de los miocitos, asociada a un aumento de la apoptosis lo que favorece la pérdida de miocardio y a la perpetuación y progresión de la disfunción cardiaca¹.

3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE UNA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Los perros con insuficiencia cardíaca congestiva acuden al veterinario habitualmente por la presencia de tos, disnea, intolerancia al ejercicio, dilatación abdominal o síncope. La etiología de los signos clínicos mencionados está relacionada con la acción de los mecanismos compensadores enfocados a restaurar una presión arterial normal: la retención de sodio y agua aumenta el volumen circulante y la presión arterial, efecto que está potenciado por la vasoconstricción. La hipertensión venosa y congestión microcirculatoria conduce a la trasudación de líquidos hacia las cavidades orgánicas o al intersticio; derrame o ascitis, cuando se trata de la dilatación abdominal, y edema pulmonar o efusión pleural cuando se trata de disnea, tos e intolerancia al ejercicio. Estos síntomas se desarrollan preferentemente en el lecho capilar que es drenado por el ventrículo insuficiente. Así, la elevación de la presión venosa pulmonar y la presión hidrostática capilar conlleva el desarrollo de edema pulmonar, mientras que la hipertensión venosa sistémica causa distensión yugular, congestión hepática, ascitis y edema subcutáneo. El síncope puede deberse a un descenso en el gasto cardíaco en un corazón insuficiente o a la presencia de arritmias concomitantes¹.

3.6 CLASIFICACIÓN DE LOS GRADOS DE UNA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN LA AAC/CAC:

Las directrices para la estadificación de la insuficiencia cardíaca basadas en la Asociación Americana del Corazón y Colegio Americano de Cardiología³ describen la progresión de la enfermedad en cuatro fases a lo largo del tiempo

CLASIFICACIÓN	GRADO DE GRAVEDAD
A	Pacientes en alto riesgo de desarrollar una IC, pero sin identificar anomalías cardíacas aparentes
B*	B₁ Animales asintomáticos sin signos de remodelación
	B₂ Animales asintomáticos pero con signos de remodelación.
C	Anomalías cardíacas estructurales, con síntomas presentes o pasados de la IC
D	Persistencia de síntomas de IC en fase final

*Estadio B: evidencias objetivas de enfermedad cardíaca pero que no han desarrollado signos clínicos. Debido a las implicaciones clínicas para el pronóstico y tratamiento se establecen dos subniveles de estadio B AAC/CAC: Asociación Americana del Corazón y Colegio Americano de Cardiología³

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

4.1 JUSTIFICACIÓN.

El desarrollo de este trabajo se fundamenta en la realización de un estudio bibliográfico que permita plantear alternativas a un problema importante en el tratamiento de la IC congestiva en perros; situaciones de pacientes refractarios al tratamiento como resultado del desarrollo de resistencia a los diuréticos, así como la falta de respuesta a los mismos por otros mecanismos, serán objeto de estudio a lo largo de toda la revisión. En base a esta información se plantearán las alternativas más actualizadas que permitan contemplar nuevas estrategias de tratamiento.

4.2 OBJETIVOS.

- Desarrollar una revisión bibliográfica actualizada que contraste las situaciones teóricas con la clínica real.
- Obtener los conocimientos necesarios para la elaboración de una conclusión con significado práctico, a partir de la cual se contraste la información teórica general recibida a lo largo de la carrea con la asumida durante el desarrollo del trabajo.

5. METODOLOGÍA.

5.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

La revisión bibliográfica para la elaboración de este trabajo ha recurrido a la herramienta Alcorze como búsqueda unificada que permite acceder a la mayoría de los recursos de información en la colección de la Universidad de Zaragoza así como de fuentes externas. Los artículos seleccionados han abordado tanto materia de medicina humana como veterinaria en relación al tratamiento de la insuficiencia cardíaca, de su fisiopatología y del uso terapéutico de los diuréticos. El contenido bibliográfico parte desde el año 1996, hasta el 2016. Asimismo se ha recurrido a la revisión de libros de medicina interna, farmacología y fisiología, y a ponencias de congresos especializados en la materia.

5.2 REVISIÓN DE CASOS DEL HVUZ:

La revisión de los casos del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza ha contemplado la selección de aquellos casos de pacientes más representativos de los mecanismos descritos durante la revisión. Ha supuesto el estudio y seguimiento de ocho historiales clínicos para la selección los dos supuestos más comunes el tratamiento de la ICC, y su revisión detallada en el trabajo.

6. RESULTADOS REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

6.1 TRATAMIENTO ANTE UNA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA.

Las prioridades inmediatas a la hora de establecer un tratamiento fundamentan su atención sobre la resolución de edema o derrame, el mantenimiento de una presión de perfusión tisular adecuada, y un aporte adecuado de flujo sanguíneo a los tejidos vitales¹. El *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) ha establecido un consenso terapéutico que relaciona las terapias consensuadas y no consensuadas con cada estadiaje del paciente. A partir de esta guía³ se ha elaborado en cuadro comparativo donde se resume el manejo terapéutico consensuado y las alternativas terapéuticas no consensuadas. (Veáse Tabla 1, Anexo I; Tabla I, Anexo II)

Los objetivos consisten en combatir la congestión, mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, acabar con las secuelas neurohormonales adversas y prolongar el periodo de supervivencia¹.

El tratamiento farmacológico triple con furosemida y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), frecuentemente junto con un inotropo positivo (dentro de los que se incluyen los digitálicos y el pimobendán) constituye el fundamento de tratamiento en los perros con insuficiencia cardiaca:

6.2.1 USO DE DIURÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. CUÁNDO Y PORQUÉ ESTÁN INTEGRADOS EN LA ESTRATEGIA DEL TRATAMIENTO.

El riñón representa el principal órgano diana de las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales que ocurren con un corazón insuficiente. La activación del sistema nervioso simpático, la estimulación del SRAA y las alteraciones hemodinámicas intrarrenales contribuyen a un estado ávido de retención de sodio y agua. La importancia de la administración adecuada de diuréticos en el tratamiento se debe a que son los fármacos más eficaces para conseguir beneficios sintomáticos rápidos, y son los únicos capaces de controlar la retención de líquidos en la insuficiencia cardiaca¹.

Las tres clases principales de diuréticos se clasifican en diuréticos de asa, diuréticos tiacídicos y diuréticos ahorradores de potasio. Cada uno actúa en un sitio diferente de la nefrona.

DIURÉTICOS DE ASA.

Los inhibidores del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, también denominados diuréticos de asa constituyen un grupo de diuréticos que tienen en común su capacidad para inhibir el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ en la rama gruesa ascendente del asa de Henle⁴. Aunque no comparten la misma estructura química se incluyen en este grupo la furosemida y bumetanida (sulfamoilbenzoatos), la torasemida (derivado de la sulfonilurea), y el ácido etacrínico (derivado del ácido fenoxicético)⁴. De todos ellos el diurético de asa más utilizado en la clínica de pequeños animales es la furosemida⁵. La unión de los diuréticos de asa al cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ bloquea su función. Esta inhibición incrementa la fracción de excreción Na^+ y Cl^- y evita su reabsorción hacia el intersticio, reduciendo el

gradiente medular normal y favoreciendo de este modo la diuresis¹. Las consecuencias diuréticas son importantes ya que en condiciones fisiológicas en el fragmento de la rama ascendente del asa de Henle, también llamado fragmento grueso, se reabsorbe alrededor del 25% del sodio filtrado⁶. La fracción excretada y no reabsorbida de sodio y cloro llegará al túbulo contorneado distal y colector junto con abundante agua en concentración y cantidad incompatible con la reabsorción a este nivel de la nefrona, con lo que termina siendo excretada. Así, los diuréticos de asa pueden llegar a provocar una excreción del 20 al 25% del sodio filtrado a nivel glomerular⁶.

FARMACOCINÉTICA.

La diuresis es el resultado de la capacidad del fármaco para llegar a la luz del túbulo renal, y por tanto de su concentración a este nivel⁶. Esta variable depende a su vez de la dosis, de su biodisponibilidad oral, de su unión a proteínas plasmáticas y de su eliminación, la cual es muy variable y se excretan sólo parcialmente por la orina⁴.

En términos generales, los diuréticos de asa se absorben bien por vía oral, inician su acción antes de los 30 minutos y sus efectos duran de 6 a 8 horas. Por vía intravenosa el comienzo de acción se observa aproximadamente a los 5 minutos, aunque su intensidad es similar a la observada por vía oral^{1,4}.

Todos los fármacos de este grupo se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas (>95 %) por lo que a nivel del glomérulo son filtrados en escasa cantidad, sin embargo son secretados por el túbulo proximal a partir de un mecanismo de transporte activo. La forma de eliminación depende de la naturaleza del diurético; en términos generales son eliminados parcialmente por orina en forma activa y parcialmente son metabolizados. Por tanto su semivida depende en gran medida de la capacidad y funcionalidad metabólica del paciente. El 50% de la dosis de furosemida se excreta inalterada por orina, y el 50% restante se conjuga con ácido glucurónico en los riñones. Por lo tanto en aquellos pacientes que padezcan insuficiencia renal, la conjugación de la furosemida a este nivel también estará disminuida lo que conlleva una prolongación de la semivida plasmática. Por otro lado la bumetanida y la torasemida se metabolizan a nivel hepático (50 y 80% respectivamente), por este motivo es de esperar que en aquellos pacientes con insuficiencia hepática se manifieste una prolongación de la semivida plasmática para ambos diuréticos de asa⁴.

El parámetro quizás más relevante es la biodisponibilidad debido a que puede presentar un intervalo de valor demasiado amplio, lo que dificulta predecir la dosis necesaria y conlleva titular diferentes dosis para un mismo paciente antes de concluir que el fármaco no es efectivo⁴. Se ha descrito que la bumetanida y torasemida tienen una biodisponibilidad oral más constante que la furosemida (intervalos del 80% al 100% y del 10 al 100% respectivamente)⁷. La respuesta diurética ocurre de forma más lenta con torasemida intravenosa que con furosemida, pero torasemida ocasiona diuresis durante un mayor periodo⁸.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS DIURÉTICOS DE ASA.

Los diuréticos de asa aumentan el transporte de sal y agua hacia segmentos más distales de la nefrona, lo que conlleva incremento de la excreción renal de H^+ y K^+ . La hipopotasemia es más frecuente cuando se utiliza dosis altas y mantenidas⁴.

DIURÉTICOS TIACÍDICOS.

Los diuréticos inhibidores del cotransportador Na^+/Cl^- también denominados tiacidas o diuréticos tiacídicos, son conocidos asimismo de bajo techo o de baja potencia en contraposición con los diuréticos de asa que presentan una potencia diurética mayor⁴.

Los diuréticos tiacídicos actúan a nivel del túbulo contorneado distal, inhiben la reabsorción en menor medida que los diuréticos de asa. No obstante incrementan de un 1% a un 8% la carga final de Na^+ . Sin embargo el aumento de transporte de Na^+ al túbulo colector incrementa la secreción de potasio (K^+) e hidrógeno (H^+) y en consecuencia favorece el desarrollo de hipopotasemia y alcalosis metabólica¹.

El uso terapéutico de diuréticos tiacídicos puede estar indicado ante cuadros de edema pulmonar resistente en combinación sinérgica con la administración de diuréticos de asa. No obstante el riesgo de desarrollar una hipopotasemia implica cautela en su aplicación, el planteamiento de una estrategia terapéutica con el fin de prevenir la pérdida excesiva de potasio puede resolverse mediante la administración del diurético tiacídico cada 2 ó 3 días mientras se mantiene el tratamiento continuo todos los días con furosemida¹.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS DIURÉTICOS TIACÍDICOS.

Los efectos adversos más relevantes derivan de su acción renal: hipotensión, hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia⁴.

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO: ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES.

Este grupo de fármacos también se conoce como antagonistas de receptores de aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. La aldosterona es una hormona mineralocorticoide que forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La unión de la aldosterona a sus receptores específicos en las células epiteliales del túbulo distal y colector favorece la reabsorción de Na^+ y la excreción de H^+ y K^+ , con las consiguientes alteraciones hemodinámicas derivadas del aumento del volumen intravascular⁴.

Los fármacos de este grupo inhiben de manera competitiva y reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico, situado en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. Su eficacia diurética está, por lo tanto, relacionada con los niveles endógenos de aldosterona;

cuanto mayor sean estos niveles, mayor será el efecto de estos fármacos sobre la excreción urinaria⁴. Por esta razón tradicionalmente los diuréticos ahorradores de potasio se asignaban sólo en las últimas fases de la insuficiencia cardíaca o en pacientes con hipopotasemia¹; inhibiendo la reabsorción de sodio a la altura del túbulo contorneado distal y porción inicial del túbulo colector, reducen la eliminación de potasio. Sin embargo actualmente han cobrado importancia ante la estrategia terapéutica frente a la progresión de la cardiomiopatía mediada neurohormonalmente¹. Existen dos tipos de ahorradores de potasio según su acción inhibitoria; los inhibidores de la aldosterona (espironolactona y eplerenona) y los inhibidores de los canales de sodio en el epitelio renal, estos últimos carecen de evidencias para su utilización en la ICC⁶.

Actualmente son los inhibidores de la aldosterona los que están dirigidos a las estrategias de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes tratados con IECAs, en lo que puede desarrollarse “un escape de la aldosterona”. El mecanismo exacto que explica el aumento de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina es desconocido, aunque los incrementos de los valores de potasio inducidos por los inhibidores de la ECA puede ser un factor contribuyente¹.

La aldosterona favorece la producción de intercambiadores de Na^+/K^+ a lo largo de la superficie de la luz del túbulo distal y los conductos colectores, por tanto incrementa la capacidad de reabsorción de Na^+ . Además la aldosterona contribuye a la fibrosis miocárdica, aumenta el tono simpático y posiblemente la resistencia a diuréticos¹. Los efectos antialdosteronérgicos de la espironolactona han demostrado mejorar el resultado en la insuficiencia cardíaca, a través de sus efectos favorables sobre la variabilidad del ritmo cardíaco y tono adrenérgico cardíaco, reducción en la fibrosis cardíaca con mejoría en el pronóstico⁹.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS DIURÉTICOS AHORADORES DE POTASIO

Si no se controla la función renal ni la evolución del potasio de un modo preventivo, la espironolactona puede producir hiperpotasemia⁴

6.2.2 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

Los diuréticos, empleados en primera instancia como estrategia terapéutica frente a una insuficiencia cardíaca congestiva estimulan en gran medida el eje renina-angiotensina-aldosterona, por esta razón su empleo en monoterapia resulta ineficaz; ante un incremento de concentración de cloruro sódico en el fluido tubular, la acción de los diuréticos reduce el transporte de sodio a la mácula densa, lo que conlleva secundariamente la activación del SRAA¹.

En relación a la insuficiencia cardíaca la activación de la cascada neurohormonal comienza con frecuencia ante la detección de una falta de llenado arterial por parte de mecanorreceptores en el seno carotídeo, la consecuente activación simpática conlleva vasoconstricción, activación de SRAA y aumento de ADH. Mientras la angiotensina II ejerza su acción como estímulo de liberación de la hormona antidiurética y aldosterona, los mecanismos de retención de agua y sodio seguirán

desarrollándose, la vasoconstricción arterial y venosa conllevará un incremento tanto de la precarga como de la poscarga, lo que conduce a un mayor consumo de oxígeno miocárdico y en consecuencia progresión de la enfermedad. Los fármacos diseñados para inhibir la enzima convertidora de la angiotensina bloquean la formación de la angiotensina II, favorecen un aumento de los valores circulatorios de bradicinina (sustancia vasodilatadora) y reducen temporalmente las concentraciones circulatorias de aldosterona. Asimismo, la inhibición secundaria de la liberación de aldosterona ayuda a reducir la retención de Na^+ y agua¹.

Los IECAs son vasodilatadores relativamente débiles en comparación con los vasodilatadores arteriales de acción directa como hidralazina y su capacidad diurética es muy inferior a la actividad de los diuréticos de asa. Los compuestos que inhiben la ECA son numerosos y varían su estructura química, potencia, disponibilidad vía de eliminación¹

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS IECAS.

La angiotensina II sin embargo es importante en la mediación de la constricción arteriolar eferente renal, que garantiza la filtración glomerular cuando desciende el flujo sanguíneo a nivel del riñón. Uno de los efectos adversos derivados del tratamiento con IECAs es su capacidad para reducir la producción de angiotensina II; como resultado se favorece la vasodilatación de la arteriola eferente renal, y por tanto la reducción de la tasa de filtrado glomerular¹.

I. REDUCCIÓN DE LA TASA DEL FILTRADO GLOMERULAR Y EL DESARROLLO DE AZOEMIA:

La tasa de filtración glomerular se determina mediante la presión capilar glomerular (la presión es igual al producto de flujo por la resistencia $P=Q \times R$) por ello en última instancia se puede afirmar que la tasa de filtración glomerular está determinada por el flujo plasmático renal y el grado de vasoconstricción en las arteriolas eferentes. Ante una insuficiencia cardiaca el flujo renal está disminuido, por lo que a priori la tasa de filtración glomerular también, sin embargo los efectos de vasoconstricción de la angiotensina II a nivel de la arteriola eferente permite una tasa de filtración glomerular mantenida¹.

La capacidad de los IECAS sobre la reducción de angiotensina II implica una vasodilatación de la arteriola eferente renal y en consecuencia una reducción de la tasa de filtrado glomerular. Ante una insuficiencia cardiaca en la que no puede incrementarse el gasto cardiaco el flujo plasmático renal no puede compensar sin vasoconstricción, esto puede ocasionar un episodio agudo de azoemia¹.

II. HIPOTENSIÓN SINTOMÁTICA:

Los inhibidores de la ECA reducen la resistencia vascular sistémica mediante la disminución de las concentraciones circulantes de angiotensina II y el aumento de la bradicinina. En pacientes con IC grave, la hipotensión no se puede compensar debido al un gasto cardiaco comprometido, cuyo incremento es incapaz de conservar una presión arterial sistémica mantenida¹. Durante el manejo terapéutico si un paciente comienza a mostrar signos de resistencia al tratamiento, es conveniente

realizar una evaluación de la presión arterial antes de instaurar medidas más intensivas para combatir la insuficiencia cardiaca⁴.

III. HIPERPOTASEMIA:

La hiperpotasemia es consecuencia tanto de la reducción del filtrado glomerular como de la reducción de concentración de aldosterona circulante; en ausencia de esta última se incrementa la pérdida de Na⁺ y se retiene más K⁺. Sin embargo esta complicación es menos probable considerando la idea de que el manejo terapéutico de la ICC conlleva el empleo de diuréticos potentes que favorecen la pérdida de potasio y evitan en gran medida el desarrollo de hiperpotasemia.

6.3 RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DE DIURÉTICOS:

En aquellos pacientes de insuficiencia cardiaca avanzada, la pauta terapéutica conlleva un incremento moderado en la dosificación de diuréticos de asa como la furosemida debido a un descenso en su rendimiento. Los rendimientos decrecientes de la dosis de furosemida no sólo reflejan el empeoramiento de la condición de la enfermedad, sino también la resistencia diurética⁶. Sin importar el intervalo de dosis ni la vía de administración, los segmentos de la nefrona distales al asa de Henle son capaces de producir resistencia a los diuréticos. El aumento de la exposición a los solutos en la nefrona distal favorece la hipertrofia y el incremento de la capacidad de reabsorción en la primera parte del túbulo distal, el túbulo colector y el conducto colector cortical¹⁰.

La resistencia a diuréticos se ha definido como la persistencia de edema a pesar de un tratamiento diurético adecuado junto a la restricción en el aporte de sal⁶.

En pacientes humanos con IC avanzada la resistencia a los diuréticos se debe a una compleja interacción entre determinados fármacos y variables fisiológicas⁶. Una de las variables que han de tomarse en cuenta ante la presencia de signos congestivos durante el tratamiento de la ICC es el cumplimiento del mismo por parte del propietario, puesto que la urgencia miccional y la intensidad de la diuresis interfieren sobre la realización de una vida normal. Lo que análogamente se ha descrito en pacientes humanos⁶ puede traducirse en el incremento de la frecuencia de micción y en consecuencia de paseos sobre la mascota.

Bajo condiciones fisiológicas normales, la circulación esplénica recibe aproximadamente el 25% del gasto cardiaco, esto conlleva que el intestino sea uno de los órganos más intensamente perfundidos en reposo. Ante un incremento del tono simpático hay una reducción de la perfusión sanguínea debido a la vasoconstricción, lo que se traduce en alteraciones vasculares intestinales que conllevan alteraciones funcionales, principalmente anomalías de la pared intestinal¹¹. Conforme progresan los signos clínicos congestivos, la formación de edema gastrointestinal y la hipoperfusión reducen la capacidad de absorción de los fármacos administrados por vía oral. La absorción de la furosemida se deteriora en mayor grado que la torasemida o la bumetanida⁹. Una vez absorbido el diurético a través de la absorción intestinal, se unen a proteínas plasmáticas y requieren de una secreción tubular activa para entrar en el espacio luminal

de la nefrona. La pobre perfusión esplénica, el edema pancreático e intestinal y la linfangiectasia intestinal secundaria a la ICC pueden reducir la absorción también de nutrientes y promover la pérdida de proteínas, desarrollándose hipoalbuminemia y una disminución de la función inmunitaria⁵. La hipoalbuminemia puede contribuir por otro lado a una menor respuesta terapéutica, puesto que la proporción de proteínas de unión al diurético están reducidas y se promueve su inactivación dentro de la circulación⁹. Dicho fenómeno es más acusado en la furosemida que en otros diuréticos de asa debido a que la duración de su vida media es más corta en relación al resto⁶. En pacientes con enfermedad glomerular la pérdida de albúmina a través de la filtración glomerular hace que se una a la furosemida intraluminal y afecta a su interacción con el cotransportador $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$. En adición a ello, ante una enfermedad renal concurrente la llegada del diurético de asa al túbulo renal está muy disminuida, por lo que para conseguir concentraciones adecuadas del fármaco en la luz tubular se deben aumentar considerablemente las dosis⁶. Ante fenómenos fisiopatológicos que generen azotemia, ya sean por causas prerrenales, renales o posrenales, el mayor nitrógeno ureico en sangre compite con la furosemida en los transportadores de aniones orgánicos, disminuyendo así la eficacia de la furosemida⁹.

El uso concomitante de fármacos inhibidores de las prostaglandinas (como los antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) puede anular la acción diurética de los diuréticos de asa¹² compitiendo con la furosemida en la transferencia a través de las células tubulares proximales⁹.

Cabe mencionar que si bien la mayoría de los fenómenos que fomentan el desarrollo progresivo de la resistencia a diuréticos cursan a largo plazo, existe una tolerancia a diuréticos a corto plazo que se refiere a un descenso en la respuesta después de que se haya administrado la primera dosis de diurético. Este fenómeno, denominado «de rebote» o «de frenada», es un mecanismo desarrollado para proteger el volumen intravascular y prevenir una excesiva pérdida de sal y fluidos. Los mecanismos que parecen estar implicados son la activación de los sistemas nervioso simpático, SRAA y la supresión de la secreción de péptido natriurético auricular^{7,13}. En relación a éste último el péptido natriurético auricular es una hormona polipeptídica cíclica de origen cardiaco que es secretada en concentraciones muy elevadas ante una IC.

6.3.1 RENDIMIENTOS DECRECIENTES DE LA FUROSEMIDA DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

Como ya se ha mencionado, de entre los diuréticos descritos, actualmente la furosemida es el diurético de asa más ampliamente utilizado en perros con insuficiencia cardiaca⁵. En el caso de la furosemida administrada por vía oral, la proporción de la dosis absorbida es en promedio del 50%, pero puede variar entre el 10 y el 100%⁴, proporción que depende de la eficacia en la absorción a nivel del tracto gastrointestinal antes de entrar en la circulación⁹. Esta variable puede presentar valores reducidos de biodisponibilidad más acusados en pacientes con insuficiencia cardiaca severa, especialmente de fallo cardiaco derecho acompañado de edema gastrointestinal o hipoperfusión,

puesto que la capacidad de absorción se encuentra amedrantada y en consecuencia la concentración del fármaco en sangre reducida. Por otra parte, todos los fármacos de asa se unen a proteínas plasmáticas⁴, concretamente la furosemida se une a la albumina y requiere la secreción tubular activa para entrar en el espacio luminal de la nefrona. Esta característica farmacodinámica hace que en pacientes con hipoalbuminemia, las proteínas de unión a la furosemida estén reducidas y se promueva la inactivación de la molécula diurética dentro de la circulación⁹. La albúmina no sólo hace las veces de molécula transportadora sino que además ayuda a proporcionar la furosemida a los transportadores de aniones orgánicos del túbulo contorneado proximal, y una vez dentro de la luz tubular la furosemida se puede enlazar con el cotransportador $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ en el asa ascendente de Henle⁹.

6.4 RELACIÓN ENTRE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA Y LA FUNCIÓN RENAL.

El control fisiológico que trabaja sobre el sistema cardiovascular está integrado por el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema renal. La interacción funcional que existe entre el riñón y el corazón implica cierta vulnerabilidad frente a los efectos deletéreos que conlleve la pérdida de función de uno de los dos órganos sobre el otro¹⁴. En medicina humana, esta correlación entre sistemas ha sido acuñada desde el 2004 por el NHLBI (*National Heart Lung and Blood Institute*) con el nombre de síndrome cardiorrenal¹⁵

Se han descrito múltiples hipótesis para explicar su fisiopatología, como la desregulación hemodinámica y, recientemente, mecanismos neurohumorales e inmunológicos que intervienen en su desarrollo y perpetuación¹⁵

Las terapias farmacológicas utilizadas en la IC pueden condicionar un deterioro mayor de la función renal; sin embargo, simplemente pueden estar identificando a pacientes con mayor compromiso hemodinámico y, por lo tanto, con mayor predisposición a la disfunción renal, en vez de ser las causantes de este deterioro¹⁶

6.5 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA RESISTENTE: MANEJO DE LA RESISTENCIA A DIURÉTICOS.

Con el paso del tiempo, muchos pacientes se hacen resistentes al tratamiento médico estándar, bien sea por el propio progreso de la enfermedad cardíaca como por el desarrollo de una enfermedad concomitante que ejerza efectos negativos sobre el sistema cardiovascular. Antes de replantear el manejo terapéutico es preciso descartar o confirmar una enfermedad subyacente y, en su caso, ser tratada¹.

6.5.1 VASODILADORES:

Aunque los IECA son los principales fármacos destinados a moderar la respuesta neurohormonal bloqueando la formación de la angiotensina II, y como consecuencia permitiendo la vasodilatación arterial y venosa. Los vasodilatadores pueden favorecer la relajación del músculo liso de las arteriolas, de las venas, o de las arterias y venas¹. Al relajar el músculo liso arteriolar se reduce la

resistencia vascular sistémica y poscarga cardíaca y como consecuencia se favorece la eyección de sangre. En medicina humana algunos clínicos combinan la administración de IECAs con vasodilatadores como la hidralazina y el nitroprusiato a fin de disminuir la poscarga y la precarga cardíaca, favoreciendo así el gasto cardíaco¹⁷.

- Hidralazina: relaja directamente el músculo liso arteriolar. Reduce la presión arterial sanguínea y mejora el edema pulmonar. La indicación más común es en ICC aguda e ICC grave secundaria a insuficiencia mitral⁵. Idealmente, el aumento del gasto cardíaco eficaz podría contrarrestar la reducción, mediada por hidracina, de la resistencia vascular sistémica, evitando el desarrollo de hipotensión sistémica. En contraposición esta propiedad puede contribuir a una mayor estimulación del sistema nervioso simpático y del SRAA¹.
- Amlodipino: antagonista el calcio dihidropiridínico (DHP) de segunda generación que produce principalmente vasodilatación arteriolar y se utiliza en el tratamiento de la hipertensión sistémica¹. En ocasiones constituye un tratamiento adjunto para la ICC refractaria⁵. Los beneficios potenciales del amlodipino son sus 30 horas de semivida y que alcanza el pico de efecto entre los 4 y 7 días tras la instauración del tratamiento en perros. Este inicio lento de acción puede dar tiempo a que los barorreceptores se reajusten, evitando de este modo la activación simpática y la taquicardia refleja a la hipotensión¹.
- Nitratos: actúan como venodilatadores. Se metabolizan en el músculo liso para producir óxido nítrico, que media directamente en la vasodilatación. La premisa más allá de la venodilatación consiste en favorecer la redistribución del volumen sanguíneo circulante desde el corazón y la vasculatura pulmonar a la circulación venosa sistémica. Esta disminución de la precarga debería aliviar el edema pulmonar pero actualmente su eficacia es incierta¹

6.5.2 ESTRATEGIAS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA REFRACTARIA: TRIPLE TRATAMIENTO DIURÉTICO:

El diurético de asa más comúnmente utilizado, la furosemida, no es una formulación de larga duración. Por lo tanto ante el régimen más frecuente establecido de administrar dos veces al día el diurético de asa, los efectos originales se disipan tras la administración de la segunda dosis diaria¹. Durante el tiempo en el que no se está inhibiendo, la bomba $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ estimula ávidamente la reabsorción de sodio posiblemente hasta un grado que anula cualquier efecto⁷. Ante este punto se sugiere que, en caso de un empeoramiento de insuficiencia cardíaca, una dosis distribuida en un intervalo de 3 veces al día de furosemida puede ser más beneficiosa que un incremento de la misma repartida en dos veces. A la hora de establecer la vía de administración, es preciso tener en cuenta el

origen de la ICC, puesto que aquellas que tengan su origen en el ventrículo derecho desarrollará los signos cénicos de congestión venosa sistémica; distensión y pulso yugular, congestión hepática y ascitis, lo que en última instancia se traduce a una reducción de la capacidad de absorción intestinal y por tanto de la biodisponibilidad de los fármacos administrados vía oral. Es por esto que el hecho de cambiar la vía de administración oral a la vía subcutánea o intramuscular pueda aportar beneficios¹. Frente al progreso de la resistencia al uso de diuréticos asociada a su administración a largo plazo se han instaurado una serie de medidas estratégicas conocida como “Triple tratamiento diurético”, que consiste en conseguir mayor volumen de natriuresis y diuresis empleando en combinación con la furosemida con diuréticos tiacídicos y antagonistas de la aldosterona. No obstante, pese a ser una estrategia útil en la práctica clínica, basada en mecanismos fisiopatológicos y todavía con escasa evidencia científica⁶

6.6 ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

6.6.1 LA TORASEMIDA COMO DIURÉTICO DE ASA.

La estrategia terapéutica convencional frente a la insuficiencia cardíaca congestiva recurre en primera instancia al uso de la furosemida como principal diurético de asa, sin embargo la compleja interacción farmacológica ante las variables fisiológicas del paciente, entre las que se incluyen el grado de biodisponibilidad oral, la hipertrofia e hiperplasia de las células endoteliales tubulares en el túbulo contorneado distal, el grado de perfusión renal, así como el desequilibrio electrolítico y la activación neurohormonal del SRAA, suponen el desarrollo de la resistencia diurética asociada un incremento de la mortalidad. De hecho, estudios realizados sobre pacientes humanos sugieren que la resistencia a los diuréticos podría ser considerada un indicador pronóstico ante casos de insuficiencia cardíaca congestiva¹⁸.

La torasemida pese a plantear un mecanismo de acción análogo al de la furosemida a partir de la inhibición del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, en contraposición con ésta presenta una mayor biodisponibilidad en pacientes humanos, con un rango menos variable, mayor vida media y mayor poder de acción diurética¹⁹. Asimismo las bases farmacocinéticas y farmacodinámicas de la torasemida son conocidas en el perro⁽³⁻⁴⁾. La duración de acción de la torasemida es aproximadamente el doble que la duración de la furosemida (12 horas vs 5-6 horas), y la vida media tras administración intravenosa es de 120 minutos en comparación con los 9,7 minutos de la furosemida. No obstante parece haber una relación entre el efecto de la torasemida y el incremento de aldosterona circulante, lo que conlleva una estrategia terapéutica que acompañe el efecto diurético con IECAs e inhibidores de la aldosterona (espironolactona)²⁰.

6.6.2 ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA-II).

Existen vías independientes a la ECA para la producción de angiotensina II, como el activador de plasminógeno tisular, catepsina G, tonina y quimasa, capaces de favorecer el “escape” de la angiotensina II incluso con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina¹³. Los ARA-II actúan principalmente sobre los receptores de la angiotensina tipo 1 (AT₁). Mientras los IECA disminuyen la producción de angiotensina II exclusivamente por esta vía enzimática, los ARA-II bloquean las acciones de la angiotensina II procedente de esta ruta o de otras actividades enzimáticas. Estos últimos han demostrado su capacidad para inhibir de manera selectiva la mayoría de las acciones clásicas de la angiotensina II, así como las respuestas presoras a corto y largo plazo, la sed, la liberación de la vasopresina por el hipotálamo y la secreción de aldosterona, reducción del flujo sanguíneo renal, de la diuresis y de la natriuresis. Están indicados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y de la insuficiencia renal⁴.

6.6.3 ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA VASOPRESINA.

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 electrolitos, proceso que se denomina acuaresis²¹.

El tolvaptán es un antagonista del receptor V₂ de la hormona antidiurética que inhibe la unión de la ADH a los receptores V₂ de la porción distal de la nefrona, inhibiendo de este modo la reabsorción de agua sin un incremento de la excreción de electrolitos en la orina, es decir, favorece la eliminación exclusivamente de agua o acuaresis. Estudios realizados en base a los efectos del tolvaptán en combinación con la furosemida sobre la excreción urinaria de electrolitos y las concentraciones séricas de los mismos afirman que si bien el tolvaptán no incrementa la excreción de Na⁺ en perros con insuficiencia cardiaca congestiva existe un potente incremento de la acción diurética, lo que conlleva como consecuencia un incremento de la excreción del agua, al tiempo que los niveles séricos de Na⁺ están marcada y progresivamente incrementados. Una de las consecuencias del efecto salurético de la furosemida, en cuanto a su capacidad para favorecer la excreción de Na⁺ y Cl⁻, es que conlleva la eliminación de K⁺, por ello ante una sobrecarga de volumen, el uso intensivo de furosemida conlleva el riesgo de generar hipokalemia e hiponatremia, ante estas situaciones se sugiere que el tolvaptán puede resultar útil para reducir acusadamente el volumen sin anomalía electrolítica en plasma²².

6.6.4 USO COMBINADO DE IECA Y ESPIRONOLACTONA.

Estudios llevados a cabo con el propósito de evaluar el tratamiento a largo plazo con espironolactona administrada simultáneamente con la terapia convencional en perros con insuficiencia cardiaca crónica, causada por la enfermedad mixomatosa de la Válvula Mitral²³ concluyen que si bien en aquellos pacientes tratados inicialmente con espironolactona el riesgo de

desarrollar una disfunción renal no se encuentra reducido, el porcentaje de mortalidad debido tanto a disfunciones cardíacas, renales o cardiorrenales sí son significativamente mayores en los pacientes placebo frente al grupo tratado con espironolactona. De este modo, puede esperarse que aquellos animales en los que se incluya un diurético ahorrador de potasio dentro de la terapia inicial (IECA, diurético de asa e inotropo positivo, en caso de ser necesario) prolonguen su esperanza de vida, frente aquellos sobre los que sostenga una estrategia terapéutica convencional²³.

6.6.5 ULTRAFILTRACIÓN.

La ultrafiltración es una técnica de depuración extracorpórea que permite la extracción de agua y solutos de bajo peso molecular gracias a un gradiente de presión generado a través de una membrana semipermeable denominada ultrafiltro. Mediante esta técnica, los solutos de bajo peso molecular son extraídos al mismo tiempo que el agua del plasma y con la misma concentración²¹.

7. REVISIÓN DE LOS CASOS DEL HOSPITAL VETERINARIO DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

Los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan cada uno de los supuestos pueden darse individual o concomitantemente a lo largo del manejo terapéutico de la ICC. Los progresivos efectos deletéreos sobre riñón se deben a causas multifactoriales que integran tanto la continua actividad neuroendocrina como los efectos adversos de la terapia: hipotensión, reducción de la tasa de filtrado glomerular, hiponatremia, hipopotasemia. Asimismo la incapacidad de actuar sobre todas las vías neurohormonales, como sucede con el escape de la angiotensina y de la aldosterona, hace que se perpetúen los mecanismos compensatorios, los cuales son en última instancia los responsables del progreso de la enfermedad.

La evolución de los animales sujetos a tratamiento de insuficiencia cardiaca se desarrolla entorno a tres supuestos.

1. Supuesto A: Resistencia a diuréticos durante el tratamiento de una ICC.
2. Supuesto B: El paciente parece no responder a diuréticos y presenta hiponatremia.
3. Supuesto C: El uso de IECAs genera un incremento de la uremia.

SUPUESTO A: RESISTENCIA A DIURÉTICOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE UNA ICC.

La respuesta a la terapia diurética es favorable y garantiza la salud y calidad de vida del animal hasta que comienza a mostrarse refractaria. Los animales comienzan a mostrar signos de ICC congestiva como tos, disnea e intolerancia al ejercicio. Los factores originales pueden ser diversos y estar relacionados entre sí; incumplimiento del tratamiento, alteraciones de la nefrona, patologías concomitantes, interacciones farmacológicas, biodisponibilidad de los principios activos, y desarrollo de insuficiencia renal. El desenlace final bajo este supuesto es el desarrollo de un síndrome cardiorrenal sobre el que es difícil actuar y donde el pronóstico queda reservado.

SUPUESTO B: EL PACIENTE NO PARECE RESPONDER A DIURÉTICOS Y PRESENTA HIPONATREMIA.

Casos en los que el paciente responde a la terapia diurética durante un periodo de tiempo, y posteriormente comienza a mostrar signos progresivos de insuficiencia cardiaca congestiva a pesar del incremento de la dosis de diuréticos de asa. A priori este supuesto coincide en apariencia con el supuesto A, pero en este caso el paciente presenta hiponatremia, generalmente como consecuencia de una hemodilución producida por una excesiva retención de agua a pesar del tratamiento diurético. Esta situación puede deberse a la actividad endocrina de la angiotensina II independiente de la vía del SRAA, que estimula la secreción de ADH. Las vías alternativas terapéuticas deben ir dirigidas a inhibir la actividad de la angiotensina y de la hormona antidiurética.

SUPUESTO C: EL USO DE IECAS GENERA UN INCREMENTO DE LA UREMIA.

Casos de estadios tempranos clasificados en B₂ que ante situaciones clínicas sugieran por criterio del especialista un tratamiento con IECA, como presentarse la situación ante el sometimiento de una anestesia, pueden desencadenar un incremento de la uremia generada posiblemente por un descenso de la tasa de filtración glomerular como respuesta a la ausencia de angiotensina II.

Los casos presentados por el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza representan cada uno de los supuestos A y B. No obstante, el supuesto C ocurre de manera anecdótica en las consultas de cardiología, y no se han hallado registros de casos pertinentes. En cualquier caso las propuestas de actuación irán dirigidas para cada uno de los supuestos incluyendo el C.

7.1 CASO 1: SUPUESTO A.

Presentación de un caso de insuficiencia cardiaca congestiva aguda en un perro de 6 años, sin diagnóstico previo ni tratamiento. Los signos clínicos del paciente y los hallazgos obtenidos a partir de las pruebas complementarias de radiología torácica y ecocardiografía, permiten ubicar al paciente en un estadio C siguiendo la clasificación de la AAC/CAC³, en el cual las anomalías cardiacas estructurales son manifiestas y acompañan con signos de insuficiencia cardiaca.

El tratamiento inicial apunta a la resolución rápida del edema pulmonar, la mejora de la oxigenación y la optimización del gasto cardiaco. Estabilizado el paciente, la estrategia terapéutica se centra en la evaluación de la evolución del animal, ajustando dosis según necesidades individuales y manejando diferentes alternativas terapéuticas (Veáse ANEXO III Tabla 2; ANEXO IV Tabla 2):

1. MANEJO DE LA FUROSEMIDA:

- I. Terapia hospitalaria: Inicio de tratamiento Intervalo de dosificación 3 mg/kg VO: 1/3 de comprimido cada 8 horas.
- II. Terapia ambulatoria: Tras la primera reevaluación se mantiene la misma dosis.
- III. Terapia ambulatoria: Reducción a 2 mg/kg VO: 1/4 de comprimido cada 8 horas al **incorporar espironolactona.**

- IV. Terapia ambulatoria: ante signos de disnea, dosis alternadas con incremento a 4 mg/kg VO (1/2 cp. de Furosemida 40 mg) cada 8 horas con 2 mg/kg VO (1/4 cp. de Furosemida ECG 40 mg).
 - V. Terapia hospitalaria: Incremento de dosis a 1/2 comprimido cada 8 horas VO.
2. MANEJO DE LA HIDRALAZINA:
 - I. Terapia hospitalaria 1/4 cp. cada 24 horas VO.
 - II. Terapia ambulatoria tras reevaluación 1/4 cp. cada 12 horas VO.
 - III. Terapia ambulatoria: ante signos de disnea, dosis alternadas con incremento de dosis, pauta 1/2 – 1/4 cp. cada 12 horas VO.
 - IV. Terapia ambulatoria y hospitalaria terminal: incremento a 1/2 cp. cada 12 horas VO
 3. INCORPORACIÓN DE LA ESPIRONOLACTONA DURANTE ICC ESTABILIZADA.
 - I. Terapia ambulatoria: 1/4 cp. cada 12 horas. Uso combinado de la terapia convencional (IECA + Diurético de ASA + inotropo) junto con espironolactona como estrategia preventiva al escape de la aldosterona.
 4. TRIPLE TRATAMIENTO DIURÉTICO
 - I. Furosemida + hidroclorotiazida (1/4 cp. cada 24 horas) + espironolactona. En respuesta al progreso de la resistencia a los diuréticos a fin de conseguir mayor volumen de natriuresis y diuresis.
 5. INOTROPO POSITIVO
 - I. Mantenimiento ambulatorio en dosis constante 0,25 mg/kg 12 horas, hasta terapia hospitalaria terminal, con la misma dosis se reduce el intervalo a 8 horas.
 6. OTROS: Telmisartán (ARA-II) y digoxina durante la terapia hospitalaria en fase terminal.

Pese a que con el incremento de la dosificación se obtienen resultados temporalmente favorables, los parámetros renales indican efectos deletéreos en el riñón cuyo origen puede estar justificado por el síndrome cardiorrenal, ya sea de manera independiente a los fármacos empleados como conjunta a los efectos que éstos puedan tener sobre el riñón. El caso 1 concluye con eutanasia justificada por síndrome cardiorrenal.

7.1.1 PROPUESTA DE ACTUACIÓN.

La evolución del Caso 1 muestra la manifestación clínica de una resistencia progresiva al uso prolongado de diuréticos de asa. No obstante, la sintomatología en las últimas visitas de urgencias es de origen renal y no cardiogénica.

De cara al manejo terapéutico previo a la manifestación del síndrome cardiorrenal, la propuesta de actuación en terapia hospitalaria va dirigida en la misma línea que la desarrollada clínicamente durante este caso, puesto que al tratarse de un tratamiento inicial en estadio C de ICC el manejo terapéutico debe basarse en las pautas consensuadas que favorezcan una correcta y rápida estabilización del paciente.

El hecho de tratarse de una ICC crónica permite predecir una intensa activación neuroendocrina derivada de los mecanismos compensadores. Ello implica que, pese al establecimiento de una terapia diurética con intervalos intensos y dosis crecientes, el eje del sistema-renina-angiotensina-aldosterona estará intensamente activado. La terapia por tanto debe ir combinada con inhibidores de la ECA que puedan ser complementados con los antagonistas de la aldosterona; esta combinación de diurético de asa junto con IECA y espironolactona aunque no consensuada, puede proponerse desde el principio de la terapia ambulatoria si los valores séricos de potasio están controlados; la justificación parte de la premisa de que la eficacia diurética de la espironolactona depende de los niveles endógenos de aldosterona. Al inicio del tratamiento, antes de que el IECA sea efectivo sobre los valores totales de la angiotensina II, la aldosterona circulante se verá inhibida por el efecto competitivo de la espironolactona. Asimismo, la espironolactona empleada como tratamiento a largo plazo dará cobertura inhibitoria frente al escape de la aldosterona.

Por otro lado, la ICC crónica puede generar reducción de la perfusión sanguínea, debida a la vasoconstricción estimulada por el tono simpático generando alteraciones vasculares intestinales, edema gastrointestinal y reducción de la capacidad de absorción. Teniendo en cuenta que la biodisponibilidad de la furosemida es muy variable (entre el 10% y el 100%) la previsión en necesidades individuales de la dosis puede ser compleja, tanto más si la capacidad de absorción se encuentra reducida. En este sentido, la propuesta de tratamiento plantea vías alternativas de administración para la furosemida; vía SC en terapia ambulatoria si el propietario muestra predisposición y vía IV en terapia hospitalaria. En este sentido la torasemida tiene mayor biodisponibilidad y una vida media que duplica la de la furosemida. La torasemida podría ser propuesta en animales con problemas específicos de malabsorción, o con una ICC, especialmente ante un fallo cardíaco del lado derecho.

Por último la función renal debe ser objeto de monitorización a lo largo de todo el manejo terapéutico. Dado que uno de los efectos adversos de los IECAs es la reducción de la tasa de filtrado glomerular, por vasodilatación de la arteriola eferente renal en ausencia de la actividad de la angiotensina II, los efectos deletéreos sobre el riñón pueden verse incrementados. Los ARA-II pueden suponer una alternativa al uso de los IECAs como medida preventiva sobre sus efectos a nivel renal.

7.2 CASO 2: SUPUESTO B.

Macho mestizo de 14 años con remodelación cardíaca y sintomatología de fatiga y tos. A la auscultación, soplo holosistólico grado III, estadio C. Peso 5,2 Kg.

El inicio del tratamiento se fundamenta en el empleo combinado de un diurético de asa (furosemida), en combinación con un IECA (benacepril) y un diurético ahorrador de potasio (espironolactona).

Tratamiento de ICC ajustando dosis según necesidades individuales y manejando las alternativas terapéuticas (Véase ANEXO V Tabla 3):

1. IECA.
 - I. Dosis inicial e intervalo constante pero retirada al incorporar ARA-II: 0,5 mg/kg vía oral. 1 cp. cada 24 horas
2. INCORPORACIÓN DE LA ESPIRONOLACTONA AL INICIO DEL TRATAMIENTO
 - I. Uso combinado con el IECA y el diurético de asa. Pauta inicial 1,25 mg/kg. 1/2 cp. cada 24 horas.
 - II. Retirada en primera revisión, al incorporar ARA-II
3. MANEJO DE LA FUROSEMIDA:
 - I. Dosis inicial 1/4 cp. intervalo de 8 horas.
 - II. Incremento 1/2 cp. intervalo cada 8 horas.
4. ARA-II
 - I. Telmisartán 20 mg (ARA-II). Pauta no descrita.

En este caso el paciente no manifiesta respuesta al tratamiento. Pese a que inicialmente desarrolla una respuesta perceptible a la acción de los diuréticos de asa, los hallazgos clínicos durante las revisiones posteriores muestran una respuesta poco significativa, incluso tras el incremento de dosis de furosemida. Dado el estado de edad avanzada del paciente y la influencia que pueda tener el deterioro del corazón sobre el riñón, de manera análoga al Caso A, podrían esperarse indicios de enfermedad renal. No obstante el animal no presenta síndrome urémico, ni valores renales reseñables. El único hallazgo clínico significativo durante la terapia ambulatoria del paciente ha sido la reducción de los valores séricos de Na^+ inferiores a los límites normales. Esta hiponatremia sugiere una posible actividad la hormona antidiurética, estimulando la absorción de agua en ausencia de reabsorción de Na^+ .

7.2.1 PROPUESTA DE ACTUACIÓN

El objetivo terapéutico del uso combinado de un IECA con la espironolactona se basa en contrarrestar los efectos del escape de la aldosterona. No obstante este tratamiento no reduce la formación de la angiotensina II independiente a la vía del SRAA. Teniendo en cuenta que la angiotensina II es un importante estimulador tanto de la formación de aldosterona como de la vasopresina, mientras haya angiotensina II circulante, los problemas derivados de la actividad de la aldosterona y de la vasopresina pueden hacerse patentes. La respuesta al tratamiento de diuréticos para el paciente del Caso 2 es favorable, sin embargo no muestra mejoría de los signos clínicos. La actividad de la furosemida queda confirmada por el volumen de diuresis y natriuresis efectuado, sin embargo el animal muestra polidipsia/poliuria (PD/PU), siendo la polidipsia un signo indicativo del estímulo de la sed, la cual puede verse originada por la actividad de la angiotensina II y de la vasopresina. Esta aparente ausencia de efectividad del tratamiento sugiere hacer una reevaluación del paciente, monitorización renal y niveles de electrolitos en sangre, especialmente de Na^+ . La hiponatremia en estos casos puede ser indicativa de hemodilución.

Las alternativas terapéuticas en medicina veterinaria resultan para la mayoría de los propietarios prohibitivas o inaccesibles. El tolvaptán inhibe la unión de la ADH a los receptores V_2 de la porción distal de la nefrona, de este modo inhibe la reabsorción de agua, sin incremento de la excreción de los electrolitos, lo que permite restablecer los valores de Na^+ en sangre. El tolvaptán puede ser administrado en combinación con los diuréticos de asa, no obstante las variaciones electrolíticas durante la estabilización del paciente deberán ser monitorizadas. La principal limitación del uso del tolvaptán es su precio; precio unitario (IVA incluido) 75,04 € comprimido de 15 y 30 mg²⁴. Otra técnica igualmente limitada es el acceso a terapia de ultrafiltración a partir de la cual se logra una acuarexis sobre el paciente, esta alternativa terapéutica concierne en la actualidad a la clínica de medicina humana y conlleva complicaciones potenciales ante cambios de volumen, electrolitos y función renal.

La única opción accesible para intentar paliar el efecto de la vasopresina es el empleo de los ARA-II, los cuales han demostrado reducir la actividad tanto de la vasopresina como de la aldosterona⁴. No obstante, dicha afirmación no resuelve la duda sobre la intensidad de reducción, puesto que mientras valores fisiológicos pueden ser presumiblemente fáciles de reducir, la activa y progresiva respuesta neurohormonal durante la IC que incrementa los niveles de aldosterona y vasopresina puede suponer una barrera de efectividad frente a la actuación de los ARA-II.

7.3 SUPUESTO C.

Determinados casos clínicos rutinarios de animales sin sintomatología pero con signos de remodelación cardiaca (estadío B₂), como una limpieza de boca, manejo de animales agresivos o cirugías selectivas, implican intervenciones anestésicas o preanestésicas que pueden conllevar riesgos sobre la evolución de la insuficiencia cardiaca. Ante estos casos, el clínico puede recurrir a opciones terapéuticas no consensuadas como es el uso de los IECAs con el fin de reducir la resistencia periférica total y mejorar la función cardiaca bajo los efectos de la anestesia. Uno de los riesgos asociados es, como se ha descrito previamente, el desarrollo de una azoemia por descenso brusco de la tasa de filtración glomerular. La estrategia terapéutica frente a estos pacientes debe ir dirigida a evitar la hipoperfusión renal, consideraciones que habrán de ser manejadas por el anestesista, tratándose probablemente en muchos casos de la misma persona; anestesista y clínico. Por tanto ante estas situaciones, se hace preciso un estudio detallado sobre los preanestésicos y anestésicos a administrar, propiedades hipotensoras, contraindicaciones explícitas, fluidoterapia y monitorización de la presión arterial. Un alternativa al uso de los IECAs podría ser el empleo de ARA-II debido a su eficacia en la hipertensión arterial y que contempla indicaciones terapéuticas comunes a las de los IECAs, sin embargo este aspecto sería objeto de otro trabajo específico sobre los ARA-II

8. CONCLUSIONES

8.1 CONCLUSIONES.

Actualmente el uso de diuréticos de asa sigue constituyendo el manejo de elección para tratar la IC. En base a la revisión, muchos de los mecanismos por lo que se desarrolla la congestión refractaria están descritos. Las alternativas terapéuticas pueden encaminarse a actuar sobre las causas por las que el riñón deja de responder a los diuréticos. En el manejo de los mismos el grado de absorción, biodisponibilidad, unión a proteínas plasmáticas, función renal, competencia por receptores, entre otros, son factores que han de tenerse en cuenta de cara a la prevención de rendimientos decrecientes de la diuresis; actuaciones clínicas como cambiar la vía administración, alternar con diuréticos de mayor vida media, evitar el uso de AINEs y medir los parámetros renales durante todo el seguimiento del caso en una pauta de revisión periódica, suponen estrategias que pueden ayudar a retrasar la aparición de signos refractarios. Por otro lado la función neurohormonal supone un mecanismo que favorece la progresión de la insuficiencia cardiaca y no cuenta con sistemas terapéuticos que limiten su actuación en su totalidad. Los casos en los que desarrolla una aparente resistencia de diuréticos acompaña de hiponatremia, tienen su origen en la actividad de la ADH. A día de hoy resolver esta causa de congestión es posible pero en la mayoría de los casos inviable, puesto que el precio de los vaptanes para muchos propietarios puede resultar prohibitivo. En este sentido no existen alternativas y el pronóstico es malo. El planteamiento debe ir encaminado a la búsqueda y desarrollo de nuevas dianas terapéuticas que logren actuar sobre el sistema neurohormonal. Por último durante la revisión, no se ha descrito la ultrafiltración como terapia alternativa en perros y su eficacia y viabilidad aún está sin determinar.

8.2 CONCLUSIONS.

Nowadays the main therapeutic management is still based on the use of loop diuretics. In this review, many of the mechanisms by which develops refractory congestion are described. Alternative treatment could be perform to act over the reason the kidney stop of reponse. Capacity of absorption, bioavailability, plasma protein binding, renal function, competition for receptors, among others, are factors to be taken into account for the prevention of diminishing returns urine output; clinical actions such as changing the administration route, alternating with longer shelf life diuretics, avoid using NSAIDs and measure renal parameters during the follow up the case in a pattern of periodic review, involve strategies that can help delay the onset of signs refractories. Furthermore neurohormonal function is a mechanism that promotes the progression of heart failure and there is not therapeutic systems that limit their performance as a whole. Cases in which an apparent resistance develops diuretics accompanied by hyponatremia, may be originated in the activity of vasopressin. Today resolve the cause of congestion it is possible but in most cases unfeasible, since the price of vaptans for many homeowners may be prohibitive. In this sense there is no alternative and the prognosis is poor. The approach should be aimed at the research and development of new therapeutic targets that

achieve act on the neurohormonal system. Finally during the review, has not been described ultrafiltration as alternative therapy dogs and their effectiveness and viability is yet to be determined.

9. VALORACIÓN PERSONAL.

El abordaje, desarrollo y resultado teórico obtenido, ha permitido a la autora establecer una primera aproximación con la clínica de cardiología, comprensión de su fisiopatología y conocimiento actualizado de las pautas terapéuticas convencionales en contraste con nuevas alternativas aún sin consensuar. La recopilación de información actualizada no solo se ha limitado al recurso de libros y artículos de fuentes de información académica, sino que además ha sido contemplada a partir de asistencias a congresos especializados del grupo de cardiología de AVEPA, lo que le ha permitido contrastar sus avances con las ponencias más actualizadas. El enriquecimiento académico es notable y no sólo supone el desarrollo como profesional de las ciencias veterinarias en un área de interés, sino que en suma permite una aproximación a la elaboración de trabajos y defensa de los mismos, supone asimismo un estímulo a seguir formándose y a compartir dicha información a partir de la redacción y defensa de artículos de interés.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ettinger SJ, Feldman EC. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Sexta Edic. Madrid, España: Elsevier; 2007.
2. Cunningham J, Klein B. *Fisiología Veterinaria*. 4ª edición. Barcelona, España: Elsevier S.L España; 2009.
3. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *ACVIM Consensus Statement J Vet Intern Med*. 2009;23:1142-1150.
4. Lorenzo Fernández P, Alfaro Ramos MJ, Lizasoain Hernández I, Leza Cerro JC, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A. *Velazquez; Farmacología Básica Y Clínica*. 18ª Edició. Madrid, España; 2008.
5. Nelson R, Couto C. Medicina interna de pequeños animales. In: *Medicina Interna de Pequeños Animales*. 4ª Edición. Barcelona, España; 2010:976-983.
6. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento diurético en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(4):163-170.
7. Brater DC. Diuretic therapy. *New Engl J Medici*. 1998;339:387-395.
8. Sogame Y. et al. Urinary excretion profile of torasemide and its diuretic action in dogs. *J Pharm Pharmacol*. 1996;48:375-379.
9. Santamarina G. Novedades sobre la patología cardio-renal e hipertensión (Simposium París 2016-Ceva). In: Zaragoza, España: AVEPA; 2016.
10. Reyes AJ TS. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovasc Drugs Ther* . 1999;13:371-398.
11. Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LAM, Marina P. Artículo de Revisión Alteraciones Gastrointestinales Asociadas a la Insuficiencia Cardíaca Artículo de Revisión. :273-277.
12. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2002;70:162-265.
13. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2002;89:3A - 9A.
14. Cortadellas O. Interés clínico de la evaluación del eje cardio-renal. Hemeroteca Edición 2013-07-01. <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/6521/actualidad/interes-clinico-de-la-evaluacion-del-eje-cardio-renal.html>. Published 2011. Accessed October 18, 2015.
15. Chávez-lópez E, Alemán-ortiz O, Nando-villicaña C, Rosas-munive E. Síndrome cardiorrenal: Nuevas perspectivas. *Rev Mex Cardiol*. 2015;26(1):39-52.
16. Casado Cerrada J, Prez Calvo J. Daño orgánico y síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(SUPPL. 1):26-31.
17. Schrier RW, Abdallah JG, Weinberger HHD, Abraham WT. Therapy of heart failure. *Kidney Int*. 2000;57:1418-1425.
18. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-38.
19. Muller K, Gamba G, Jaquet F, et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV. Efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(6):793-801.
20. Oyama MA, Peddle GD, Reynolds CA, Singletary GE. Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. *J Vet Cardiol*. 2011;13(4):287-292.
21. Morales-Rull J, Trullàs J, Formiga F. Alternativas al tratamiento diurético convencional en insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(SUPPL. 1):42-48.
22. Onogawa T, Sakamoto Y, Nakamura S, Nakayama S, Fujiki H, Yamamura Y. Effects of tolvaptan on systemic and renal hemodynamic function in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25(SUPPL. 1):67-76.
23. Lefebvre HP, Ollivier E, Atkins CE, et al. Safety of spironolactone in dogs with chronic heart failure because of degenerative valvular disease: a population-based, longitudinal study. *J Vet Intern Med*. 2013;27(5):1083-1091.
24. JM A, Alzpura I, P A, et al. *Informe de Evaluación nº16*. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso hospitalario. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2011.