

Resistencia a Diuréticos de Asa en el Tratamiento de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Descompensada y Síndrome Cardiorrenal

¹Hungría Fernández, ²Damián Campos, ³Jacobo Villalobos

¹Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Ricardo Barquero González. ²Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos. ³Cátedra de Fisiología. Universidad Central de Venezuela.

Resumen

Es conocido que los diuréticos de techo alto son la piedra angular en el tratamiento de pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) asociada al síndrome cardiorrenal (SCR). Los diuréticos de ASA, se encuentran recomendados por la ACCF y la AHA como tratamiento de inicio durante la exacerbación aguda de la ICC y en pacientes no hospitalizados con síntomas congestivos. Sin embargo, existen controversias con relación a la dosis adecuada, su combinación con tiazídicos e inhibidores de aldosterona. Esto se debe a la variabilidad en la respuesta farmacocinética, relacionada con las características y comorbilidades que presentan los pacientes con esta patología; como la edad avanzada, caquexia, hipoalbuminemia, tasa de filtración glomerular disminuida y la presencia de resistencia a diuréticos, por citar los factores más importantes. De forma periódica se debe evaluar la excreción urinaria de sodio y del diurético a fin de cuantificar la natriuresis. Se deben omitir los AINES. Las guías actuales sugieren educar al paciente sobre el manejo de las dosis de diuréticos de ASA por vía oral.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardíaca congestiva, Síndrome cardiorrenal; Resistencia a diuréticos.

Abstract

RESISTANCE TO LOOP DIURETICS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DECOMPENSATED HEART FAILURE SYNDROME AND CARDIORENAL

High ceiling diuretics are the cornerstone in the treatment of patients with congestive heart failure and cardiorenal syndrome. Loop diuretics are recommended by the ACCF and AHA as initial treatment, during acute exacerbation of congestive heart failure and also in non-hospitalized patients showing congestive symptoms. However, some controversies exist in relation to the appropriate dose, and its combination with thiazides and aldosterone antagonists. Those facts are related to high variability in pharmacokinetics and comorbidities presented by patients with this pathology; such as advanced age, cachexia, hypoalbuminemia and reduced glomerular filtration rate, just to mention the more important involved factors. Urinary sodium and diuretic excretion should be periodically evaluated in order to estimate natriuresis. NSAID should be omitted. Current guidelines recommend patient education about proper management of high ceiling diuretics administered through the oral route.

KEY WORDS: Congestive heart failure, Cardiorenal syndrome, Diuretics resistance.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC), es un síndrome caracterizado por la anomalía de la estructura o de la función cardíaca que no permite la adecuada perfusión tisular, a una frecuencia y presiones de llenado adecuadas. La IC puede presentarse como una entidad nueva o como exacerbación de una enfermedad preexistente, por lo que frecuentemente, se utilizan los términos de IC aguda, IC descompensada y, exacerbación de la IC crónica.¹ La limitación funcional a la actividad física permite predecir la severidad de la IC y la exacerbación o reagudización de la IC (ICA) o SICA (Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda) se asocia con el empeoramiento rápido

de síntomas congestivos como ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico y pulmonar, aumento de la presión venosa yugular, crepitantes bilaterales y signos radiológicos de congestión pulmonar. Es una enfermedad de riesgo vital que requiere atención médica inmediata y suele requerir hospitalización urgente.¹ Estudios recientes indican que la ICA, es una de las principales causas de ingreso a los servicios de urgencias, en Europa y en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA).² Los datos del estudio ADHERE (Registro americano de pacientes con ICA) muestran que son factores predictores de mal pronóstico en estos pacientes la presencia de edema pulmonar, anasarca, angina, hipotensión arterial sistólica, anemia y elevación de la creatinina sérica. Estos factores se asocian

a mayor estancia hospitalaria, incremento de reingresos hospitalarios y muerte.^{3,4,5} En el estudio TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure), se observó que entre el 30-60% de los pacientes con ICA, presentaban síndrome cardiorenal (SCR), una entidad caracterizada por afectación renal, cardiovascular y endotelial, asociada con el incremento del 15% en la mortalidad.⁶

Síndrome cardiorenal

La concepción del daño cardio-renal no es nueva; en una hermosa revisión de la literatura⁷ relata que desde tiempos antiguos, ya se consideraba la importante interrelación clínica entre los riñones y el corazón. Cita que los egipcios en el libro de los muertos (1660-2400 ac) mencionaban en paralelo al corazón y al riñón; mientras que en la medicina tradicional china, los riñones representan el agua, el yin y el corazón el fuego, el yan. Cuando falla la armonía entre estos dos órganos, el enfermo presentará insomnio, falta de aliento, palpitaciones, sed, orinas oscuras y concentradas; así como edema en ambas piernas. Siglos después en 1914 Alfred Stengel, propuso utilizar el término de Síndrome cardiorenal para denominar las alteraciones fisiopatológicas observadas en pacientes con

la falla conjunta de ambos órganos.⁷ Actualmente se conoce la interacción de diferentes sistemas y vías de señalización en la modulación de la hemodinámica renal y cardíaca que incluye factores endoteliales, al Sistema Nervioso Simpático (SNS), Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), Vasopresina y Péptidos Natriuréticos (PNs).⁸

El término SCR, se define como el aumento de la creatinina sérica en ≥ 0.3 mg/dL con relación al valor basal, uremia y resistencia a diuréticos en pacientes con falla cardíaca.⁹ En un metanálisis de 16 estudios clínicos, se observó que 63% de pacientes hospitalizados por IC descompensada presentaban algún grado de deterioro de la función renal y que la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en < 60 mL/min/1.73m² aumentaba el riesgo de mortalidad en 15%⁶ y la TFG < 10 mL/min/1.73m² incrementaba este riesgo en 7% adicional.¹⁰

La necesidad de comprender mejor las vías bidireccionales de interacción entre ambos órganos para adaptar el tratamiento a cada condición clínica en particular,⁸ ha incentivado a los clínicos a investigar sobre este tema. De acuerdo al mecanismo fisiopatológico que origina el SCR, se han descrito cinco causas etiológicas, en dependencia si la causa primaria es cardíaca o renal y del tiempo de instauración del daño¹¹ (Tabla 1).

Tabla 1

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME CARDIORENAL

Tipo de Síndrome cardiorenal	Mecanismo fisiopatológico
SCR tipo 1 o agudo  ICA progresa a falla renal	Falla renal aguda, generada de forma secundaria a la insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva. Ej. Bajo gasto cardíaco (choque cardiogénico), hipertensión pulmonar, edema agudo de pulmón con función ventricular izquierda preservada, descompensación de IC crónica e IC de predominio derecho. El principal mecanismo implicado es la hipoperfusión renal.
SCR tipo 2 o crónico  ICC progresa a ERC	En el marco de una ICC crónica, se genera de forma progresiva ERC. Mecanismos fisiopatológicos implicados: disfunción endotelial, anomalías neuroendocrinas con exceso en la formación de vasoconstrictores como epinefrina, endotelina, angiotensina II y alteración en la síntesis o en la sensibilidad tisular al ON, péptido natriurético y déficit en la producción de eritropoyetina.
SCR tipo 3 o reno-cardíaco agudo  Falla renal aguda	Daño renal rápidamente progresivo, ya sea generado por isquemia renal aguda, necrosis tubular o glomerulonefritis aguda, que posteriormente favorece, en un corazón previamente sano, el desarrollo de isquemia, arritmias y falla cardíaca. SCR tipo 4 o reno-cardíaco crónico

Tabla 1 CONT.

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME CARDIORENAL	
Tipo de Síndrome cardiorenal	Mecanismo fisiopatológico
<p>SCR tipo 4 o reno-cardiaco crónico</p>  <p>Falla renal crónica</p>	<p>Enfermedad renal crónica (ERC) glomerular o intersticial que contribuye a hipertrofia ventricular y al deterioro de la función cardíaca. La ERC se define como la TFG <math>< 60 \text{ cc/min/1.73m}^2</math>, anomalías estructurales del riñón, alteraciones del sedimento urinario, proteinuria o hematuria persistente >3 meses.</p> <p>SCR tipo 5 o secundario</p>
<p>SCR tipo 5 o secundario</p>  <p>Afectación sistémica</p>	<p>Pre-existencia de una condición sistémica multifactorial que genera falla cardíaca y renal entre ellas la diabetes mellitus, sepsis, amiloidosis, hipertiroidismo.</p>

SCR: síndrome cardiorenal; ICA insuficiencia cardíaca aguda; ICC insuficiencia cardíaca crónica; ERC enfermedad renal crónica; ON óxido nítrico. Tabla modificada de Ronco y col., 2008.¹¹

Los objetivos del tratamiento en pacientes con IC establecida son aliviar los síntomas y signos (p. ej., edema, disnea, congestión pulmonar), evitar los re-ingresos hospitalarios y mejorar la supervivencia.¹ En el caso de la ICA, debe establecerse la causa que originó la exacerbación aguda e identificar si prevalecen síntomas de congestión o de hipoperfusión tisular a fin de iniciar el tratamiento adecuado. Las causas más comunes de ICA son la falta de adherencia al tratamiento (40%), crisis hipertensiva (16%), edema pulmonar (16.2%), infección respiratoria (15%), exacerbación de EPOC (10%), choque cardiogénico (3,9%), arritmias, síndrome coronario agudo (SCA), fibrilación auricular, etc.^{2,12} El manejo tradicional en urgencias, de pacientes con ICA y síntomas congestivos, se basa en la administración inmediata de oxígeno si la saturación es <math>< 90\%</math> (nivel de evidencia I-C), diuréticos (I-B), trombotrombolíticos con heparina de bajo peso molecular (I-A) y vasodilatadores.¹ Los diferentes subtipos de SCR son un desafío particular porque las terapias dirigidas al riñón pueden tener efectos beneficiosos o perjudiciales en el corazón.

Recomendaciones actuales del uso de diuréticos en pacientes con ICA

Los diuréticos son la piedra angular en el tratamiento de la ICA, asociada a edema pulmonar y periférico. En la guía actualizada de la Asociación Americana de Cardiología (AHA) y la Fundación del Colegio Americano de Cardiología (ACCF) se recomienda el tratamiento con diuréticos de ASA por vía endovenosa con (nivel de evidencia B, Clase I), ya que estos fármacos promueven venodilatación

pulmonar y depleción de volumen.² Si estos pacientes han estado en tratamiento diurético oral crónico, la dosis endovenosa (VEV) de inicio, debe ser igual o mayor a la usual, ya sea en bolos intermitentes o en infusión continua. Se debe mantener el monitoreo de signos vitales y el control de la diuresis ajustando la dosis de diuréticos y la administración de fluidos; según la intensidad de la congestión pulmonar, la perfusión tisular, evitando la depleción del volumen intravascular y el riesgo de hipotensión arterial (nivel de evidencia C). Si la diuresis es inadecuada para revertir los síntomas congestivos, se recomienda incrementar la dosis de diuréticos de ASA o combinar con un tiazida (Clase II a, nivel de evidencia B).²

Los diuréticos poseen un umbral de acción que se debe ajustar a cada paciente. Algunos investigadores clínicos recomiendan que si un paciente no responde a la dosis inicial, esta debe duplicarse y no espaciar la frecuencia de administración.¹³ Existen controversias con relación a la dosis adecuada de diuréticos de ASA y su combinación con tiazídicos e inhibidores de aldosterona.^{14,15} Lo cual se debe parcialmente a la variabilidad de la respuesta farmacocinética al tratamiento diurético, en dependencia de las comorbilidades que presentan los pacientes con esta patología, ej. Edad avanzada, caquexia, hipoalbuminemia, TFG disminuida y resistencia a diuréticos, entre otros factores¹⁴).

Resistencia a diuréticos de ASA en pacientes con ICC y SCR

El tratamiento diurético tiene como objetivo en pacientes con edema, alcanzar la pérdida de peso de 500 a 1000 g

al día, o disminuir los síntomas congestivos, a las dosis habituales, p.ej. furosemida 20 a 80 mg vía endovenosa (0.5 a 1.0 mg/kg). La resistencia a diuréticos de ASA, se define como la persistencia de congestión pulmonar y edema periférico, a pesar del uso de dosis altas de furosemida (240-400 mg/día) o bumetanida (10 mg/día); su administración en infusión continua, o la combinación de diuréticos de ASA con tiazidas como metazolona o con agentes inotrópicos.¹⁵

La resistencia a diuréticos es uno de los criterios que definen el SCR en pacientes con IC.¹⁶ Se desconoce la incidencia exacta de pacientes con resistencia a la acción de diuréticos de ASA; sin embargo, se ha registrado que el 22% de los pacientes hospitalizados con ICA no pierden peso ante el tratamiento con estos fármacos; también se conoce que puede asociarse o no a la enfermedad renal pre-establecida.¹⁷ Se ha observado que a mayor severidad de la IC menor respuesta diurética, lo cual se encuentra asociado entre otros factores a las comorbilidades asociadas como enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y la presencia del SCR. Cuando se comparó la acción de los diuréticos de ASA entre sujetos sanos y pacientes con ICC clase funcional NYHA II o III, se observó en estos últimos menor respuesta natriurética en 25-75%.⁹

En el 2002 los investigadores del estudio PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), reportaron que la resistencia a diuréticos predijo la mortalidad en pacientes con IC avanzada. Esta observación retrospectiva no estableció el beneficio a largo plazo de la terapia diurética en la ICC; sin embargo reportó que la resistencia a diuréticos es un factor pronóstico independiente de mortalidad.¹⁷

Etiología de la Resistencia a diuréticos

Diferentes factores pueden generar resistencia a los diuréticos, como la ingesta elevada de sodio, dosis sub-óptimas de estos fármacos, retardo en la absorción intestinal de diuréticos orales, disminución de la secreción tubular de los diuréticos e hipoperfusión renal; el uso concomitante de fármacos que bloquean el efecto renal de los diuréticos como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) o el uso de antibióticos que lesionan el epitelio renal.¹⁸ Se ha reportado que la biodisponibilidad de la furosemida, se ve alterada en pacientes con trastornos edematosos, con disminución hasta del 50%. Esto se debe al retardo de la absorción intestinal, reducción del vaciado gástrico, edema de la pared intestinal y alteración de su motilidad. Durante la exacerbación aguda de la IC, se recomienda su uso por vía endovenosa, mientras que al alcanzar la estabilidad hemodinámica, se prefiere la vía oral. Otros diuréticos de techo alto como la bumetanida y la torasemida con metabolismo hepático, alcanzan entre un 80 a

100% y su vida media no se prolonga en pacientes con falla renal, por lo que se prefiere su uso en pacientes edematizados.¹⁹

Los pacientes con SCR pueden presentar signos de resistencia a los diuréticos, debido a la falta de respuesta ante el péptido natriurético auricular (PNA) y en consecuencia en la diéresis por sodio, así como alteraciones funcionales glomerulares y la participación del glomérulo en el balance glomérulo-tubular. Lo cual posiblemente se debe a la activación del SRAA, y tal vez a pérdida de sensibilidad de sus receptores. En recientes observaciones en pacientes con ICC, se demostró que la administración intravenosa aguda del PNB mejoró la hemodinámica y la sintomatología cardiovascular mostrando disminución de la presión arterial pulmonar, presión pulmonar capilar, presión auricular derecha, presión arterial media, incremento del índice cardíaco, volumen urinario, y excreción urinaria de sodio.²⁰ La proliferación y migración mesangial son marcadores en estos enfermos del deterioro de la función renal.

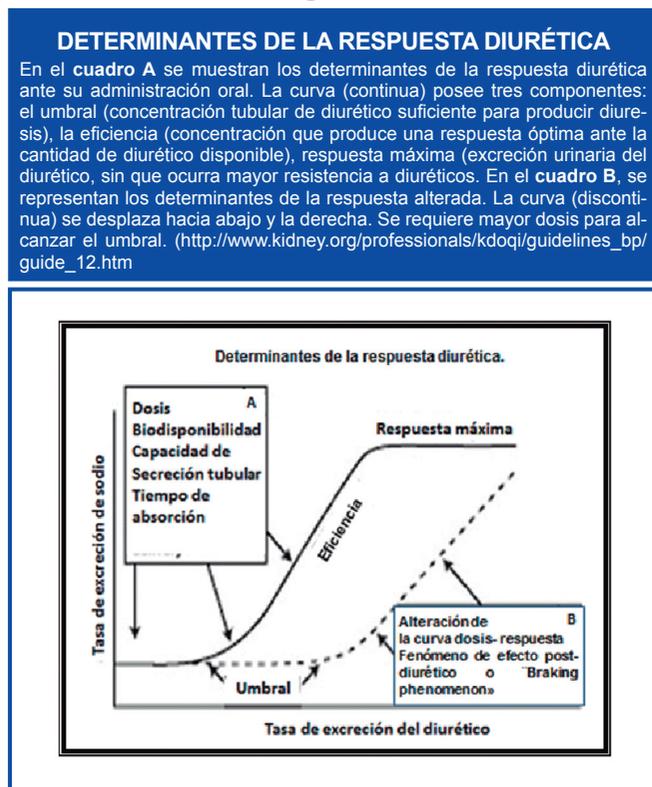
Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas relacionadas con la resistencia a diuréticos

La furosemida es un diurético de asa con efecto natriurético rápido, comparativamente potente y de corta duración. Bloquea el sistema de transporte de aniones Na⁺/K⁺/2Cl⁻ localizado en la membrana apical de las células lumbales de la rama gruesa del asa de Henle e inhibe la reabsorción del NaCl⁻ y K⁺ aumentando la excreción fraccionada de sodio. En pacientes con ICC, la natriuresis inducida por la furosemida se asocia con vasodilatación pulmonar y periférica, así como disminución de la precarga cardíaca y un efecto vascular mediado por prostaglandinas.²¹ Los diuréticos de ASA se unen fuertemente a las proteínas séricas, en especial a la albúmina y acceden al ultrafiltrado tubular, principalmente a través de la secreción tubular proximal, más que por filtración glomerular. En pacientes con TFG muy reducida la eliminación de furosemida se retrasa y su vida media se prolonga hasta en 24 horas.^{3,19,22}

En circunstancias habituales, el patrón de la respuesta farmacodinámica del diurético es predecible, mediante la evaluación de su efecto natriurético o tasa de excreción fraccionada de sodio, la cual sigue una curva sigmoidea. La relación entre las concentraciones intra-tubulares de furosemida libre (estimada con el índice de excreción de furosemida en orina) y su efecto natriurético, mantiene un índice eficaz mínimo de excreción de aproximadamente 10 mg/minuto.¹³ En pacientes con cierto grado de falla renal o con ERC, esta respuesta se altera, con reducción del efecto natriurético, aumento de la reabsorción tubular de sodio y retención de volumen. La curva se desplaza hacia la derecha, indicando el estado de resistencia a los diuréticos; un fenómeno conocido como tolerancia

rápida o efecto rebote post-diurético, en inglés “braking phenomenon”. El cual se refiere a la disminución de la excreción de sodio luego de administrar la primera dosis del fármaco, por adaptación funcional del túbulo distal a la acción del fármaco²³ (Figura 1).

Figura 1



Una de las estrategias que permite el manejo de la resistencia a diuréticos de ASA, en el contexto del fenómeno de tolerancia rápida, es añadir un segundo diurético, con diferente mecanismo de acción, generando bloqueo tubular. Generalmente, se utiliza un tiazida como la metazolona o hidroclorotiazida en dosis elevadas o mediante infusión continua de furosemida a dosis que varían de 5 a 10 mg/h; seguida de la administración en bolo del diurético tiazida (ej. metazolona), lo cual permite una natriuresis sostenida. Se requiere el monitoreo estricto de la natremia y kalemia en estos pacientes, a fin de reponer pérdidas.^{13,19} En pacientes con depuración de creatinina <30-40 mL/min, no se aconseja el uso de tiazidas o diuréticos distales (sin combinar con diuréticos de ASA). Evitar si la TFG es <15 mL/min.²⁰ Otra de las pautas terapéuticas utilizadas en pacientes no respondedores, con falla renal aguda (FRA) e hipoalbuminémicos, es la infusión de solución de albúmina con posterior administración del diurético, lo cual genera complejos diurético-albúmina que podrían aumentar su secreción en la luz tubular e incrementar su eficacia. Sin embargo, un estudio

controlado sobre los efectos de la furosemida sola o en combinación con albúmina no mostró diferencias en la farmacocinética ni en la respuesta diurética.²³

Se ha señalado que la dopamina potencia el efecto diurético de la furosemida, debido a su efecto vasodilatador arteriolar, el incremento de la TFG, e inhibición de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa. Su efecto activador del intercambiador Na⁺/H⁺ inhibe la acción de la hormona antidiurética (ADH), angiotensina y renina, estimula la síntesis PGE₂, favoreciendo de esa manera el aumento flujo renal cortical, el aumento de la diuresis y la natriuresis. La dopamina a dosis baja en infusión (< 3 µg/kg/min), en combinación con el diurético de ASA, incrementa la diuresis y ayuda a preservar la función y el flujo sanguíneo renal. Ello se debe a su acción vasodilatadora selectiva de la arterial renal y efecto natriurético. Por ello se ha recomendado su uso en pacientes con ICA y bajo gasto cardíaco (nivel de evidencia B).^{1,4}

¿Administración en bolo o en infusión continua? Estudio DOSE

La resistencia a diuréticos y la morbi-mortalidad asociada con su uso, ha estimulado el interés de los investigadores clínicos en desarrollar estrategias dirigidas a minimizar sus efectos deletéreos, proteger la función renal y maximizar la descongestión pulmonar y periférica. En base a ello se busca incrementar la respuesta clínica del paciente con ICA al diurético. Se ha sugerido que la infusión continua de furosemida, genera una diuresis más consistente, mayor reabsorción de sodio en el túbulo distal y menor activación neurohormonal. Esto conlleva a mejorar la función renal y reduce los niveles del péptido natriurético BNP.⁸ Recientemente se presentaron los resultados del estudio clínico prospectivo, aleatorizado DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*)²⁴ diseñado con el fin de comparar la eficacia clínica de los diuréticos en pacientes tratados con furosemida en infusión continua vs. bolos vía i.v. También se comparó el uso de dosis bajas y altas. Las dosis elevadas fueron más efectivas que las bajas, sin mostrar deterioro de la función renal. También se observó mejor respuesta clínica en aquellos pacientes tratados con infusión continua vs. bolos i.v.; sin impacto en la mortalidad. El estudio DOSE cambió el paradigma de que las dosis elevadas de diuréticos de ASA inducen toxicidad renal; sin embargo presentó varias limitantes como fallas en el diseño del protocolo y en el criterio de selección de pacientes.

Consideraciones en el uso de diuréticos e interacciones farmacológicas, en pacientes con SCR

La iatrogenia farmacológica en los pacientes cardiovasculares polimedicados no es desestimable. Especialmente cuando se trata de pacientes renales, ancianos o con co-

morbilidades.²⁵ Es por ello que los clínicos deben estar al tanto de los avances farmacoterapéuticos y de las interacciones medicamentosas que pudiesen presentar los pacientes, dependiendo de su edad, IMC, patología de base y función renal.

Cuando hablamos de interacciones medicamentosas, se hace necesario revisar algunos conceptos farmacológicos, como la afinidad por el sitio de unión a receptores. La expresión del co-transportador iónico Na⁺/K⁺/2Cl⁻ en la membrana apical del asa de Henle (al cual se une la furosemida), es estimulada por la vasopresina y por esteroides. También son afines a transportadores aniónicos orgánicos de membrana (OATs), pertenecientes a la superfamilia de transportadores anfipáticos de soluto 22A (SLC22A). Estas proteínas transportadoras expresadas en órganos como el riñón, páncreas, colon, plexo coroideo y en el hígado, entre otros, permiten la mayor selectividad de la membrana y la secreción de fármacos y sus metabolitos del fluido intracelular a la sangre.²⁶

La expresión de los transportadores OATs es afectada por diferentes condiciones como variaciones genéticas, género sexual e interacción con diferentes fármacos y sustratos endógenos, implicados en la génesis de varios procesos patológicos como la nefrotoxicidad y la hiperuricemia. Los transportadores OATs tipo 1, 2 y 3 y el transportador 1 de uratos (hURAT1) son afines a los diuréticos de ASA y tiazídicos. La bumetadima y la furosemida compiten por el sitio de unión a receptor con fármacos secretados por el sistema OATs como el probenecid, penicilina, cefalosporinas, macrólidos, acetazolamida, enalaprilato, metotrexate y antivirales como la zidovudina, entre otros, disminuyendo su excreción. Estos factores deben tomarse en cuenta al momento de prescribir estos fármacos de forma conjunta, lo cual es muy frecuente en enfermos con ICC y alteraciones renales.^{22,26}

En pacientes con SCR y TFG < 50% se ha descrito que los aniones orgánicos, compiten con el sitio de unión a receptores del diurético. A fin de obtener concentraciones terapéuticas en pacientes con IC y SCR se requieren mayores dosis de diuréticos para solapar la inhibición competitiva generada por los aniones inorgánicos hacia los transportadores específicos.²⁷ Es recomendado corregir factores predisponentes al daño renal como la hiperuricemia y la acidosis, en vista de que reducen la secreción del diurético en el túbulo proximal, compitiendo con el sitio de unión a OATs. Así como evitar fármacos reno-lesivos o ajustar la dosis renal.²² En caso de requerirse el uso de diuréticos de ASA en pacientes con deterioro importante de la TFG, se prefiere el uso de diuréticos con metabolismo hepático como la torasemida y la bumetanida, controlando el riesgo de ototoxicidad.

Otro de los factores a tener en cuenta, es la edad del paciente. Los resultados del estudio ADHERE indican que los pacientes con SCR y con reagudizaciones frecuentes

de la IC, son adultos mayores y con múltiples comorbilidades.²⁰ En estos pacientes se evidencian diferentes cambios farmacocinéticos relacionados con el envejecimiento: a) menor absorción del fármaco por aumento del pH gástrico, disminución del vaciamiento gástrico, hipoperfusión esplácnica, disminución de la superficie de absorción y de la motilidad intestinal. b) Distribución afectada por disminución del peso corporal, agua corporal total, hipo-albúminemia, bajo rendimiento cardiaco y el aumento de los depósitos grasos. c). Depuración: La TFG se reduce por el envejecimiento, y tiene un promedio de 65 a 55 mL/min en mayores de 70 años.²⁸ Todos estos factores se relacionan con el mayor riesgo a sufrir efectos adversos relacionados con el uso crónico de diuréticos.

Efectos adversos de los diuréticos

La incidencia de efectos adversos a diuréticos es menor del 10% y se basan en alteraciones metabólicas y trastornos hidroelectrolíticos que pueden generar arritmias, alteraciones del sensorio y síntomas neuromusculares. En pacientes geriátricos es frecuente observar síndrome confusional agudo, mareos e hipotensión postural asociados a hiponatremia o hipomagnesemia. Uno de cada veinte ancianos tratados con diuréticos, presenta hipokalemia severa, lo cual incrementa el riesgo de arritmias. Otro de los efectos adversos agudos más importantes de los diuréticos de ASA es la depleción de volumen intravascular y la retención de productos nitrogenados, lo cual empeora la perfusión tisular efectiva y agrava la situación del paciente con IC; especialmente en los adultos mayores, en quienes la exposición a dosis crecientes del diurético aumenta el riesgo de una evolución desfavorable.²⁹ Se han evaluado también los efectos de la exposición a dosis elevadas de furosemida y se evidenció que estos pacientes presentan mayor grado de disfunción renal y mayor mortalidad cardiovascular.²⁹ En el estudio BEST (Beta-blocker evaluation of survival trial) se observó mayor mortalidad en los pacientes que ameritaron mayores dosis de diuréticos de ASA (furosemida > 160 mg/día) y presentaron niveles séricos de urea y creatinina más elevados.³⁰ Lo cual puede deberse a que en pacientes con ICC dilatada, se acentúan las comorbilidades, sobre todo en ancianos polimedicados. Sin embargo, no es fácil establecer la relación entre las dosis de diuréticos y una mayor tasa de mortalidad por las múltiples variables que tienden a confundir los resultados.¹⁴

La nefrotoxicidad inducida por fármacos se observa en el 5% de los pacientes hospitalizados, otro factor a tener en cuenta. La administración crónica de diuréticos ha sido asociada con la hipertrofia del nefrón distal, aumento de la absorción de sodio y pérdida de volumen. La sepsis, el uso de fármacos nefrotóxicos, aunados a la deshidratación generada por el uso de diuréticos, disminuye el flujo sanguíneo renal, concentra la orina, reduce

la depuración de fármacos permaneciendo más tiempo en el lumen renal, generando nefrotoxicidad.³¹

En un análisis de subgrupos del estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Function Trial) realizado con datos de 6.797 pacientes, se reportó que el uso de diuréticos de techo alto, sin combinar con ahorradores de potasio, se asoció con el incremento del 37% del riesgo de muertes por arritmias.³²

Manejo terapéutico recomendado en pacientes con SCR

Los pacientes con SCR requieren un manejo multidisciplinario que incluya al médico internista, al nefrólogo y cardiólogo. La vigilancia de parámetros clínicos (presión arterial, peso, presencia de síntomas congestivos, función ventricular, etc) y bioquímicos (electrolitos séricos, proteinuria y pruebas de funcionalismo renal) debe ser estrecha a fin de prevenir complicaciones. En el SCR tipo 1 debe identificarse el factor precipitante SCA con IAM, crisis hipertensiva, tipo emergencia, edema agudo de pulmón, arritmias, etc. e iniciar de forma precoz el tratamiento adecuado, de acuerdo a las guías terapéuticas actuales;² oxigenoterapia, diuréticos de techo alto, vasodilatadores, inotrópicos, etc; verificar si en el cuadro predominan síntomas congestivos o hipoperfusión tisular.¹¹ En pacientes con SCR tipo 2 o falla renal aguda, en el contexto de ICC crónica, la activación neuro-humoral, inflamatoria, pro-fibrótica y el estrés oxidativo deben ser controlados. En base a ello se recomienda como fármacos de primera línea el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes de receptores de angiotensina II (ARAI), en combinación con diuréticos antagonistas de la aldosterona o ahorradores de potasio. El tratamiento de la ICC crónica, debe ajustarse de acuerdo al estadio del cuadro y la clase funcional. Evaluar los efectos precipitantes de tipo pre-renal (hipoperfusión, hipovolemia, hipotensión), corregir la volemia de forma adecuada, sin generar sobrecarga de volumen; evitar o ajustar los fármacos nefrotóxicos, monitorizar los electrolitos séricos y el balance ácido-básico. En caso de hiperkalemia severa o TFG < 30 mL/min se debe restringir su uso.¹¹ La digoxina se encuentra recomendada en pacientes con IC y fibrilación auricular o con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 45% (clase IIa, nivel de evidencia B).² El nivel sérico óptimo es de 0,5 a 1 ng/mL, el cual se logra luego de 5-7 vidas-medias ó 7-10 días de tratamiento con una dosis oral de 0,125 mg a 0,25 mg/día. No se justifican dosis de carga pero es imperativo monitorizar los niveles séricos del digital y la TFG. En pacientes con SCR son más esperables los efectos indeseables del uso de la digoxina, tales como la intoxicación, bradicardia o alteraciones hidroelectrolíticas. La toxicidad por digital se observa con concentraciones séricas mayores a 2,0 ng/mL pero puede ocurrir con niveles bajos de digoxina, en presencia de hipokalemia, hipomagnesemia

o el uso concomitante de verapamil claritromicina, eritromicina, amiodarona, itraconazol.¹¹ Se recomienda terapia de resincronización cardiaca, en pacientes con CF III-IV NYHA y pobre FEVI. Estos pacientes generalmente son excluidos de los estudios clínicos y son refractarios al tratamiento.³³ La ultrafiltración (aquaféresis), es una opción de tratamiento paliativo en pacientes con SCR y edema refractario al tratamiento diurético; sin embargo en muchos países su uso aún es limitado.³⁴

En pacientes con SCR tipo 3, la sobrecarga aguda de volumen es parte de la patogénesis por lo que deben seguirse las guías de manejo de la falla renal aguda, de acuerdo a la causa etiológica. Identificar la falla renal aguda de acuerdo a clasificación RIFLE o KDIGO.³⁵ Ni los diuréticos de ASA, ni la dobutamina se consideran fármacos de primera línea, pero en caso de síntomas congestivos, deberá sopesarse el riesgo-beneficio. Es controversial su uso, en beneficio se tiene que el aumento del flujo urinario, ayuda a arrastrar cilindros intratubulares en caso de daño tubular agudo; disminuyendo la obstrucción y el feed-back retrógrado en el intersticio. También se ha descrito que la furosemida, disminuye el consumo de oxígeno renal en pacientes críticos. Pero en contraparte, reduce el volumen arterial efectivo, estimula el SRAA y el sistema adrenérgico. Puede incrementar la agregación de proteínas en la luz tubular. Puede requerirse terapia de reemplazo renal. El neseritide, un péptido natriurético tipo B, ha demostrado mejorar de la función renal en algunos estudios; sin impacto en la sobrevida.^{11,36}

SCR tipo 4, manejo de la ERC de acuerdo a las pautas terapéuticas actuales, KDIGO, 2013;⁴⁵ individualizar el tratamiento de acuerdo a las comorbilidades (DM2, HTA, dislipidemia, hiperuricemia, trastorno ácido-básico, hiperparatiroidismo, hipocalcemia, uremia, enfermedad arterial periférica etc); corregir la anemia crónica, se ha asociado con aumento de la sobrevida. Evitar fármacos nefro-tóxicos o ajustar dosis: IECAS si la TFG < 45 mL/min/1.73m²; Si la TFG < 30 mL/min/1.73m² reducir en < 50% dosis de B-bloqueantes, insulina, estatinas, heparina de bajo peso molecular, gliclazida, warfarina, macrólidos, fluorquinolonas. Omitir metformina. Si la TFG < 15 mL/min/1.73m², omitir AINES, opiodes, sulfanilureas; digoxina, ajustar de acuerdo a las concentraciones plasmáticas. Evaluar por nefrotoxicidad uso de gliburida, glibenclamida, AINES, Litio.^{23,38}

SCR tipo 5: sepsis, choque séptico, acidosis metabólica. El tratamiento debe ser específico de acuerdo a la etiología y a la presencia de falla multiorgánica.¹¹

Conclusiones

Es complejo el manejo del paciente con SCR, la terapéutica debe orientarse de acuerdo a la causa etiológica y los concomitantes. Los diuréticos de ASA son piedra angular en el tratamiento de la ICA y SCR1. La determinación del

peso corporal, la oliguria, el incremento de creatinina sérica en $>0,3$ mg/dL y la pérdida del efecto natriurético son algunos parámetros que permiten predecir la resistencia a diuréticos. De forma periódica se debe evaluar la excreción urinaria de sodio y del diurético a fin de evaluar la natriuresis. Se deben omitir los AINES. Las guías actuales sugieren educar al paciente sobre el manejo de las dosis de diuréticos de ASA vía oral; el médico debe titular las dosis posteriores al egreso hospitalario. De ser necesario se programará el tratamiento hospitalario VEV en pacientes con edema refractario. Los tiazidas deben indicarse con cautela en paciente con deterioro importante de la función renal; contraindicadas si la TFG <10 mL/h. Los diuréticos ahorradores de potasio son fármacos indispensables en el manejo de pacientes con IC tratados con diuréticos de ASA o tiazidas. La presencia de falla cardíaca, arritmias, hiponatremia y edema refractario al tratamiento, empeoran el pronóstico en estos pacientes.

Referencias

1. McMurray John J. V., Adamopoulos Stamatis, Anker Stefan D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:938.e1-e59
2. Yancy C, Lopatin M, Stevenson W, De Marco Y, Fonarow G. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84.
3. Heywood J, Fonarow G, Costanzo M, Mathur V, Wigneswaran J, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13:422-30.
4. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, Jeker U, Buser P, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J.* 2010; 160:308-14.
5. Maeder M, Hans Rickli, Matthias E. Pfisterer, Stefano Muzzarelli, Peter Ammann, Thomas Fehr, Dietrich Hack, Daniel Weilenmann, Thomas Dieterle, Stephanie Kiencke, Werner Estlinbaum, Hans-Peter Brunner-La Rocca. Incidence, Clinical Predictors, and Prognostic Impact of Worsening Renal Function in Elderly Patients With Chronic Heart Failure on Intensive Medical Therapy. *Am Heart J.* 2012;163:407-414.
6. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47:1987-1996.
7. Bongartz, L; Cramer, M; Joles, J (2012). *Origins of Cardiorenal Syndrome and the Cardiorenal Connection, Chronic Kidney Disease*, Prof. Monika Göoz (Ed.), ISBN: 978-953-51-0171-0, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/chronic-kidney-disease/origins-of-cardiorenal-syndrome-and-the-cardiorenal-connection>
8. House A, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C. Pharmacological management of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol.* 2011:630-809.
9. Liang K, Williams A, Greene E, Redfield M. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(S1):S75-88.
10. Liu, P. Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist's perspective. *Can J Cardiol* 2008; 24 (SB):25B-29B.
11. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34:957-62.
12. Vargas J, Echeverri J, Ardila F, Atehortúa L, Bunch A, Dueñas C y col., Primer consenso colombiano en lesión renal aguda. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2011;11(S4):65-131.
13. Pokhrel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora R. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol* 2008;13:165-170.
14. Lindenfeld M, Schrier R. Blood Urea Nitrogen A Marker for Adverse Effects of Loop Diuretics? *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:383-385.
15. Kshatriya S, Kozman H, Siddiqui D. et al., "The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm," *American Journal of the Medical Sciences* 2010, 340:33-37.
16. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P, Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group: Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-711.
17. Neuberger G, Miller A, O'Connor C, Belkin R, Carson P, Cropp A, Frid D, Nye R, Pressler M, Wertheimer J, Packer M; PRAISE Investigators. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144:31-8.
18. Fonarow G, Adams K, Abraham W, Yancy C, Boscardin W. ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572-80.
19. Bruyne L. Mechanisms and management of diuretic

- resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J* 2003;79:268-271.
20. Heywood, J; Burnett, T. *The Cardiorenal Syndrome: A Clinician's Guide to Pathophysiology and Management*. Edit Cardiotext Publishing 2012.
21. Cheng H, Burnett J. Clinical application of the natriuretic peptides in heart failure. *Eur Heart J* 2006;8:E18-E25.
22. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:798-805.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013(S3)3:1-150.
24. Bernis. Diuréticos y fracaso renal agudo. *NefroPlus* 2010;3:1-8.
25. Campbell PT, Ryan J. Diuretic dosing in acute decompensated heart failure: lessons from DOSE. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:260-5.
26. Verdú Solans J, et al. Iatrogenia farmacológica en el paciente cardiorenal. A propósito de un caso. *Semergen*. 2012. doi:10.1016/j.semerg.2012.02.009.
27. Riedmaier Emami Nies A, AT, Schaeffeler E, Schwab M. Organic anion transporters and their implications in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2012;64:421-49.
28. Chiong, Cheung RJ. Evidence for loop diuretic therapy in HF. *Clin. Cardiol*. 2010;33:345-352.
29. Thierer J. Insuficiencia cardíaca en el anciano. Insuficiencia cardíaca, disfunción renal y anemia: síndrome cardiorenal. *Insuf cardíaca* 2007;4:175-186.
30. Abdel-Qadir; Chugh, S; Douglas, L. Improving Prognosis Estimation in Patients with Heart Failure and the Cardiorenal Syndrome. *Int J Nephrol*. 2011;:351672.
31. Testani J, Cappola T, Brensinger C, Shannon R, Kimmel S. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure, *J Am Coll. Cardiol*. 2011;58:375-382.
32. Ponte M y col. Manual de farmacovigilancia hospitalaria. http://www.aafhospitallaria.org.ar/imagenes/descargas/aafh_Manual_de_Farmacovigilancia_Hospitallaria_version_final.
33. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Studies of left ventricular dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705-708.
34. Waldum B. Os I. The Cardiorenal Syndrome: What the Cardiologist Needs to Know. *Cardiology* 2013;126:175-186.
35. Rogers HL, Marshall J, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:1-5.
36. Guía NICE 169: Acute kidney injury Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14258/65056/65056.pdf>
37. Arora R, Venkatesh P, Molnar J. Short and long term mortality with nesiritide. *Am Heart J* 2006;152:1084-90.
38. Clementi A, Virzi GM, Goh CY, Cruz DN, Granata A, Vescovo G, Ronco C. Cardiorenal syndrome type 4: a review. *Cardiorenal Med*. 2013;3:63-70.