

recimundo

Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento

DOI: 10.26820/recimundo/8.(1).ene.2024.203-214

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2182>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de investigación

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 203-214



Insuficiencia cardiaca, resistencia a los medicamentos

Heart failure, drug resistance

Insuficiência cardíaca, resistência aos medicamentos

**Blanca Elena De la Cuadra Argüello¹; Ronald Manuel Infante Quinde²; Giovanni Jose Guzman Kure³;
Lisette Stefanía De La Rosa Illescas⁴**

RECIBIDO: 10/12/2023 **ACEPTADO:** 15/01/2024 **PUBLICADO:** 22/04/2024

1. Médica; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; blankitakpadl@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0008-3232-9480>
2. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; gemelo_ronald@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0003-4716-6016>
3. Especialista en Patología Clínica; Doctor en Medicina y Cirugía; Docente de la Universidad de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador; gguzmank@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0009-8975-619X>
4. Médica; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; lissdelarosa@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-3516-684X>

CORRESPONDENCIA

Blanca Elena De la Cuadra Argüello

blankitakpadl@gmail.com

Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Los autores han analizado el problema de la resistencia a los diuréticos (RD) en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC). La mayoría de los síntomas y signos de la ICC están asociados con hipervolemia y congestión vascular en la circulación sistémica y pulmonar. La gravedad de este último es el principal factor que afecta negativamente a la evaluación general de la satisfacción con la vida en pacientes con ICC. Dado que el paciente, incluso en la etapa incurable de la ICC, espera principalmente una rápida disminución de la gravedad de las manifestaciones de descompensación debido al tratamiento prescrito, lograr la euvolemia es la esencia de su objetivo a corto plazo. Sin diuréticos, estos efectos inmediatos, según los cuales la mayoría de los pacientes con ICC juzgan las calificaciones del médico, son casi imposibles de lograr. Desafortunadamente, aparentemente, ni un solo médico ha podido evitar la decepción por la efectividad del tratamiento de la ICC asociada con la RD en su práctica. Como regla general, la RD refleja el curso progresivo de la ICC y a menudo se asocia con un mal pronóstico. La revisión cubre constantemente cuestiones de terminología, diagnóstico, patogénesis y prevención de la RD, que agrava la ICC, y analiza medidas destinadas a restaurar la sensibilidad a los diuréticos.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca Crónica, Resistencia a los Diuréticos, Terminología, Mecanismos, Restricción de Agua y Sal, Bloqueo Secuencial de Nefronas, Gliflozinas, Vaptanos, Inotrópicos, Vasoconstrictores, Glucocorticoides, Serelaxina, Nesiritida, Albúmina, Ultrafiltración.

ABSTRACT

The authors have analyzed the problem of diuretic resistance (DR) in patients with chronic heart failure (CHF). Most symptoms and signs of CHF are associated with hypervolemia and vascular congestion in the systemic and pulmonary circulation. The severity of the latter is the main factor that negatively affects the general evaluation of life satisfaction in patients with CHF. Since the patient, even in the incurable stage of CHF, primarily expects a rapid decrease in the severity of the manifestations of decompensation due to the prescribed treatment, achieving euvolemia is the essence of his short-term goal. Without diuretics, these immediate effects, by which most CHF patients judge their doctor's qualifications, are almost impossible to achieve. Unfortunately, apparently, not a single doctor has been able to avoid disappointment in the effectiveness of treatment of CHF associated with DR in his practice. As a rule, DR reflects the progressive course of CHF and is often associated with a poor prognosis. The review consistently covers issues of terminology, diagnosis, pathogenesis and prevention of DR, which aggravates CHF, and discusses measures aimed at restoring sensitivity to diuretics.

Keywords: Chronic Heart Failure, Diuretic Resistance, Terminology, Mechanisms, Water and Salt Restriction, Sequential Nephron Blockade, Gliflozins, Vaptans, Inotropes, Vasoconstrictors, Glucocorticoids, Serelaxin, Nesiritide, Albumin, Ultrafiltration.

RESUMO

Os autores analisaram o problema da resistência diurética (RD) em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC). A maioria dos sintomas e sinais de ICC estão associados a hipervolemia e congestão vascular na circulação sistémica e pulmonar. A gravidade desta última é o principal fator que afecta negativamente a avaliação geral da satisfação com a vida em doentes com ICC. Uma vez que o doente, mesmo na fase incurável da ICC, espera sobretudo uma diminuição rápida da gravidade das manifestações de descompensação devido ao tratamento prescrito, a obtenção de euvolemia é a essência do seu objetivo a curto prazo. Sem diuréticos, estes efeitos imediatos, pelos quais a maioria dos doentes com ICC avalia as qualificações do seu médico, são quase impossíveis de alcançar. Infelizmente, ao que parece, nenhum médico conseguiu evitar a decepção com a eficácia do tratamento da ICC associada à RD na sua prática clínica. Regra geral, a RD reflecte a evolução progressiva da ICC e está frequentemente associada a um mau prognóstico. A revisão aborda de forma consistente questões de terminologia, diagnóstico, patogénese e prevenção da RD, que agrava a ICC, e discute medidas destinadas a restaurar a sensibilidade aos diuréticos.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca Crónica, Resistência aos Diuréticos, Terminologia, Mecanismos, Restrição Hídrica e Salina, Bloqueio Sequencial dos Nefrónios, Gliflozinas, Vaptans, Inotrópicos, Vasoconstritores, Glucocorticóides, Serelaxina, Nesiritide, Albumina, Ultrafiltração.

Introducción

Muchas definiciones de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) incluyen una descripción de sus principales manifestaciones. En particular, los expertos de la Sociedad Europea de Cardiología definen la ICC clínicamente pronunciada como “un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (p. ej., dificultad para respirar, hinchazón de los tobillos y fatiga) que pueden ir acompañados de signos (p. ej., aumento de la presión venosa yugular, estertores y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional...” (1). La mayoría de los síntomas y signos presentados en esta definición están asociados con hipervolemia y estasis sanguínea en la circulación sistémica y pulmonar. La gravedad de este último es el principal factor que afecta negativamente la evaluación general de la satisfacción con la vida en pacientes con ICC, incluidos aquellos con comorbilidad.

A pesar de que los defensores de la práctica médica basada en la evidencia consideran que el aumento de la esperanza de vida es el principal objetivo de la farmacoterapia para la ICC, es igualmente importante garantizar años de vida ajustados por calidad durante el tratamiento. Esto determina la necesidad de la eliminación más completa de los síntomas de la ICC, incluso en la etapa incurable de la enfermedad. Dado que el paciente espera principalmente una rápida disminución de la gravedad de las manifestaciones de la ICC gracias al tratamiento prescrito por el médico, lograr la euvolemia es la esencia de su objetivo a corto plazo. Sin diuréticos, estos efectos inmediatos, según los cuales la mayoría de los pacientes con ICC juzgan las calificaciones del médico, son casi imposibles de lograr (2). No es coincidencia que el tratamiento con diuréticos a veces se considere la piedra angular del tratamiento de pacientes con ICC descompensada.

Desafortunadamente, aparentemente, ni un solo médico pudo evitar la decepción por la eficacia del tratamiento de la ICC asociada con la resistencia a los diuréticos (RD)

en su práctica (3). La RD es un problema clínico grave que a menudo presagia un mal pronóstico; de ahí que esta cuestión se debata activamente en revistas científicas revisadas por pares. A pesar de que recientemente se ha publicado un documento de consenso de expertos del grupo de trabajo europeo, norteamericano y ruso sobre el uso de diuréticos en la ICC, todavía existen disputas sobre cuál es la estrategia más óptima en una situación cuando sea imposible alcanzar la euvolemia y/o mantenerla.

Los títulos de los artículos publicados en revistas científicas revisadas por pares dan testimonio de la gravedad de este problema: “Resistencia a los diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada: un enigma clínico desafiante”, “El uso de diuréticos en la insuficiencia cardíaca con congestión: no podemos juzgar un libro por su portada”, “La búsqueda interminable del papel apropiado de la ultrafiltración” (4).

El objetivo de esta revisión fue considerar las opiniones modernas sobre la cuestión de la resistencia a los diuréticos, que se desarrolla hasta en un 20-35% de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, en el 50% de los pacientes) y sobre la posibilidad de superarla.

Metodología

Esta investigación está dirigida al estudio del tema “Resistencia a los diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: mecanismos, prevención y tratamiento”. Para realizarlo se usó una metodología descriptiva, con un enfoque documental, es decir, revisar fuentes disponibles en la red, cuyo contenido sea actual, publicados en revistas de ciencia, disponibles en Google Académico, lo más ajustadas al propósito del escrito, con contenido oportuno y relevante desde el punto de vista científico para dar respuesta a lo tratado en el presente artículo y que sirvan de inspiración para realizar otros proyectos. Las mismas pueden ser estudiadas al final, en la bibliografía.

Resultados

Terminología y criterios diagnósticos

Como decía el poeta persa As-Samarqandi, si la enfermedad no está definida, es imposible tratarla. Dado que no es concebible el reconocimiento correcto de cualquier patología sin una comprensión clara del objetivo de su diagnóstico, en primer lugar, hay que decidir la terminología. El problema consiste en el hecho de que no todos los materiales que reflejan declaraciones de consenso de expertos sobre el uso de diuréticos en la ICC intentan definir el concepto de RD. A su vez, las definiciones de DR y los criterios para su verificación pueden diferir en diversos documentos, lo que impide establecer los límites de aplicación de este término (Cuadro 1).

Los expertos del Colegio Americano de Cardiología sugieren utilizar el término DR para describir una natriuresis insuficiente, a pesar de un tratamiento diurético adecuado (5). Esta definición no cuantificable tiene fundamento científico, pero difícilmente aceptable para las pruebas en el lugar de atención, ya que en la gran mayoría de los casos en la práctica clínica, el médico no evalúa la natriuresis (ni tampoco el volumen de líquido extracelular durante la termo dilución transpulmonar, el hematocrito, impedancia intratorácica, el número de artefactos hiperecóticos en la ecografía pulmonar o la presión de llenado ventricular según la monitorización hemodinámica invasiva), pero diuresis seguida de un cambio en el peso corporal. Es necesario comprender qué implica una terapia diurética adecuada, ya que se puede hablar de terapia mono o combinada con fármacos de diferentes grupos, sus diferentes duraciones, así como una amplia gama de posologías de fármacos. Dado que los diuréticos de asa constituyen la base del tratamiento diurético en la ICC, el término DR en la gran mayoría de los casos se utiliza para denotar resistencia específica a fármacos que actúan a lo largo de la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

Además de las diversas formas de administración de diuréticos, cuya elección depende de la situación clínica específica, la terapia óptima con saluréticos implica el uso de enfoques diferenciados para su aumento, teniendo en cuenta la ausencia de una relación lineal entre el cambio en la dosis del fármaco y el efecto diurético. Por ejemplo, aumentar la dosis de furosemida en 20 mg en un paciente que previamente recibió 20 mg del fármaco por día producirá un aumento significativamente mayor en la producción de orina que 20 mg agregados a la terapia en una dosis de 220 mg por día (5). Está claro que la misma dosis de un diurético de asa puede provocar un efecto diurético variable en una población de pacientes con ICC. Por el contrario, se puede obtener el mismo volumen de orina en diferentes pacientes utilizando saluréticos en una amplia gama de dosis. Por lo tanto, al considerar la RD, la atención debe centrarse en evaluar la eficacia de un fármaco para promover la diuresis en lugar de en la dosis absoluta del diurético o los niveles en orina.

Tabla 1

Ejemplos de criterios para diagnosticar la resistencia a los diuréticos.

I. Basado en la evaluación de la natriuresis.

No aumentar la excreción de sodio en al menos 90 mmol en 72 h con 160 g de furosemida administrados dos veces al día por vía oral [24] FES inferior al 0,2 % [25]

Calculado mediante la fórmula: [25] $100 \times (\text{Scr} \times \text{Una}) / (\text{Sna} \times \text{Ucr})$, donde Scr es la creatinina sérica; Una es sodio en la orina; Sna es sodio sérico;

Ucr es la creatinina en orina.

Natriuresis acumulada de 6 horas de menos de 50 mmol después de la administración intravenosa de 2 a 4 mg de bumetanida (mediana: 3 mg) [26]

Excreción diaria de sodio de menos de 100 mmol después de la administración intravenosa de bumetanida en una dosis de 2 a 4 mg (mediana: 3 mg) [26]

Concentración de sodio inferior a 50 mEq/l o relación Na⁺/K⁺ inferior a 1,0 en una muestra de orina obtenida 8 horas después de la administración del diurético [27]

La relación entre la concentración de sodio y la concentración de furosemida en la orina es inferior a < 2 mmol / mg [28] Natriuresis acumulada esperada de menos de 100 mmol 6 horas después de la administración intravenosa de un diurético de asa [26] Calculada mediante la fórmula:

$\text{TFG} \times (\text{BSA}/1,73) \times (\text{Scr}/\text{Ucr}) \times 150 \times (\text{Una}/1000)$; [26] donde la TFG es la tasa glomerular de filtración; Scr es creatinina sérica; BSA es la superficie corporal

área; Una es sodio en la orina; Ucr es creatinina en orina

II. Basado en la evaluación de la diuresis.

Diuresis inferior a 1.400 ml el primer día después de la prescripción de 40 mg de furosemida (o una dosis equivalente de otro diurético) [28]

Diuresis inferior a 2.000 ml/día tras la administración intravenosa de 40 mg de furosemida [29]

III. Basado en la dinámica del peso corporal.

Sin pérdida de peso dentro de las 48 a 96 horas posteriores al inicio del tratamiento con furosemida 40 mg/día (o una dosis equivalente de otro diurético) [28, 30]

IV. Según la dosis y

vía de administración de los diuréticos. La necesidad de administración intravenosa de furosemida a una dosis superior a 80 mg/día [31] Estancamiento persistente a pesar del uso de furosemida a una dosis igual o superior a 80 mg/día [32]

La necesidad de tomar furosemida en una dosis superior a 3 mg/kg/día (o una dosis equivalente de otro diurético de asa) [33]

Nota: FES (excreción fraccionada de sodio) es una parte del electrolito excretado con la orina de la cantidad total que pasa a través de la filtración glomerular.

Dado que la sensibilidad alterada a los diuréticos limita la posibilidad de alcanzar la euvolemia, la imposibilidad de alcanzar el llamado peso seco cuando se utilizan dosis altas de diuréticos (principalmente diuréticos de asa) (el peso ideal del paciente sin exceso de líquido corporal) puede utilizarse como DR criterio en la práctica clínica. Peso seco es el término utilizado con mayor frecuencia por los terapeutas de reemplazo renal para describir el peso del paciente cuando está euvolémico. Este es el peso por encima del cual se observan síntomas y signos de retención de líquidos, y por debajo del cual el paciente desarrolla hipoten-

sión (con un peso seco normal, la presión arterial sistémica, por regla general, no es inferior a 110/50 mm Hg) y, a menudo, signos de enfermedad renal (6).

El deseo de los médicos, al comenzar a tratar a un paciente con ICC, de lograr la euvolemia, es tan claro como que “la noche es oscura y el día claro”. Sin embargo, la falta de un método fiable y al mismo tiempo sencillo en el lugar de atención para determinar la euvolemia (peso seco) lleva al hecho de que, en el camino hacia la codiciada euvolemia, los internistas tienen que intentarlo y estar preparados para cometer errores, tratando empíricamente de establecer el pun-

to óptimo para suspender / reducir la terapia antiedematosa, determinar el momento para su intensificación sin demora y reconocer oportunamente el desarrollo de RD (7).

La situación se deteriora por el hecho de que los médicos se ven obligados a actuar en un vacío de criterios cualitativos y cuantitativos generalmente aceptados para la verificación de la RD. Desafortunadamente, debemos decir que no debemos esperar cambios rápidos para mejorar, ya que la identificación de una regla de diagnóstico decisiva en este caso se puede comparar con un intento de resolver una ecuación con muchas incógnitas, que se sabe que tiene un valor infinito. número de soluciones.

Por último, no debemos olvidarnos de la muy común pseudoresistencia a los diuréticos, que el médico debe descartar antes de hablar de RD. Se debe considerar la pseudo-DR cuando un paciente no está recibiendo una terapia diurética óptima por cualquier motivo. Por ejemplo, cuando el médico elige una estrategia terapéutica salurética inadecuada (prescripción de una dosis baja de un diurético de asa o su uso intermitente, así como una combinación fallida con fármacos que reducen la eficacia del diurético) o en caso de mala adherencia del paciente al tratamiento. Además, antes de hablar de RD, el médico debe excluir el síndrome edematoso secundario a insuficiencia venosa, alteración de la circulación linfática (linfedema), hipoalbuminemia y trastornos de las glándulas endocrinas (por ejemplo, hipotiroidismo o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), así como el asociado con terapia con medicamentos (por ejemplo, con el uso de derivados de dihidropiridina).

Mecanismos de desarrollo de resistencia a los diuréticos

La patogénesis de la retención de líquidos en la ICC no puede reducirse a un solo mecanismo, ya que la expansión del líquido extracelular es un proceso complejo de va-

rias etapas. A su vez, la farmacocinética y la farmacodinamia de los saluréticos incluyen una serie de etapas discretas, y diversas alteraciones en cada etapa proporcionan la clave para comprender la heterogeneidad de los mecanismos de RD. La identificación de los mecanismos de la RD puede contribuir al desarrollo de una estrategia individual eficaz para mejorar la respuesta a los diuréticos en un paciente con ICC. Es importante considerar que muchos mecanismos de RD han sido descritos en estudios realizados en una población de individuos sanos y pacientes con hipertensión arterial o enfermedad renal crónica. La conclusión intuitiva de que estos resultados son totalmente aplicables a pacientes con insuficiencia cardíaca puede ser errónea (5). Por tanto, es obvio que la disfunción renal (disminución de la tasa de filtración glomerular) como causa de RD en pacientes con ICC es menos significativa que en las enfermedades renales crónicas. Se cree que, teniendo en cuenta una gran cantidad de fenotipos de insuficiencia cardíaca, que no es casualidad que se llame multifacético, también es necesario tener precaución al extrapolar los resultados de los estudios en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda a la población de pacientes con CHF.

Los resultados adaptados de esta sistematización, complementados por otros autores, se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Los principales mecanismos de desarrollo de resistencia a los diuréticos [14, 36, 41]			
Trastornos prerrenales	El nivel de cambios reales.		
	Antes del bucle de Henle	El asa de Henle	Después del bucle de Henle
Síndrome cardiorenal (tipos 1 y 2) Patología del flujo sanguíneo renal. Hipoalbuminemia Ingesta elevada de sodio Absorción alterada del diurético. Aumento de la presión intraabdominal	Reducción del número de nefronas. Disminución de la filtración glomerular tasa Competencia por la penetración de diuréticos en la nefrona entre aniones orgánicos Albuminuria	Dosis bajas del diurético de asa Frecuencia no óptima de prescripción de diuréticos de asa Respuesta natriurética débil a nivel del asa de Henle Alcalosis hipoclorémica	Hipertrofia tubular distal Hiperfunción de los túbulos distales

Nota: La lista no es exhaustiva.

Se podría continuar con la enumeración y detalle de los mecanismos de RD primaria y secundaria. Por ejemplo, el aumento de la expresión del gen de la pendrina, el polimorfismo de otros genes que codifican transportadores de iones, cotransportadores (simportadores) o intercambiadores (antiportadores), así como la activación inducida por vasopresina de la incorporación de canales de acuaporina-2 en la api membrana cal de las células epiteliales del conducto colector (8). Su prevalencia y significado clínico y pronóstico aún no están claros y requieren estudios futuros. Se supone que las formas más comunes de RD están asociadas con cambios estructurales y funcionales que se desarrollan a nivel de los túbulos distales, y las causas más importantes de resistencia a los diuréticos incluyen la reabsorción compensatoria de sodio en los túbulos distales (independientemente de que normalmente sólo se reabsorbe el 10% del sodio en este segmento de la nefrona) y una dosis baja de un diurético de asa (6). Sin embargo, esto último no tiene nada que ver con la RD, ya que la verdadera resistencia, como se señaló anteriormente, implica la presencia de la terapia urética que pueda proporcionar una concentración suficiente de diurético intrarrenal.

A pesar de la opinión coincidente de la mayoría de los expertos sobre la asociación de la RD con un mal pronóstico en pacientes

con insuficiencia cardíaca (especialmente con insuficiencia cardíaca aguda descompensada), los mecanismos de resistencia a los saluréticos no pueden considerarse únicamente patológico. El significado fisiológico de los mecanismos de autorregulación renal y reacciones neuro hormonales es eliminar las desviaciones excesivas en el equilibrio hidroelectrolítico que se desarrollan después de una natriuresis masiva, ya al inicio del tratamiento con dosis altas de diuréticos.

La primera dosis de un diurético suele provocar una diuresis estimulante. Sin embargo, cuando el volumen de líquido extracelular disminuye después de una diuresis profusa, la activación de los sistemas simpático y renina-angiotensina-aldosterona conduce al desarrollo del llamado fenómeno de inhibición (9). La imposibilidad en todos los casos de modular eficazmente la gravedad del fenómeno de inhibición con la ayuda de bloqueadores neuro humorales permite discutir mecanismos alternativos, independientes del volumen, de la RD temprana. En particular, se ha planteado una hipótesis sobre el efecto memoria del epitelio de los túbulos renales sobre el efecto de los diuréticos. Independientemente de su mecanismo, la inhibición del efecto dentro de ciertos límites es útil porque, por un lado, salva de la diabetes y, paradójicamente, previene el desarrollo de RD relacionada con la hipovolemia. Si el efecto diurético inicial asocia-



do a un aumento de la fracción excretada de Na^+ del 20% persistiera con la infusión continua de un diurético de asa, a una tasa de filtración glomerular de 120 ml/m^2 , el paciente perdería 280 gramos de sal y 50 litros de agua unida osmóticamente por día (1).

Prevención y manejo de la resistencia a los diuréticos

La ICC es un síndrome y no una enfermedad, y al desarrollar una estrategia de tratamiento individual se debe tener en cuenta su heterogeneidad etiológica. El tratamiento seleccionado correctamente de la enfermedad subyacente a la ICC en muchos casos puede reducir significativamente la gravedad de las manifestaciones de descompensación cardíaca y, en ocasiones, permite al paciente eliminarlas por completo (por ejemplo, después de una corrección quirúrgica exitosa de una enfermedad cardíaca). Por lo tanto, el tratamiento eficaz prescrito oportunamente de la enfermedad subyacente es el primer paso para prevenir el desarrollo de ICC que requiere el uso de diuréticos, lo que reduce la probabilidad de que el médico se enfrente al problema de la RD.

La clave para el segundo paso en la prevención de la RD es comprender los múltiples mecanismos de hipervolemia y congestión en pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que lleva a la conclusión de que los diuréticos deben considerarse sólo como uno de los componentes del complejo de medidas de prevención secundaria de la ICC, incluidas intervenciones no farmacológicas, farmacoterapia combinada óptima para patógenos específicos, métodos de tratamiento electrofisiológicos, intervenciones quirúrgicas y el uso de dispositivos de asistencia circulatoria.

El uso de diuréticos debe ir precedido de intervenciones no farmacológicas, que deben iniciarse ya en la etapa de ICC latente y continuarse después de la aparición de signos de descompensación; cuanto más pronunciada sea la congestión, más activas deberían ser las medidas. El cumplimiento cuidadoso de las recomendaciones nutri-

cionales es quizás la medida no farmacológica más eficaz y menos costosa. Dado que los estudios observacionales sugieren una asociación entre la ingesta de sodio con la retención de líquidos y el riesgo de hospitalización en pacientes con ICC, y la ingesta de sodio en la población general suele ser alta ($> 4 \text{ g/día}$), se limita la ingesta diaria de Na^+ al nivel recomendado por los expertos de la OMS, equivalente a 2,5 a 3 gramos (6 a 7 gramos de sal de mesa), es un objetivo razonable para pacientes con ICC moderada (10). Este enfoque previene la retención de Na^+ en el período posdiurético y se considera una forma de superar el fenómeno de inhibición. Para los pacientes con RD, se requiere una restricción aún más severa de la ingesta de Na^+ al nivel de 2 g por día (en este caso, generalmente se necesita la ayuda de un nutricionista). El cumplimiento de una dieta con una restricción más significativa de Na^+ en el ámbito ambulatorio es un desafío, y su implementación puede incluso aumentar significativamente el riesgo de mortalidad general y rehospitalizaciones debido a la exacerbación de la ICC.

Para prevenir el desarrollo del fenómeno de inhibición, la terapia con diuréticos debe iniciarse con la dosis eficaz más baja del fármaco (se debe dar preferencia a un diurético de asa). Para el mismo propósito, se deben prescribir diuréticos en combinación con moduladores neurohumorales (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o una combinación de valsartán y sacubitrilo, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides/aldosterona) e inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (dapagliflozina o empagliflozina). Esta terapia combinada también es óptima en el desarrollo de RD tardía asociada con cambios adaptativos en los segmentos distales de la nefrona durante la terapia diurética a largo plazo (9).

En la fase activa del tratamiento, la dosis del diurético debe seleccionarse gradualmente de modo que el exceso de diuresis sobre el líquido tomado sea de 1 a 2 L/día, con

una disminución diaria del peso corporal de 0,75 a 1 kg. No se puede justificar una deshidratación más rápida y sólo conduce a una hiperactivación de las neurohormonas y a una retención de líquidos por rebote en el cuerpo (9). La estrategia de utilizar un diurético de forma intermitente con diuresis “de choque” una vez cada pocos días es definitivamente errónea (cada dos días, una vez a la semana, etc.), ya que conduce inevitablemente a una pseudoresistencia. Sin embargo, la administración intermitente de diuréticos en bolo intravenoso puede ser útil para mantener el estado euvolémico en pacientes ambulatorios hemodinámicamente estables que reciben tratamiento salurético oral continuo. Esta estrategia conduce a una disminución en el número de hospitalizaciones por descompensación cardíaca al prevenir el desarrollo de resistencia a las formas orales de diuréticos de asa. En particular, en pacientes moderadamente descompensados, la euvolemia puede requerir tan solo una o dos dosis de diuréticos intravenosos (11).

En la fase de mantenimiento del tratamiento, que continúa después de alcanzar el estado euvolémico, se puede reducir la dosis del diurético. Pero en cualquier caso, este último debe estar por encima del umbral natriurético (la parte más pronunciada de la curva dosis-respuesta), proporcionando una diuresis equilibrada y manteniendo la masa corporal magra. Al igual que en la fase activa, teniendo en cuenta las características farmacocinéticas que reducen la probabilidad de desarrollar DR (biodisponibilidad alta y predecible, acción suave y prolongada con mínima retención de sodio posdiurético incluso con un solo uso durante el día) y actividad antialdosterónica pleiotrópica, la torsemida es el fármaco de elección.

Se debe enseñar a los pacientes a autoajustar las dosis de diuréticos basándose en el seguimiento de los síntomas/signos de congestión y en las mediciones diarias de peso. En caso de un aumento significativo de la disnea y el edema, o un aumento de

peso inesperado de más de 2 kg en 3 días, el paciente debe informar inmediatamente a su médico. En tal situación, el primer paso para aumentar el tratamiento es duplicar la dosis de un diurético de asa (si por alguna razón no se ha utilizado antes, entonces la dosis debe ser equivalente a 40 a 80 mg de furosemida) hasta que se alcanza el efecto o se alcanza la dosis máxima segura (12). Al mismo tiempo, es preferible la administración intravenosa de un diurético de asa a su administración oral (Figura).

Hay que tener en cuenta que muchas veces no basta con simplemente aumentar la dosis de un diurético administrado por vía intravenosa para superar la RD. Con la función renal conservada, la dosis diaria máxima de furosemida, por encima de la cual sólo hay un ligero aumento adicional de la natriuresis, es de 80 a 160 mg; en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3-4 o síndrome nefrótico, esta dosis es de 160 a 240 mg. Es posible que se requieran dosis muy altas (500 mg de furosemida o más) en pacientes con enfermedad renal terminal. La mayoría de los expertos coinciden en que acortar los intervalos entre la administración de diuréticos (o su infusión continua) permite superar la retención de sodio posdiurético y es más eficaz que una sola administración en dosis altas del fármaco (8). Así, una dosis diaria de un diurético dividida en dos inyecciones produce un efecto mayor que la misma dosis administrada una vez al día, siempre que ambas dosis superen el umbral diurético.

La terapia combinada con diuréticos de diferentes grupos es el siguiente paso para superar la RD después de aumentar la dosis. El efecto se logra tanto mediante el bloqueo secuencial de la nefrona como mediante la potenciación mutua de la actividad diurética. Por ejemplo, la acetazolamida aumenta la sensibilidad a los diuréticos de asa al corregir la alcalosis metabólica y a los diuréticos tiazídicos al reducir la expresión de pendrina (13).

Además de evaluar la eficacia de la terapia combinada, se requiere un cuidadoso seguimiento clínico y de laboratorio de su seguridad. Al inicio de una terapia combinada agresiva con diuréticos, que se combina con el uso de moduladores neuro humorales modernos, se puede observar cierta disminución de la presión arterial, un aumento del nivel de urea y creatinina en la sangre (una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada), y se espera un cambio en la concentración de potasio en el plasma sanguíneo. La hipotensión asintomática generalmente no requiere ningún cambio en el tratamiento. Los desmayos o ligeros mareos son comunes y a menudo desaparecen con el tiempo; los pacientes deben calmarse controlando cuidadosamente la presión arterial. Es aceptable un aumento de la creatinina de un 20 a un 30% por encima del nivel inicial. El punto clave del tratamiento en RD es que, aunque el tratamiento antiedematoso agresivo se asocia con un deterioro de la función renal, la supervivencia paradójicamente mejora.

El algoritmo que se muestra en la figura es totalmente aplicable sólo a pacientes hemodinámicamente estables con hipervolemia que demuestran RD. Los médicos son muy conscientes de que una de las principales razones que impiden el uso de dosis altas de diuréticos (así como el ajuste de la dosis de fármacos modificadores de la enfermedad al nivel objetivo) en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada es la hipotensión sistémica. Entre el 5 y el 25% de los pacientes con ICC sintomática tienen presión arterial sistólica baja con o sin signos y/o síntomas de hipoperfusión. La hipotensión sintomática o asintomática grave (PAS <90 mm Hg) puede verse agravada por la vasodilatación y la hipovolemia inducidas por diuréticos (14).

A pesar de que no se recomienda el uso rutinario de agentes inotrópicos no glucósidos y vasoconstrictores como herramienta para resolver el problema de la RD, en una situación clínica con bajo gasto cardíaco e

inestabilidad hemodinámica, no se pueden evitar. En este caso, su uso puede tener una eficacia espectacular y garantizar la gestión de la recuperación ante desastres. El arsenal de fármacos bien estudiados y los que se encuentran actualmente en estudio incluye vasoconstrictores (p. ej., norepinefrina, midodrina y vasopresina), inotrópicos con propiedades vasoconstrictoras (p. ej., dopamina, epinefrina y droxidopa), agentes cardiotónicos (p. ej., dobutamina, milrinona y omecamtiv mecarbil), e inodilatadores, entre los cuales, según algunos expertos, el más prometedor es el uso de levosimendán (el uso es aceptable en ausencia de una disminución pronunciada de la presión arterial sistólica > 85 mm Hg) (15).

Si la RD se asocia con hipotensión persistente clínicamente pronunciada, que en sentido figurado se denomina talón de Aquiles de un paciente con insuficiencia cardíaca, también puede ser necesario el uso a corto plazo de glucocorticoides, que no sólo contribuyen a un aumento de la presión arterial, sino también tienen un efecto positivo sobre el estado funcional de los riñones, lo que demuestra una mayor respuesta renal a los diuréticos en el experimento y en el entorno clínico.

En pacientes con presión arterial sistémica normal o elevada, una combinación de diuréticos con vasodilatadores, en particular, serelaxina (un análogo recombinante de la relaxina-2 humana), dosis bajas de nesiritida (un péptido natriurético cerebral humano recombinante), el antagonista de la vasopresina tolvaptán (especialmente en hiponatremia dilucional cuando un acuareético tiene una ventaja significativa sobre un salurético), y los antagonistas del receptor de adenosina tipo 1 (por ejemplo, aminofilina) pueden ser eficaces. El uso de fármacos del grupo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (por ejemplo, dapagliflozina o empagliflozina), que no sólo mejoran el pronóstico en la ICC, sino que también tienen efectos diuréticos y nefroprotectores, puede contribuir a lograr la euvolemia en el edema refractario (16).

La terapia de reemplazo renal es el último recurso para algunos pacientes con RD. Por lo tanto, no se debería preguntar por qué se le llama salvavidas. Teniendo en cuenta que en la etapa de decisión sobre la terapia de reemplazo renal, muchos pacientes tienen hipotensión clínicamente pronunciada (recuerde, el talón de Aquiles), es preferible elegir regímenes moderados que utilicen un volumen mínimo de sangre extracorpórea y una tasa de ultrafiltración de no más de 250 ml/hora o diálisis peritoneal. Debe quedar claro que cuando se trata de ultrafiltración, su uso no siempre mejora la suerte de un paciente con insuficiencia cardíaca avanzada. La mortalidad en pacientes con RD que necesitan soporte de diálisis es mayor que entre aquellos pacientes para quienes la farmacoterapia optimizada fue suficiente para lograr la euvolemia (la probabilidad de mortalidad por todas las causas es 3 veces mayor). El soporte circulatorio mecánico (mono y biventricular) puede mejorar el pronóstico en esta cohorte de pacientes graves, a menudo con hemodinámica inestable.

Los enfoques prometedores destinados a superar la RD, que actualmente se están discutiendo, incluyen la administración de solución salina hipertónica en combinación con una dosis alta de un diurético de asa, la vía subcutánea de infusión de furosemida, la mejora de la bloqueo secuencial de nefronas debido al enfoque cronoterapéutico (por ejemplo, prescripción de un fármaco tiazídico 30 minutos antes de un diurético de asa), el uso de anticuerpos monoclonales antiadrenomedulina no neutralizantes, que aumentan su vida media y promueven movimiento de este péptido vasoactivo desde el intersticio al torrente sanguíneo (Adrecizumab), efectos sobre el sistema apelinérgico, así como bloqueo de los ganglios simpáticos torácicos (en el nivel de T6 a T11) con lidocaína. Los resultados de la prescripción de anticoagulantes en la clínica de nefrología permiten esperar que su uso en RD ayude a restaurar la sensibilidad a los diuréticos de asa en pacientes con

ICC. Teniendo en cuenta el conocido papel de los mediadores inflamatorios en los mecanismos de disfunción renal en pacientes con síndrome cardiorrenal tipo 1 y 2, la descarga del corazón y los riñones también puede ser útil.

Conclusión

El término "resistencia a los diuréticos" sigue estando mal definido, pero generalmente se considera que se trata de una incapacidad para mantener la natriuresis y la diuresis en un nivel suficiente para asegurar la euvolemia, a pesar de una dosis y un régimen de administración de diuréticos de asa adecuados. La RD puede desarrollarse tanto al inicio del tratamiento con diuréticos como durante su uso prolongado y está determinada por diversos mecanismos. Como regla general, la RD refleja el curso progresivo de la ICC y a menudo se asocia con un mal pronóstico. La prevención, la detección precoz de la progresión y un conjunto de medidas encaminadas a superar la RD contribuyen a mejorar el pronóstico y aumentar significativamente la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

Bibliografía

- Kalyuzhin V, Teplyakov A, Beshpalova I. The role of endosarcomeric cytoskeleton proteins in the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction: focus on titin. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023; 3(22): 98-109.
- Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25: 993-1006.
- Jardim S, Ramos Dos Santos L, I. A. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. *Rev. Port. Cardiol.* 2018; 11(37): 935-945.
- Palazzuoli A, Ruocco G, Paolillo S. The use of diuretics in heart failure with congestion: we can't judge a book by its cover. *ESC Heart Fail.* 2019; 6(6): 1222-1225.
- Felker G, Ellison D, Mullens W, Cox Z, Testani J. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC. *J. Am. Coll Cardiol.* 2020; 10: 1178-1195.

- Elhassan M, Chao P, Curiel A. The conundrum of volume status assessment: revisiting current and future tools available for physicians at the bedside. *Cureus*. 2021; 5(13): e15253.
- Katz S. In search of euvolemia in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(3): 306–307.
- Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2019; 2(16): 57–66.
- Hoorn E, Wilcox C, Ellison D. Diuretics. *Brenner and Rector's the kidney*. 2020;: 1708–1740.
- Wilcox C, Testani J, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension*. 2020; 4(76): 1045–1054.
- Verma V, Zhang M, Bell M. Outpatient intravenous diuretic clinic: an effective strategy for management of volume overload and reducing immediate hospital admissions. *J. Clin. Med. Res*. 2021; 4(13): 245–251.
- Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. *Curr. Cardiol. Rev*. 2019; 4(15): 252–261.
- Gill D, Gadela N, Azmeen A. Usefulness of acetazolamide in the management of diuretic resistance. *Bayl. Univ. Med. Cent*. 2020; 1(34): 169–171.
- Cautela J, Tartiere J, Cohen-Solal A. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur. J. Heart Fail*. 2020; 8(22): 1357–1365.
- Patel P, Nguyen M, Rodriguez R. Omecamtiv mecarbil: a novel mechanistic and therapeutic approach to chronic heart failure management. *Cureus*. 2021; 1(13): e12419.
- Delanaye P, Scheen A. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: a comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab*. 2021; 6(47): 101285.



CITAR ESTE ARTICULO:

De la Cuadra Argüello, B. E., Infante Quinde, R. M., Guzman Kure, G. J., & De La Rosa Illescas, L. S. (2024). Insuficiencia cardiaca, resistencia a los medicamentos. *RECIMUNDO*, 8(1), 203-214. [https://doi.org/10.26820/recimundo/8.\(1\).ene.2024.203-214](https://doi.org/10.26820/recimundo/8.(1).ene.2024.203-214)