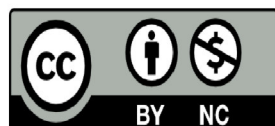


Mariano Alejandro Adamowski
**Utilidad de las tiazidas en pacientes con
resistencia diurética en insuficiencia cardíaca
avanzada**

2022

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Especialización en Cardiología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.
Atribución – no comercial 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Adamowski, M. A. (2022). *Utilidad de las tiazidas en pacientes con resistencia diurética en insuficiencia cardíaca avanzada* [tesis de especialización, Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ

<https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>

CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL ARTURO JAURETCHE

TRABAJO FINAL INTEGRADOR:

**UTILIDAD DE LAS TIAZIDAS EN PACIENTES CON RESISTENCIA
DIURÉTICA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA.**

Mariano Alejandro Adamowski

Año 2022

Contenido

I Introducción.....	3
II Métodos.....	5
III Desarrollo.....	6
1. El problema de la definición.....	6
2. Fisiopatología y mecanismo de acción.....	7
3. Mecanismos de resistencia diurética y estrategias para vencerla....	10
4. Evidencia de la descongestión; diuréticos de asa.....	12
5. Adición de tiazidas.....	15
6. Diferencias de las tiazidas entre sí.....	18
7. Función renal, importancia de la natriuresis ¿Es posible protocolizar el tratamiento con diuréticos?.....	22
8. Otras alternativas.....	24
9. Futuros estudios.....	24
Discusión.....	26
Conclusiones.....	29
Referencias bibliográficas.....	30
Tablas y figuras.....	33
Agradecimientos.....	40

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los síndromes cardiovasculares que más interés ha despertado en las últimas décadas debido a su elevada prevalencia, a los altos índices de hospitalización, invalidez y mortalidad y a los enormes costos que ocasiona al sistema de salud (1).

Por un lado, el aumento etario de la población y la mayor supervivencia de las cardiopatías en general, y de la cardiopatía isquémica en particular son las causas del aumento en la incidencia de la IC. Por otro lado, en nuestro medio, aún persisten enfermedades como la miocardiopatía chagásica, valvulopatías reumáticas y cardiopatías congénitas no resueltas.

Además, en las últimas décadas se ha logrado disminuir la mortalidad en el período agudo de los síndromes coronarios en base a estrategias de atención como por ejemplo la creación de unidades coronarias, unidades de dolor torácico, mayor disponibilidad de cardiodesfibriladores, optimización en el tratamiento antiisquémico, antiagregante y anticoagulante, y la mejora continua en aspectos de revascularización.

Como consecuencia de los factores mencionados, y la mejoría en la sobrevida de los pacientes diagnosticados de IC, su prevalencia se encuentra en aumento, y es de aproximadamente del 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad (2).

Como sucede en otras entidades patológicas, en la IC el aumento de la incidencia y la disminución de la mortalidad conllevan a un aumento en la prevalencia (3).

Desde el punto de vista de la salud pública, la IC provoca importantes cargas económicas asociadas a las hospitalizaciones reiteradas, la atención médica y los fármacos requeridos para su tratamiento (costos directos), a lo que se agregan los costos sociales vinculados a la reducción de producción de los afectados (costos indirectos).

Los datos europeos más recientes (estudio piloto ESC-HF) demuestran que las tasas de mortalidad por todas las causas a los 12 meses de los pacientes hospitalizados o estables/ambulatorios con IC son del 17 y el 7% respectivamente, y las tasas de hospitalización a los 12 meses fueron del 44 y el 32% (4).

Los signos y síntomas de congestión representan en la actualidad la causa más frecuente de hospitalización por IC descompensada (5). A pesar de que la descongestión es un objetivo principal de la terapia aguda, no está claro cómo los componentes clínicos de la

congestión (p. ej., edema periférico, ortopnea) contribuyen a los resultados después del alta o qué tan bien se mantiene la descongestión.

El tratamiento diurético es ampliamente recomendado y utilizado en pacientes con IC. A pesar de su amplio uso, existen pocas evidencias sobre el tratamiento con diuréticos en IC que provengan de ensayos clínicos aleatorizados (6). Aún más, existe menos evidencia en pacientes que presentan refractariedad al tratamiento con diuréticos de asa, que son considerados de primera línea según opinión de expertos, y cuál debe ser la estrategia terapéutica a implementar en estos pacientes.

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 IC no pierden peso ante el tratamiento con estos fármacos; también se conoce que puede asociarse o no a la enfermedad renal preestablecida. 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 síndrome cardiorenal (SCR). Cuando se comparó la acción de los diuréticos de asa entre sujetos sanos y pacientes con IC clase funcional NYHA II o III, se observó en estos últimos menor respuesta natriurética en 25-75%. 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 sugiere que la resistencia a diuréticos es un factor pronóstico independiente de mortalidad.

En base a esto se han desarrollado ensayos (algunos actualmente en fase de desarrollo, todavía no publicados) en los cuales se evalúa la utilidad de adicionar diuréticos de acción distal en la nefrona para potenciar el efecto diurético/natriurético, evaluar los posibles efectos adversos, siendo una estrategia eventualmente posible y adecuada en términos de costo/efectividad.

El objetivo de la presente entrega es analizar la evidencia disponible a la actualidad sobre la utilización de diuréticos tiazídicos en pacientes con IC avanzada que no logran alcanzar la respuesta clínica óptima ante la utilización de diuréticos de asa a altas dosis efectivas, para poder en la medida de lo posible acortar la estadía hospitalaria por congestión y/o retrasar o evitar reingresos a unidades de áreas cardiológicas, situación que se presenta con elevada frecuencia en estos pacientes.

Métodos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos originales, revisiones, registros, editoriales, guías de práctica clínica y diferentes publicaciones a través de los portales de Internet de la base de datos de la biblioteca nacional de los Estados Unidos (Pubmed), google scholar así como de las principales revistas de medicina interna y cardiología del mundo. Se analizaron secundariamente las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes. Se utilizaron como parámetros de búsqueda los siguientes términos:

("Heart Failure"[Majr] AND "Diuretics"[Mesh] AND "Thiazides"[Mesh]).

(((((("Heart Failure"[Majr] AND "Diuretics"[Majr] NOT "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh] NOT "Diuretics, Osmotic"[Mesh]) NOT "Child"[Mesh]) NOT "Pediatrics"[Mesh]).

("Heart Failure"[Majr] AND "Diuretics resistance"[Mesh]).

("Heart Failure"[Majr] AND "Hydrochlorothiazide"[Mesh]).

("Heart Failure"[Majr] AND "Chlorothiazide"[Mesh]).

("Heart Failure"[Majr] AND "Indapamide"[Mesh]).

("Heart Failure"[Majr] AND "Metazolone"[Mesh]).

("Heart Failure"[Majr] AND "Chlorthalidone"[Mesh]).

No se aplicaron restricciones de idioma ni de tiempo.

Desarrollo

El problema de la definición

No existe en la actualidad una definición universalmente aceptada de “resistencia a diuréticos” o “refractariedad al tratamiento con diuréticos”. Esto conlleva a diferentes escenarios clínicos en los cuales se adoptan medidas porque se considera al paciente como no respondedor a los diuréticos de asa.

La definición general se refiere al fracaso para lograr un alivio efectivo de la congestión a pesar de las dosis apropiadas o crecientes de diuréticos. Algunos informes preliminares estimaron que la prevalencia de resistencia a los diuréticos es del 20-30% entre los pacientes con IC. Sin embargo, ante la falta de una definición universal es imposible evaluar adecuadamente la prevalencia del fenómeno (7).

Simplemente se puede definir como una pérdida de respuesta o reducción en la respuesta a los diuréticos de asa que puede desarrollarse en uno de cada tres pacientes con IC. “Como el estado clínico en el que la ingesta y excreción de sodio se igualan antes que ocurra la eliminación adecuada del líquido” (12). “No lograr descongestionar a pesar de las dosis adecuadas y crecientes de diuréticos” (13). “El estado clínico en el que la respuesta diurética disminuye o se pierde antes de alcanzar el objetivo terapéutico de alivio del edema” (14). O como “cuando la dosis diurética absoluta utilizada está por encima de la dosis media poblacional” (11).

Más precisamente, la resistencia diurética según Epstein et al. se puede expresar “como una excreción fraccional de sodio ($FeNa^+$) de $<0.2\%$ ”. En uno de los criterios del estudio, desarrollado por el mismo autor se mencionó a la resistencia diurética como un fracaso para excretar sodio (al menos 90 mmol) dentro de las 72 horas de administrar furosemida oral (160 mg) dos veces al día (8).

En otras publicaciones se definió como una “falla en perder peso y/o crear un balance negativo de sodio a pesar del reposo en cama, la ingesta restringida de sal y líquidos, régimen de diuréticos con altas dosis de furosemida (250 a 4000 mg diarios), administrado por vía oral o por vía intravenosa continua” (9). “Situación que se presenta cuando se necesitan dosis más altas de diuréticos para obtener una respuesta diurética similar a la obtenida previamente en ese paciente, o cuando la respuesta diurética está disminuida o pérdida antes de alcanzar el objetivo terapéutico” (10). “Cuando no se logra alcanzar el estado de descongestión a pesar de las dosis máximas de furosemida”, en general 250 mg

por día (15), la administración de furosemida IV a una dosis de 160 mg/día o más (o una dosis equivalente de bumetanida IV), durante la hospitalización (16).

A nivel tubular se expresa a la respuesta esperada “como la cantidad de sodio excretado por duplicación del diurético de asa excretado por vía renal” (17).

Queda en evidencia las diferentes menciones para definirse a resistencia diurética basadas en la presentación clínica, en la dosis administrada o la respuesta diurética/natriurética. Si bien es cierto que los diferentes ensayos se tomaron diferentes apreciaciones para la caracterización del problema, la mayoría de ellos considera que la pobre respuesta a la terapia con diuréticos de asa se asocia a mayor cantidad de días de hospitalización, mayor tasa de reinternaciones con menor estadía ambulatoria de los pacientes, mayor mortalidad y en resumen peor pronóstico.

Fisiopatología y mecanismo de acción.

Al contrario que el sistema nervioso simpático (SNS), los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se activan más tarde en la IC. Los mecanismos propuestos de activación del SRAA en la IC son la hipoperfusión renal, la reducción del sodio filtrado que alcanza la mácula densa en el túbulo distal y el aumento del estímulo simpático del riñón, que aumenta la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular (18).

En cambio, la sobrecarga de volumen en la descompensación cardíaca probablemente sea secundaria a una alteración funcional de la fisiología renal en respuesta a varios factores, todos los cuales pueden causar un aumento de la reabsorción de sodio como la activación del SNS, la activación del SRAA, la reducción de las presiones de perfusión renal y la amortiguación de la respuesta renal a los péptidos natriuréticos (18).

El aumento de la vasoconstricción renal mediada por el simpático lleva a una reducción del flujo sanguíneo renal, así como a un aumento de la reabsorción tubular renal de sodio y agua en la nefrona. El estímulo simpático renal puede conducir también a la liberación no osmótica de la arginina vasopresina (AVP) en la hipófisis posterior, lo que reduce la excreción de agua libre y contribuye al empeoramiento de la vasoconstricción periférica.

El aumento de la actividad simpática renal conduce a un aumento de la producción de renina por los riñones, con una activación mantenida resultante del SRAA, a pesar de un volumen extracelular expandido (18).

El 75 por ciento del sodio filtrado es reabsorbido en túbulos renales proximalmente desde la mácula densa. Los túbulos contorneados distales y los conductos colectores constituyen la parte más distal de la nefrona y reabsorbe solo una fracción menor ($\leq 10\%$) de la cantidad total de sodio filtrada.

En contraste con la parte de la nefrona proximal a la mácula densa, donde la reabsorción neta de sodio fraccional normalmente se mantiene relativamente constante, en cuanto a la reabsorción fraccional distal las tasas pueden variar sustancialmente dependiendo de la tasa de flujo tubular, y niveles de aldosterona y arginina vasopresina. Por lo tanto, es la nefrona distal la que determina el sodio urinario, concentración y osmolalidad urinaria (23).

Se ha informado que la furosemida tiene una biodisponibilidad que varía del 10 al 90% (promedio del 50%), y una duplicación de la dosis de furosemida se considera equivalente cuando se cambia de intravenosa a oral (13). La absorción de furosemida puede variar con el tiempo, dentro y entre los pacientes. Se sabe o se cree que los alimentos, el pH gástrico, la perfusión y el edema intestinal influyen en la cinética de absorción. Los diuréticos obtienen acceso al líquido tubular mediante la secreción proximal activa a través de transportadores de aniones orgánicos (TAO), un proceso que depende del flujo sanguíneo renal. Debido al alto grado de unión a proteínas, existe una entrada mínima de diuréticos de asa en el líquido tubular por filtración glomerular, mientras que la mayoría ocurre por secreción por TAO (13).

Se cree que los diuréticos de asa mejoran los síntomas de la congestión a través de diversos mecanismos. Primero, los diuréticos de asa se unen de forma reversible al cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ e inhiben de forma reversible su acción, con lo que impiden el transporte de sal en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La inhibición de este cotransportador unidireccional también inhibe la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} al abolir la diferencia transepitelial de potencial que es la fuerza impulsora para la absorción de estos cationes. Al inhibir la concentración de solutos dentro del intersticio medular, estos fármacos también reducen la fuerza impulsora de la reabsorción del agua en el conducto colector, incluso en presencia de AVP. La menor reabsorción de agua por el conducto colector da lugar a la producción de una orina que es casi isotónica con el plasma. El aumento de la llegada de Na^+ y agua a los segmentos distales de la nefrona también incrementa la excreción de K^+ , en particular. De esta manera aumentan la excreción de sodio en un 20 a 25% de la carga filtrada, aumentan la eliminación de agua libre y mantienen su eficacia a no ser que la función renal esté muy reducida (18).

De esta manera al generar un balance negativo de sodio pero fundamentalmente de fluidos generan una serie de efectos positivos y negativos en la fisiología renal y en los mecanismos de compensación neurohumorales (ver Figura N° 1).

En el caso de los diuréticos tiazídicos administrados por vía oral, la absorción intestinal es mayor y en promedio se aproxima al 70% (22).

El lugar de acción de estos fármacos es dentro de la porción distal del túbulo contorneado. Se ha identificado su inhibición del cotransportador unidireccional local Na^+Cl^- . Aunque este cotransportador comparte alrededor de un 50% de homología con el cotransportador unidireccional $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de la rama ascendente del asa de Henle, es insensible a los efectos de la furosemida. Este cotransportador (o isoformas relacionadas) también está presente en células de los vasos y en muchos tipos de células en otros órganos y tejidos y puede contribuir a otras acciones realizadas por estos fármacos, por ejemplo su utilidad como antihipertensivos.

Al igual que en los diuréticos de asa, la eficacia de los diuréticos tiazídicos depende, al menos en parte, de su secreción tubular proximal que los sitúa en su lugar de acción. Sin embargo, al contrario que los diuréticos de asa, la unión a las proteínas plasmáticas varía considerablemente entre los diuréticos tiazídicos; por ello, este parámetro determinará la contribución que la filtración glomerular hace al reparto tubular de un diurético específico.

Las tiazidas aumentan la reabsorción de Ca^{2+} en la parte distal de la nefrona por diversos mecanismos, lo que en ocasiones da lugar a un pequeño incremento de las concentraciones séricas de Ca^{2+} . Por el contrario disminuyen la reabsorción de Mg^{2+} y puede aparecer una hipomagnesemia con su uso prolongado. La mayor llegada de NaCl y líquido al conducto colector potencia directamente la secreción de K^+ e H^+ por este segmento de la nefrona, lo que puede llevar a una hipopotasemia con relevancia clínica.

De esta manera los diuréticos tiazídicos bloquean la reabsorción de aproximadamente 5% - 10% del sodio filtrado (19). Tienen un efecto natriurético débil y son ineficaces como monoterapia en pacientes con congestión. Sin embargo, cuando la carga de sodio en el túbulo distal aumenta crónicamente, en este segmento de la nefrona, son eficaces (20).

A diferencia de los diuréticos de asa, las tiazidas no estimulan directamente la secreción de renina en la mácula densa y, por lo tanto, no activan el SRAA de manera directa (21). (Ver figura N°2 para sitio de acción de los diuréticos en diferentes regiones de la nefrona).

Mecanismos de resistencia diurética y estrategias para vencerla

En pacientes con IC, el aumento del edema periférico e intestinal conduce a un retraso en la absorción del diurético, que conlleva a un pico plasmático menor, efecto más marcado cuando se usa furosemida oral (7). El potencial retraso en su velocidad de absorción puede dar lugar a concentraciones máximas del fármaco en la luz tubular del asa ascendente de Henle que sean insuficientes para inducir una natriuresis máxima (18).

Los niveles de albúmina también se correlacionan con la acción diurética porque son moléculas de unión a la albúmina de alta afinidad (> 90%). La hipoalbuminemia aumenta el volumen de distribución del fármaco y evita el suministro adecuado de riñón.

El aumento de la albúmina urinaria se une a los diuréticos, evitando su ligadura a los receptores de cloruro de sodio-potasio y, por lo tanto, perjudicando su acción.

La propia IC, así como la enfermedad renal crónica concurrente (ERC) son estados en los cuales la cantidad de uratos y otros ácidos orgánicos competidores pueden conducir a una disminución de la tasa de filtración glomerular, lo que a su vez conduce a una secreción alterada de diuréticos.

La acidosis metabólica puede despolarizar el potencial de membrana de las células del túbulo proximal. Se ha planteado la hipótesis de que esto disminuye la secreción de anión orgánico (AO), lo que aumenta los niveles plasmáticos de AO y uratos y altera la secreción de diuréticos en el túbulo proximal, lo que a su vez disminuye su suministro a los sitios activos en la nefrona. (13).

El uso persistente de diuréticos en pacientes que ya sufren de depleción de volumen intravascular activa aún más el eje SRAA y hace que la resistencia diurética dependa del flujo sanguíneo renal.

Los diuréticos de asa aumentan la producción de prostaglandinas vasodilatadoras. Por lo tanto, el mecanismo venodilatador puede bloquearse en presencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (24).

Cuando las concentraciones urinarias disminuyen por debajo del umbral diurético aproximadamente seis horas después, la retención compensatoria de sodio ocurre durante el resto de la día. Esto se llama retención de sal postdiurética. Si la ingesta de sodio es alta, la retención de sal postdiurética puede abolir completamente el efecto del diurético y un balance negativo de sodio no es logrado. Si la ingesta de sodio es baja, el sodio compensatorio de la retención en la fase postdiurética es incompleta y hay una pérdida neta

de sodio. Se sospecha incumplimiento dietético en sujetos que reciben terapia diurética, cuando la excreción de sodio es mayor a 100 mmol / día sin pérdida de peso asociada (8).

El fenómeno de frenado, por otro lado, se define como la disminución del volumen de diuresis después de múltiples administraciones de diuréticos con la misma dosis. Esto está relacionado con la activación del eje SRAA y los cambios compensatorios en la nefrona.

La readaptación tubular es otro mecanismo que ayuda a explicar la respuesta diurética reducida. Estudios en ratas han demostrado que la administración crónica de un diurético de asa induce hipertrofia e hiperplasia en células epiteliales del túbulo contorneado distal, lo que conduce a un aumento de la reabsorción de sodio en este segmento, por lo tanto atenúa el efecto natriurético y cambia la curva dosis-respuesta hacia abajo y hacia la derecha (Ver figura N°3) cuando la carga de sodio en el túbulo distal aumenta crónicamente, en este segmento de las nefronas (25).

La "resistencia diurética oculta", se refiere a una variante, en la cual los pacientes con diuréticos de asa excretan solo agua con muy poco sodio en la orina que finalmente conducen a deshidratación e hipernatremia. (ver figura N°4, mecanismos de resistencia diurética y la nefrona).

En resumen, existen una serie de mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden alterar la respuesta diurética/natriurética (ver tabla 1).

En base a esto se proponen a continuación una serie de medidas con el objetivo de superar la resistencia diurética, a saber;

1) Restringir el exceso de sodio en la dieta y la ingesta de líquidos puede ayudar a reducir la resistencia diurética al reducir el sodio y carga fluida que llega a la nefrona.

2) Cambiar la ruta de administración de oral a intravenoso (superando así los problemas de biodisponibilidad). Infusión continua de diurético de asa en lugar de intermitente inyecciones de bolo.

3) Usar dosis más altas de diuréticos de asa intravenosa para aumentar la dosis que llega a los túbulos, particularmente cuando la tasa de filtrado glomerular es pobre.

4) Bloqueo secuencial de nefronas mediante el uso de una combinación de diuréticos además de un diurético de asa. Al bloquear la reabsorción de sodio del túbulo distal, los diuréticos de tipo tiazida pueden antagonizar la adaptación renal a la terapia crónica con diuréticos de asa y potencialmente mejorar resistencia diurética debido a la retención de

sodio de rebote (26). (Ver figura N°5).

Evidencia en la descongestión; diuréticos de asa

Los diuréticos de asa son los compuestos más utilizados en la IC tanto en un período de descompensación aguda así como también en el tratamiento crónico ambulatorio. Parecen reducir el riesgo de empeoramiento de la enfermedad y mejorar la capacidad funcional (27).

Si bien no hay datos que muestren un beneficio de morbilidad o mortalidad por el uso de la terapia con diuréticos crónicos, mejoran rápidamente los síntomas asociados con la sobrecarga de volumen (28), aumentan la producción neta de orina e inducen una reducción de peso (29).

Existen diferentes ensayos, 14 de ellos controlados que incluyeron en total 525 participantes que compararon un diurético contra placebo o un diurético con otro agente activo (por ejemplo, inhibidores de la ECA, digoxina) en pacientes con IC crónica. Se evidenció una reducción en internaciones por IC descompensada en el grupo asignado a recibir diuréticos en dos ensayos (169 participantes), OR 0,07 (IC del 95%: 0,01 a 0,52; p = 0.01). En cuatro ensayos que compararon diuréticos contra placebo (91 participantes), los diuréticos mejoran la capacidad de ejercicio (30).

En cuanto a su eficacia en la terapéutica crónica en los pacientes ambulatorios los diuréticos de asa siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la congestión. Sin embargo, su uso no está respaldado por datos de alta calidad, y persisten dudas sobre la seguridad en el contexto de IC ambulatoria. Aun así, la congestión está relacionada con un peor resultado, y existe un consenso general entre los expertos de que la congestión no debe tolerarse en pacientes con IC. Las recomendaciones en las guías internacionales, con respecto a las estrategias de descongestión en la IC crónica, son limitadas (31). Es sabido que incluso con terapia diurética, el 40% de los pacientes hospitalizados con IC son dados de alta con congestión no resuelta, lo que se asocia con aumento de la rehospitalización y de la mortalidad (32).

Ahora bien, cuando se comparan dos fármacos entre sí del mismo grupo en diferentes ensayos, como por ejemplo en dos registros de datos polacos ESC-HF, prospectivos y observacionales: Pilot and Long-Term. El análisis final incluyó a 1.440 pacientes hospitalizados que sobrevivieron y fueron dados de alta en condición estable, así como pacientes ambulatorios con IC crónica. Entre esos 1440 pacientes, 986, 319 y 135 pacientes habían recibido furosemida, torasemida o tanto furosemida como torasemida, respectivamente. Las cohortes emparejadas se compararon con respecto a la aparición del

punto final primario (muerte por todas las causas al año), los puntos finales secundarios (una combinación de muerte por cualquier causa u hospitalización por empeoramiento de la IC al año) y cambios en la clase funcional de la NYHA desde el inicio hasta el final del seguimiento de 12 meses. Además, también se evaluaron los resultados a 1 año y el cambio en la clase funcional de la NYHA para los pacientes tratados con furosemida y torasemida (33).

La torasemida se asoció con un punto final primario similar con respecto a la furosemida (muerte por todas las causas; 9,8% frente a 14,1%; $p = 0,13$), pero con una reducción del riesgo del 23,8% del punto final secundario (un combinado de muerte por todas las causas u hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca; 26,4 % vs. 34,7%; $p = 0,04$). El tratamiento con torasemida y furosemida se asoció con la ocurrencia significativamente más frecuente de los puntos finales primarios (23,8%) y secundarios (59,2%). En la cohorte emparejada después de 12 meses, la clase NYHA fue más alta en el grupo de furosemida ($p = 0,04$), mientras que el uso de furosemida se asoció con un mayor riesgo (20,0% vs. 12,9%; $p = 0,03$) de empeoramiento ≥ 1 clase NYHA. El uso de torasemida tuvo un impacto positivo en la aparición del punto final primario especialmente en pacientes más jóvenes (<65 años) y con miocardiopatía dilatada (33).

El ensayo TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure) un estudio abierto de 1337 pacientes en CF II-III , fue el estudio más grande que comparó furosemida con diuréticos de asa más nuevos, como la torasemida en este caso. Evidenció que una mayor proporción de pacientes que recibieron torasemida mejoró su clase funcional (45,8% vs. 37,2%, $p < 0,00017$) y que menos pacientes recibieron torsemida fallecieron (2,2% vs. 4,5%, $p < 0,05$). En base a lo mencionado anteriormente es posible que los agentes más nuevos también sean beneficiosos en varias etapas de la atención de pacientes con IC descompensada (34).

Posteriormente en otro estudio, el ASCEND-HF Trial se evaluó la relación entre la elección del diurético al egreso con mortalidad a los 30 días u hospitalización por IC y mortalidad a los 180 días. De 7.141 pacientes en el ensayo, 4.177 pacientes fueron incluidos en este análisis, de los cuales el 87% ($n = 3.620$) recibió furosemida y el 13% ($n = 557$) recibió torsemida. Los pacientes tratados con torsemida tenían una fracción de eyección y presión arterial más bajas, y un nivel más alto de creatinina y péptido natriurético en comparación con furosemida. Los resultados indican que no hubieron diferencias significativas entre los fármacos (mortalidad a 30 días / hospitalización por IC OR 0,89, IC del 95%: 0,62-1,29, $P = 0,55$ y mortalidad a 180 días HR 0,86, IC del 95%: 0,63-1,19. $P = 0,37$) (35).

En un metanálisis de los estudios existentes en el cual se incluyeron 19.280 pacientes (seguimiento medio de 15 meses), la torsemida se asoció con una tendencia no significativa a hospitalización por IC (10,6% frente a 18,4%; odds ratio [OR] 0,72, intervalo de confianza [IC] del 95% [0,51-1,03]. $p = 0,07$. $I^2 = 18\%$; número necesario para tratar [NNT] = 23) en comparación con furosemida. Además, la torsemida se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en el estado funcional de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) clase III/IV a I/II (72,5% vs 58%; OR 2,32. IC 95% (1,32 a 4,1), $p = 0,004$. $I^2 = 27\%$; NNT = 5) y menor riesgo de mortalidad cardíaca (1,5% vs 4,4%; OR 0,37. IC 95% (0,20. 0.66), $p < 0,001$, $I^2 = 0\%$, NNT = 40). Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas o los efectos secundarios de la medicación entre los dos grupos (36).

Existen controversias respecto a la dosis y la estrategia de administración durante el período hospitalario. Aunque los diuréticos de asa son un componente esencial de la terapia para la IC descompensada, ha habido pocos datos prospectivos para guiar la toma de decisiones con respecto al uso de estos agentes. El ensayo DOSE, publicado en el año 2011 no encontró diferencias significativas en la evaluación global de los síntomas de los pacientes ni en el cambio en el nivel de creatinina desde el inicio hasta las 72 horas cuando la terapia diurética se administró mediante bolos en comparación con la infusión continua o con una estrategia de dosis baja en comparación con una estrategia de dosis alta (37).

Posteriormente se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios (10 ensayos, 518 pacientes) para evaluar los efectos de la infusión continua versus la administración en bolo de diuréticos de asa en pacientes con IC descompensada. Los puntos finales primarios fueron la producción de orina, la pérdida de peso corporal, la muerte por cualquier causa y la muerte por causas cardiovasculares. Los puntos finales secundarios fueron desequilibrios electrolíticos, cambio en los niveles de creatinina, tinnitus o pérdida de audición y días de hospitalización.

La infusión continua de diuréticos se asoció con una pérdida de peso significativamente mayor (diferencia de medias ponderada, 0,78; intervalo de confianza del 95%, 0,03-1,54) en comparación con la inyección en bolo. La producción de orina, la incidencia de desequilibrios electrolíticos, el cambio en el nivel de creatinina, la duración de la hospitalización, la incidencia de ototoxicidad, mortalidad cardíaca y mortalidad por cualquier causa no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos.

En este metanálisis no se detectaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia con la administración continua de diuréticos de asa, en comparación con la inyección en bolo en

pacientes con IC descompensada (38).

Adición de tiazidas

Información de estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos realizados la mayoría de ellos en roedores, indican que la hidroclorotiazida reduce niveles de citocinas proinflamatorias en plasma, inhibe el crecimiento transformante factor (TGF) $-\beta$ /vía de señalización de Smads, mejora la función cardíaca y reduce la remodelación de la fibrosis cardíaca inducida por infarto en insuficiencia cardíaca congestiva. Además, mejora la contractilidad miocárdica y la fracción de eyección (39).

Se estudió el sinergismo entre altas dosis de furosemida e hidroclorotiazida en pacientes con IC y función renal alterada en un ensayo abierto realizado por Dormans y Gerlag. En este análisis realizado con 20 pacientes hospitalizados (6 mujeres, 14 hombres) con IC grave (estadio III (n = 5) o IV (n = 15), se adicionaron 50 mg o 100 mg de hidroclorotiazida (según clearance de creatinina mayor o menor a 25 ml/min respectivamente). Todos los pacientes tenían más de 5 kg de retención hidrosalina, y eran considerados resistentes al tratamiento con diuréticos de asa. En el período que precedió a la terapia combinada, cuando solo se administraron altas dosis de furosemida, la natriuresis fue baja en la mayoría de los pacientes, lo que indica que se activaron mecanismos de retención de sodio. Se añadió hidroclorotiazida (50 a 100 mg diarios) al tratamiento con diuréticos de asa durante 3 a 12 días, dejando la dosis de diuréticos de asa sin alterar. Después de la corrección del estado de hidratación, se retiró la hidroclorotiazida. Variables incluidas en el análisis fueron el peso corporal, dosaje de electrolitos séricos, función renal y natriuresis.

La reducción de peso promedio durante los 5 días anteriores a la adición de hidroclorotiazida fue de $0,6 \pm 1,2$ kg. La adición de hidroclorotiazida resultó en una reducción media (\pm desviación estándar) del peso corporal de $6,7 \pm 3,3$ kg por paciente. Se evidenció aumento del volumen neto de orina diaria de 1.899 ± 958 ml a 3.065 ± 925 ml ($P < 0,001$). La excreción fraccional de sodio aumentó significativamente de $3,5 \pm 3,2\%$ a $11,5 \pm 9\%$ ($P < 0,001$). El efecto adverso más importante de esta terapia combinada fue el desarrollo de hipopotasemia e hiponatremia asintomática. El desarrollo de lesión renal evidenciado por la disminución del aclaramiento de creatinina endógena fue de $32,7 \pm 22,5$ ml. min a $27,6 \pm 22,5$ ml. min, diferencia no significativa (9).

Aunque la concentración sérica de ácido úrico aumentó (no significativamente) durante el combinado uso de altas dosis de furosemida e hidroclorotiazida, ninguno de los pacientes desarrolló ataques de artritis de gotosa (40).

En un estudio cruzado, simple ciego, aleatorizado, controlado con placebo desarrollado por Fliser y colaboradores se comparó el efecto natriurético y clorurético del diurético de asa, torasemida, administrado solo o en combinación con la tiazida butizida, en 10 pacientes con insuficiencia renal avanzada. La administración de torasemida sola aumentó significativamente ($P=0,01$) la excreción acumulada de sodio de 24 horas (de 154,30 a 232,59 mmol / 24 hs) y cloruro (de 128,21 a 233,84 mmol / 24 hs) en comparación con los valores previos a inicio de la intervención. La administración de torasemida en combinación con butizida causó un efecto aún más marcado aumento del sodio acumulado medio (de 156,33 a 290,76 mmol / 24 h) y de la excreción de cloruro (de 128,29 a 309,99 mmol / 24 h). (42-43).

Otro estudio, este caso, un ensayo retrospectivo desarrollado por Konopka y colaboradores que incluyó 242 pacientes hospitalizados con IC tratados con infusión continua de furosemida, se comparó la combinación de furosemida más metolazona con la infusión continua de bumetanida. Todos los regímenes aumentaron el volumen urinario por hora ($p < 0,0001$ para todos), con mayores incrementos en el grupo furosemida y metazolona (109 ± 171 ml) en comparación con monoterapia (48 ± 103 ml). La incidencia de empeoramiento de la función renal no fue diferente entre los regímenes. La incidencia de hiponatremia fue mayor en el grupo furosemida y metazolona (44).

La coadministración de tiazidas aumenta la eficacia de los diuréticos del asa incluso en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Se asume comúnmente que los diuréticos tiazídicos son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal avanzada (TFG < 30 ml/min/ $1,73$ m²). En un ensayo realizado por Sica y Gehr, simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo se comparó el efecto natriurético y clorurético del diurético de asa torasemida, administrado solo o en combinación con la tiazida butizida en 10 pacientes con insuficiencia renal avanzada (clearance de creatinina medio $13,1 \pm 5,9$ ml / min / $1,73$ m²). Durante dos semanas, los pacientes siguieron una dieta con una cantidad estandarizada de sodio y potasio. Entre el día 6° y 13° de la aleatorización se evaluó la excreción basal de electrolitos en orina de 24 horas. En el período comprendido entre el 7° y 14° día fueron asignados al azar para recibir 50 mg de torasemida intravenosa en combinación con placebo o torasemida en combinación con 20 mg intravenosos de butizida. La administración de torasemida sola aumentó significativamente ($P < 0,01$) la excreción media acumulada de 24 horas de sodio (de 154,30 a 232,59 mmol / 24 hs) y cloruro (de 128, 21 a 233,84 mmol / 24 hs) en comparación con el valor inicial. Administración de torasemida en combinación con butizida causó un efecto aún más marcado en cuanto al aumento de la excreción media de sodio (de 156,33 a 290,76 mmol / 24 hs) y excreción de cloruro (de 128,29 a 309 99 mmol /

24 hs). Se evidencia entonces que la excreción media acumulada de sodio y cloruro fue significativamente mayor con la coadministración de butizida en comparación con torasemida sola ($P < 0,01$). A pesar de la alta carga de sodio con la dieta, tres pacientes tuvieron un rebote de antinatriurético después de que la acción de torasemida se haya disipado. En ellos el rebote fue derogado por la coadministración de butizida. Se puede observar entonces que los diuréticos tiazídicos potencian notablemente los efectos natriuréticos y cloruréticos de los diuréticos de asa incluso en pacientes con insuficiencia renal avanzada amplificando la excreción de sodio y cloruro y, al menos en algunos pacientes, interfiriendo con el rebote de antinatriurético (45).

En una serie de 17 pacientes con IC congestiva en clase funcional IV de NYHA, refractaria al tratamiento convencional, se agregó metolazona oral (2,5-10 mg diarios) al tratamiento convencional. Quince de ellos mejoraron lo suficiente como para ser dados de alta del hospital (clase II o III de la NYHA, pérdida de peso media de 8 a 13 kg). El tratamiento se asoció con hipopotasemia transitoria leve en 7 pacientes e hiponatremia e insuficiencia renal en 1, para quienes la dosis de metolazona tuvo que reducirse. La falta de respuesta a la introducción de metolazona puede indicar un pronóstico especialmente malo (46).

En el ámbito ambulatorio se llevó a cabo un estudio observacional de 21 pacientes con IC sistólica refractaria cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la metolazona en combinación con un diurético de asa. La dosis máxima de metolazona fue de 5 mg. Se observó una reducción significativa durante el tratamiento en el peso, la presión arterial, el sodio y el potasio en plasma, mientras que el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina aumentaron significativamente (47). Se observó hipokalemia clínicamente importante (<2.5 meq/l) o hiponatremia (<125 meq/l) en el 10% de los pacientes en el seguimiento (48).

En síntesis, el uso de cualquiera de varios diuréticos de tipo tiazida puede aumentar más del doble la excreción diaria de sodio en la orina para inducir pérdida de peso y resolución del edema, con el riesgo de inducir hipokalemia además de hiponatremia, hipotensión, y empeoramiento transitorio de la función renal.

Los beneficios potenciales de la utilización de tiazidas incluyen la eliminación de líquidos con resolución de sobrecarga de volumen y congestión, incluso en pacientes con IC y deterioro de la tasa de filtrado glomerular refractaria a diuréticos de asa. La diuresis mejorada y el alivio de la sobrecarga de líquidos podrían facilitar el egreso hospitalario más temprana y/o prevenir la rehospitalización para reducir el número total de días de hospitalización.

La pérdida de potasio en la orina y la hipokalemia resultante se correlacionan con la excreción total de sodio en orina y la concentración de sodio en orina. Las tiazidas producen mayor pérdida de potasio en orina por unidad de excreción de sodio en orina que los diuréticos de asa.

La hipokalemia, con o sin hipomagnesemia asociada puede aumentar el riesgo de arritmias, particularmente en pacientes que toman digoxina o antiarrítmicos. La hiponatremia puede ocurrir por un aumento en la excreción urinaria de sodio, mayor que el aumento de excreción de agua en orina. La hiponatremia parece menos común que la hipokalemia y rara vez es sintomática, pero puede ser un marcador de resultados adversos de IC.

Las guías directrices recomiendan el uso de la terapia combinada de tiazidas y diuréticos de asa en pacientes congestivos refractarios a la monoterapia, con un nivel de evidencia C.

Las guías de la Asociación del Corazón norteamericana incluyen metolazona oral 2.5 a 10 mg una vez al día (o 2,5 a 5 mg una o dos veces al día), hidroclorotiazida 25 a 100 mg una o dos veces al día, o clorotiazida intravenosa 500 a 1.000 mg una o dos veces diariamente (26-49).

Diferencias de las tiazidas entre sí

Existen algunos ensayos con relativamente pocos pacientes congestivos refractarios a terapia con diuréticos de asa que aleatorizaron a los participantes a recibir distintos diuréticos tiazidas y símil-tiazidas, algunos con diferentes vías de administración para ser comparados entre sí.

En cuanto a la utilidad de otros diuréticos símil-tiazidas podemos mencionar que la vida media extremadamente larga de 40 a 60 horas para la clortalidona la diferencia de la hidroclorotiazida, que tiene una variación mucho más corta pero más amplia en la vida media, de 3,2 a 13,1 horas. Es posible que esta diferencia en la vida media en plasma se correlacione con un efecto más extendido de la clortalidona sobre la diuresis. Además, el período postdiurético de antinatriuresis, también denominado "fenómeno de frenado", es menos apto para interferir con la pérdida neta de Na⁺ cuando se administra un diurético de acción prolongada, como la clortalidona, si bien al momento no existe ensayos que utilicen a la clortalidona en pacientes congestivos (24-41).

Moraville y col. diseñaron un estudio de cohorte retrospectivo para evaluar eficacia y seguridad del agregado de tiazidas a la terapia tradicional con diuréticos de asa en el cual incluyeron a 55 pacientes, 33 de ellos a recibir metazolona vía oral y 22 pacientes recibieron

clorotiazida intravenosa en evaluó en pacientes internados por IC y disfunción renal. El punto final primario fue la producción neta de orina a las 72 horas después del inicio de diuréticos tiazídicos. Puntos finales de seguridad incluyen empeoramiento de la función renal, hipotensión y anomalías electrolíticas.

No hubo diferencia en la mediana de diuresis a las 72 hs en aquellos que recibieron metolazona (4.828 ml, rango intercuartil [RIQ] 2.800–7.209 ml) en comparación con clorotiazida (3.779 ml, IQR 1.885–6.535 ml) ($P = 0,16$) (ver figuras N°6 y N°7). Tampoco hubieron diferencias significativas en el desarrollo de hipotensión, el empeoramiento de la función renal, o la ocurrencia de hiponatremia o hipokalemia ($P =$ no significativa para todas las comparaciones).

La duración de la estadía hospitalaria fue más corta en el grupo que recibió metolazona (mediana de 7 días) en comparación con la clorotiazida (mediana de 15 días), lo que sugiere que la cohorte de clorotiazida estaba integrada por pacientes más comprometidos (50).

En otro estudio de cohorte retrospectivo diseñado para evaluar no inferioridad de la metazolona con respecto a la clorotiazida incluyó pacientes congestivos refractarios se dividieron a aquellos que recibieron al menos una dosis de clorotiazida IV (88 pacientes) o metolazona oral (89 pacientes) para aumentar la diuresis. Los puntos finales de seguridad incluyeron cambios en la función renal y las concentraciones de electrolitos. La dosis media de la terapia con diuréticos de asa IV (en equivalentes de furosemida IV) al inicio del estudio (antes de la administración de diuréticos de tipo tiazida) fue mayor en el grupo de clorotiazida (media \pm DE $318,9 \pm 127,7$ vs $268,4 \pm 97,6$ mg / día en el grupo de metolazona, $p = 0,004$), pero la UOP neta fue similar (media \pm DE 877 ± 1189 ml en el grupo de clorotiazida versus $710,6 \pm 1145,9$ ml en el grupo de metolazona, $p = 0,344$). Las dosis medias de clorotiazida y metolazona fueron 491 ± 282 mg y $5,8 \pm 3,5$ mg, respectivamente. Después de la administración de diuréticos de tipo tiazida, la producción neta de orina mejoró en un grado similar ($2274,6 \pm 1443$ ml versus $2030,2 \pm 1725$ ml en los grupos clorotiazida y metolazona, respectivamente, $p = 0,308$). No se observaron diferencias significativas en la función renal entre los grupos. Aunque la hipokalemia fue más frecuente en el grupo de clorotiazida (75% con clorotiazida frente a 60,7% con metolazona, $p = 0,045$), no se observaron diferencias significativas en las tasas de hipokalemia grave u otras anormalidades electrolíticas entre los grupo.

Dada la significativa disparidad de costos entre los dos agentes, estos hallazgos sugieren que la metolazona oral puede considerarse una opción de primera línea en esta población de pacientes (16). Es importante remarcar que al momento, ninguna de las dos opciones se

encuentran disponibles en el mercado.

En cambio, en otro estudio realizado por Michaud y Mintus aleatorizado, prospectivo cuyo objetivo fue evaluar la producción neta de orina con el agregado de tiazidas en pacientes que reciben diuréticos de asa se incluyeron un total de 122 pacientes (58 en grupo clorotiazida, 64 a recibir metazolona). Cuando se agregó a la monoterapia con furosemida, la clorotiazida indujo un cambio mayor en la producción neta de orina a las 24 horas en comparación con metazolona (2.405 frente a 1.646 ml, respectivamente; $P = 0,01$). La clorotiazida también causó una diuresis más rápida: 1.463 ml de producción neta de orina total en las primeras 6 horas en comparación con 796 ml en el grupo metazolona ($P < 0,01$). No se encontraron diferencias con respecto a la duración de la estadía hospitalaria, la necesidad de terapia de reemplazo renal o la sobrevida al egreso hospitalario. El grupo clorotiazida requirió más suplementos de potasio para mantener la normokalemia y tuvo un costo más alto en el tratamiento (51).

Un paso más adelante fue realizar un ensayo de cohorte retrospectivo con pacientes que actúan como sus propios controles. Para evaluar respuesta del agregado de dos tiazidas diferentes en un mismo participante se incluyeron cuarenta y cinco pacientes con congestión que tuvieron una respuesta inadecuada a los diuréticos de asa de dosis altas y luego recibieron al menos una dosis de metolazona oral de 5 mg o más (dosis índice de metolazona) seguida de al menos una dosis de clorotiazida intravenosa de 500 mg (dosis índice de clorotiazida) si la respuesta a metolazona se consideró inadecuada. El punto final primario de una producción de orina neta negativa de 500 ml o más durante las 12 horas posteriores a la dosis índice ocurrió en 42.2% (19/45 pacientes) y 35.5% (16/45 pacientes) para las dosis de clorotiazida y metolazona, respectivamente ($p = 0,581$). La producción media de orina de 12 horas después de la administración de metolazona fue de 810 ml (rango intercuartil [RIQ] 866 ml) versus 1075 ml (RIC 940 ml) después de la administración de clorotiazida ($p = 0,363$). En comparación con la metolazona, las dosis de clorotiazida no produjeron un aumento en la producción de orina de al menos 500 ml durante las 12 horas posteriores a la dosis en relación con las 12 horas anteriores a la dosis (31,1% vs 22,2%, $p = 0,754$). No se observaron diferencias significativas en el logro de una producción de orina neta negativa de 500 ml o más durante las 12 horas posteriores a la dosis de clorotiazida o metolazona (42.2% para clorotiazida vs 35.5% para metolazona, $p = 0,581$). De esta manera se evidenció que la adición de clorotiazida intravenosa no dio lugar a una mejor diuresis en pacientes con congestión que se determinó que eran refractarios a los diuréticos de asa y a la metolazona oral adyuvante (52).

En una revisión retrospectiva en la que fueron aleatorizados ochenta y dos pacientes hospitalizados por IC, que estaban recibiendo terapia intravenosa de furosemida (dosis diaria total ≥ 160 mg); de esos pacientes, 28 pacientes también recibieron hidroclorotiazida oral (dosis media de 25 mg [rango intercuartil 25–50 mg]), y 54 pacientes también recibieron clorotiazida intravenosa (dosis media de 500 mg [rango intercuartil 250–750 mg]). Después del tratamiento, la diuresis en 24 horas aumentó en ambos grupos; sin embargo, la producción de orina aumentó en menor medida con hidroclorotiazida oral (de media \pm DE 2.104 \pm 830 ml a 3.038 \pm 917 ml) que con clorotiazida intravenosa (de 2.342 \pm 978 ml a 4.128 \pm 1755 ml) ($p = 0,005$). La hipokalemia ocurrió con frecuencia en ambos grupos: 71,4% y 83,3% en los grupos de hidroclorotiazida oral y clorotiazida intravenosa, respectivamente ($p = 0,21$) (53).

Para comparar con otras alternativas treinta y tres pacientes que fueron inicialmente tratados con al menos 80 mg dos veces al día de furosemida en bolo intravenoso que persistían resistentes al mismo fueron aleatorizados para recibir bendrofluazida (10 mg) o metolazona (10 mg), una vez al día por vía oral durante tres días. Se consideró que la pérdida de peso indicaba diuresis. No hubo diferencias significativas entre el peso basal de los grupos. Éstos eran para el grupo bendrofluazida media (DE) 61,4 (14,7) kg, metolazona 70,8 (17,3) kg. No hubo diferencias significativas en el área bajo la curva de la pérdida de peso. La mediana en el cambio de peso máximo fue -5,05 (-11,3 a 1,6 kg) para bendrofluazida y -5,6 (-12,2 a 4,8 kg) para metolazona ($P =$ no significativa) (Ver figura N°8) (54).

El T3 trial (comparación de tiazidas orales o intravenosas versus tolvaptán en insuficiencia cardíaca descompensada resistente a diuréticos) ensayo aleatorizado, doble ciego que incluyó 60 pacientes hospitalizados por IC con resistencia diurética que fueron asignados al azar para recibir metolazona oral (5 mg), clorotiazida IV (500 mg IV) o tolvaptán, un antagonista de los receptores V2 de vasopresina (30 mg al día). El punto final primario fue la pérdida de peso a las 48 horas. Todos los pacientes recibieron infusiones concomitantes de altas dosis de furosemida intravenosa, produciendo 1.188 \pm 476 ml de orina en 12 hs durante la terapia con diuréticos de asa. Las tres intervenciones mejoraron significativamente la eficacia diurética ($p < 0,001$). En comparación con la metolazona (4,6 \pm 2,7 kg), ni la clorotiazida intravenosa (5,8 \pm 2,7 kg; 1,2 kg [95% intervalo de confianza (IC)]: -2,9 a 0,6; $p = 0,292$) ni tolvaptán (4,1 \pm 3,3 kg; 0,5 kg [IC 95%: -1,5 a 2,4; $p = 0,456$) resultaron en una mayor pérdida de peso a las 48 horas. La mediana de producción acumulada de orina aumentó significativamente y no difirió entre los que recibieron metolazona (7,78 [rango intercuartil –RIQ-: 6,59 a 10,10] l) y clorotiazida (8,77 [RIQ: 7,37 a

10,86] l; p = 0,245) o tolvaptán (9,70 [RIQ: 6,36 a 13,81] l; p = 0,160). Como se esperaba, el sodio sérico disminuyó menos con tolvaptán, un inhibidor de los receptores de la vasopresina, que con metolazona (-4 ± 5 frente a -1 ± 3 mEq / l; p = 0,001), pero el sodio en orina puntual de 48 horas fue menor con tolvaptán (58 ± 25 mmol / l) que con metolazona (104 ± 16 mmol / l; p = 0,002) y con clorotiazida (117 ± 14 mmol / l; p <0,001) (55).

Función renal, importancia de la natriuresis ¿Es posible protocolizar el tratamiento con diuréticos?

En pacientes con IC descompensada, la eliminación intensiva de volumen puede resultar en un empeoramiento adicional de la creatinina, un hallazgo asociado con un aumento en los biomarcadores de lesiones tubulares (56). Esto se evidenció en un ensayo abierto con seguimiento a 12 meses posterior al egreso hospitalario con 132 pacientes con diagnóstico de IC aguda como causa primaria de hospitalización, sin parámetros de shock cardiogénico, enfermedad renal terminal, exposición a agentes nefrotóxicos ni evidencia de infección urinaria ni bacteriemia. El empeoramiento de la función renal se definió como un aumento de $\geq 0,3$ mg / dl en creatinina sérica o una disminución $> 25\%$ en la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) . Pacientes con deterioro verdadero de la función renal fueron definidos con presencia de daño renal efectivo evidencia por aumento de creatinina o disminución de TFG o la no mejora en el estado clínico a pesar de la terapia optimizada durante la estadía hospitalaria. Los pacientes restantes que demostraron sólo aislados cambios en la creatinina /TFG se han clasificado como pseudo-deterioro renal. Durante la hospitalización, todos los pacientes recibieron diuréticos de asa endovenosos, 53 (40%) recibieron un vasodilatador (nitroglicerina) y 13 (10%) recibieron un agente inotrópico (dobutamina o dopamina), respectivamente. Los pacientes con verdadero deterioro renal fueron hospitalizados durante 7 (6 a 13) días, aquellos con pseudo-deterioro renal durante 4 (4 a 12) días, y aquellos sin alteración de los parámetros renales durante 7 (6-11) días (P = 0,144). Durante el seguimiento al año hubo 36 (27%) muertes, compuestas de 5 (38%) muertes en pacientes con verdadero deterioro renal durante la internación, 2 (13%) de aquellos con pseudo-deterioro, y 29 (28%) de aquellos sin deterioro renal (P = 0,32) (56).

En sintonía se analizaron los pacientes del ensayo multicéntrico ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation–Acute Heart Failure) con biomarcadores de lesión tubular urinaria basal y a las 72 horas (n = 283). Lesión renal se definió como una disminución $\geq 20\%$ en la TFG estimada con cistatina C. Los participantes recibieron una mediana de 560 mg IV o equivalentes de furosemida (rango intercuartílico, 300-815 mg), lo que indujo una producción de orina de 8.425 ml (rango intercuartílico, 6.341-10.528 ml)

durante el período de intervención de 72 horas. Los niveles de N-acetil-β-D-glucosaminidasa y la molécula de daño renal 1 no cambiaron con la diuresis agresiva (ambos $P > 0,59$). El deterioro renal ocurrió en el 21,2% de la población y no se asoció con un aumento en ningún marcador de lesión tubular renal: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos ($P = 0,21$), N-acetil-β-D-glucosaminidasa ($P = 0,46$), o Molécula 1 de lesión renal ($P = 0,22$). Los aumentos en la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos, la N-acetil-β-D-glucosaminidasa y la molécula de daño renal 1 se asociaron paradójicamente con una mejor supervivencia (índice de riesgo ajustado, 0,80 por aumento del percentil 10; intervalo de confianza del 95%, 0,69-0,91; $P = 0,001$). Sin embargo, la descongestión y la recuperación de la función renal a los 60 días fueron superiores en pacientes con marcadores de lesión tubular aumentados. Estos datos sugieren que los beneficios de la descongestión pueden ser mayores que los aumentos moderados o transitorios en la creatinina sérica o los marcadores de lesiones tubulares que ocurren durante la eliminación intensiva de volumen (57).

Por otro lado, en otro ensayo Testani y col. en base en principios fisiológicos renales bien establecidos, se estableció a partir de una ecuación para predecir la producción neta de sodio utilizando una muestra de orina puntual obtenida una o dos horas después de la administración de diuréticos de asa. Luego, esta ecuación se validó prospectivamente en 50 pacientes con IC utilizando recolecciones de orina de 6 horas cronometradas obtenidas meticulosamente para cuantificar la producción de sodio acumulada inducida por diuréticos de asa. En cuanto a la información que aporta la medición de electrolitos urinarios en pacientes congestivos la pobre respuesta natriurética se definió como una excreción acumulada de sodio de < 50 mmol/l, un umbral que daría como resultado un equilibrio de sodio positivo con la dosificación de diuréticos dos veces al día. Para predecir una respuesta natriurética diurética de asa deficiente, definida como una producción de sodio acumulada medida de ≤ 50 mmol en las 6 horas posteriores a la dosis de diurético. Se seleccionó el umbral de ≤ 50 mmol porque la dosificación diaria de la misma dosis de diuréticos daría como resultado ≤ 100 mmol de salida diaria de Na. Los puntos finales secundarios fueron una respuesta natriurética subóptima y una excelente respuesta natriurética. Una respuesta natriurética subóptima se definió como < 100 mmol de salida de sodio del diurético, lo que resultaría en un déficit neto máximo de sodio de solo 70 mmol por día con dosificación diurética dos veces al día. Esto es equivalente a un máximo de $< 0,5$ L de líquido isotónico o $< 0,5$ kg de peso perdidos por día con dosificación dos veces al día, lo que se cree que sería un umbral por debajo del cual se debe considerar la titulación de diuréticos en pacientes con sobrecarga de volumen significativa. Se definió una respuesta excelente como > 150 mmol de salida de sodio en respuesta al diurético de asa. Esto daría como resultado > 1 L de

pérdida de líquido isotónico o > 1 kilogramo de pérdida de peso diario con dosificación diaria de diuréticos. Una salida de sodio pronosticada de la ecuación 1 de ≤ 50 mmol fue 95% sensible y 73% específica al predecir una respuesta natriurética pobre. Una producción de sodio predicha < 25 mmol fue 100% específica y una producción de sodio predicha < 75 mmol fue 100% sensible al predecir una respuesta natriurética diurética deficiente (58).

Una evaluación más reciente del corriente año observó que ante la congestión con sobrecarga de volumen, una concentración de sodio en orina de $< 50-70$ mEq / L después de 2 horas de administrado un diurético, y/o una producción de orina por hora menor a 100-150 ml/hs durante las primeras 6 horas de administrado un diurético de asa, generalmente identifica a un paciente con una respuesta insuficiente (ver figura N°9). Los datos indican que una buena respuesta diurética se asocia con un mejor pronóstico (62).

Otras alternativas

Cuando aparece resistencia a diuréticos de asa hay diferentes estrategias de tratamiento diurético, siendo una de ellas el tratamiento diurético combinado con diuréticos tiazídicos y/o antagonistas de la aldosterona. (27)

La inhibición de los cotransportadores sodio-glucosa, SGLT2, presentes en el túbulo proximal de las nefronas, también ha sido demostrado atenuar la hipertrofia tubular y reducir la toxicidad tubular de la glucosa. También pueden tener efectos indirectos efectos renoprotectores a través de su disminución de la presión arterial y efectos reductores de la glucemia que podrían disminuir la respuesta inflamatoria y fibrótica renal por bloqueo entrada de glucosa en la célula (59).

El ensayo AVOID-HF (Aquapheresis Versus diuréticos intravenosos y hospitalización para el estudio de insuficiencia cardíaca) fue para determinar si la ultrafiltración prolonga el tiempo hasta el primer evento de IC dentro de los 90 días del alta hospitalaria. Se evidenció una tendencia no estadísticamente significativa hacia un tiempo más prolongado para el primer evento (nueva internación por IC), menos pacientes rehospitalizados por causas de IC en 30 días, así como rehospitalizaciones más cortas para IC a los 30 días. Mientras que la mortalidad a los 90 días si no difirió entre grupos (ultrafiltración contra diuréticos de asa endovenoso) (60).

Futuros estudios

El ensayo CLOROTIC es un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico en el cual trescientos cuatro pacientes con IC descompensada serán

asignados aleatoriamente para recibir hidroclorotiazida o placebo además de un régimen de furosemida. Los principales criterios de inclusión son: edad mayor a 18 años, antecedentes de IC crónica (independientemente de la etiología y/o fracción de eyección), ingreso por descompensación aguda y tratamiento previo con un diurético de asa oral durante al menos un mes antes de la aleatorización. Los dos puntos finales coprimarios son cambios en el peso corporal y cambios en la disnea informada por el paciente durante el ingreso hospitalario. También se abordarán los aspectos de morbilidad, mortalidad y seguridad.

Es en la actualidad el primer ensayo a gran escala para evaluar si la adición de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) a un diurético de asa (furosemida) es una estrategia segura y efectiva para mejorar los síntomas congestivos resultantes de la IC. Este ensayo proporcionará información importante y, por lo tanto, tendrá un gran impacto en las estrategias de tratamiento y ensayos futuros en estos pacientes (61).

Discusión.

Los diuréticos son ampliamente recomendados en pacientes con IC. A pesar de su uso generalizado, se dispone de datos limitados de ensayos clínicos aleatorizados para guiar la terapia diurética apropiadamente. Los diuréticos de asa se consideran el tratamiento de primera línea en pacientes internados, especialmente la furosemida intravenosa, pero el mejor modo de administración (dosis altas versus dosis bajas e infusión continua versus bolo) no está claro. No existe una dosis máxima terapéutica de diuréticos de asa sólidamente establecida. No hay diferencias significativas en cuanto a la producción neta de orina, descenso de peso, efectos adversos (hipokalemia, deterioro agudo de la función renal, alteraciones auditivas) con la estrategia de administración en bolos endovenosos con respecto a la infusión continua.

Si bien debido a su relativo bajo costo y accesibilidad la furosemida es el diurético más utilizado tanto en el ámbito ambulatorio como intrahospitalario, cuando se lo comparó en los ensayos realizados con su par del grupo de diuréticos de asa torsemida existe un beneficio significativo con éste último en lo que se respecta a evitar hospitalizaciones por IC, mejoría en la clase funcional, menor mortalidad por causa cardiovascular sin desarrollo de diferencias significativas en lo que respecta a términos de mortalidad en general.

Cuando se desarrolla resistencia a los diuréticos, siendo esto un dato no menor los diferentes criterios utilizados para referirse a esta situación, ya que como hemos mencionado previamente no existe una definición universal y los diferentes ensayos abordan esta problemática desde parámetros clínicos, respuesta diurética/natriurética o dosis de diuréticos utilizada ya sea tanto por administración vía oral y/o endovenosa. En base a esta problemática se hace evidente la necesidad de unificar criterios en la definición.

Se pueden adoptar diferentes estrategias terapéuticas, incluida la terapia diurética combinada con diuréticos tiazídicos y/o antagonistas de la aldosterona. Sabemos que los antagonistas de aldosterona confieren un beneficio de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (en dosis de 25 a 50 mg por día) y en consecuencia, deben prescribirse en todos estos pacientes, a menos que existan contraindicaciones. Los diuréticos tiazídicos, con mayor potencia diurética y mayor evidencia que los antagonistas de la aldosterona, también pueden ser útiles ya que tienen efectos sinérgicos al inhibir la reabsorción de sodio en las partes distales de la nefrona, principalmente en los pacientes que desarrollan resistencia con el uso prolongado de diuréticos de asa.

Cómo se desarrolló previamente la utilización de este grupo farmacológico de diuréticos se ha analizado en pocos ensayos, siendo la mayoría observacionales, otros no presentaron un placebo como control si no otro diurético tiazídico y la fecha de publicación los ubica lejos de las estrategias actuales que existen en el tratamiento de la IC.

En varios de estos ensayos se han utilizado agentes como la metazolona vía oral y clorotiazida en su manera de prescribir intravenosa, siendo dos agentes no disponibles en la actualidad en nuestro país. En muchos de ellos las tiazidas se utilizaron “de rescate transitorio” en pacientes refractarios, observándose buena respuesta diurética/natriurética, descenso de peso adecuado, alivio de los signos y síntomas derivados de la retención hidrosalina. Los efectos adversos mencionados con mayor frecuencia fueron las alteraciones electrolíticas, desarrollo de hiponatremia en la mayoría de los casos asintomática, hipokalemia, aumento de los valores nitrogenados en pocas oportunidades y de manera transitoria. Las tiazidas fueron utilizadas durante la internación de los pacientes incluídos por un período limitado de tiempo (diferente según los ensayos pero con un máximo de 15 días en continuado) hasta lograr estabilidad y peso seco.

En base a lo previo queda por poner en evidencia su efectividad/seguridad en períodos de utilización más prolongados y en la medida de lo posible su utilidad en el tratamiento crónico ambulatorio para potencialmente disminuir la tasa de reinternaciones por signos y síntomas de retención hidrosalina. Los ensayos proponen a la hidroclorotiazida con dosis no menores a 25 mg por día como una opción a considerar. Una posibilidad en el tratamiento crónico sería utilizar una dosis menor, sobretodo en pacientes con enfermedad renal crónica concomitante ya que la respuesta parece provenir de un mecanismo farmacodinámico, y de esta manera, lograr menos posibilidades de desarrollar efectos adversos con el tratamiento en continuado. Otra alternativa probable sería la utilización de diuréticos simil-tiazidas con mayor potencia con respecto a hidroclorotiazida, presentes en el mercado como por ejemplo clortalidona que posee una vida media más prolongada lo que evitaría el efecto de retención post diurético.

En el terreno de la descompensación aguda es interesante predecir la respuesta diurética en las primeras horas de la internación a partir de obtener un ionograma urinario, método complementario económico y de fácil acceso. A partir de la respuesta natriurética obtenida en los primeros momentos de administrar un diurético de asa se podrá ser más agresivo en la terapéutica a implementar lo que conlleva a una estadía hospitalaria más corta. En contrapartida, si se espera una respuesta aceptable se podría adoptar una estrategia más conservadora con lo cual se evitaría el desarrollo de efectos colaterales dosis dependientes.

En definitiva, nuevos ensayos que aporten información sobre el beneficio de estos agentes podrían ser de utilidad para el tratamiento de los pacientes resistentes, ya que al beneficio demostrado de los betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o en caso de intolerancia los antagonistas del receptor de angiotensina, los antagonistas de la aldosterona, la ivabradina para los que no logren controlar la frecuencia cardíaca, los diuréticos de asa para el alivio sintomático, se podría sumar el beneficio o no de los diuréticos tiazídicos y así sentar una evidencia definitiva a favor o en contra de este grupo farmacológico en la IC, ya sea en un beneficio sintomático con la consiguiente mejoría rápida de los síntomas y disminución de la estadía hospitalaria o un beneficio en puntos finales más duros como son la reinternación y la mortalidad.

Conclusiones.

Con el aumento de la expectativa de vida poblacional y la transición epidemiológica se logró que en la actualidad las enfermedades crónicas no transmisibles ocupan los primeros lugares en términos de mortalidad y morbilidad a nivel mundial.

En el terreno de la cardiología, la IC, es el síndrome clínico que genera mayor tasa de ingresos hospitalarios con elevados costos directos e indirectos que ocasiona al sistema de salud. Existen en los últimos años avances en diversas áreas con la intención de mejorar la calidad de vida y/o aumentar la sobrevida en pacientes avanzados.

Los signos y síntomas derivados de la retención hidrosalina son los que generan la mayor parte de consultas médicas. El tratamiento con diuréticos de asa tanto a nivel hospitalario como ambulatorio es indicado por la mayoría de profesionales y aceptados por parte de los pacientes. Sin embargo existe un grupo no menor que con el tiempo de administración crónica se torna refractario al mismo. Existen diferentes alternativas para superar este inconveniente.

Creemos que por su accesibilidad, costo y efectividad los diuréticos tiazídicos deben considerarse como una de las primeras estrategias terapéuticas a utilizar en pacientes que no responden a diuréticos de asa en el alivio de la congestión.

Referencias bibliográficas.

1. Barisani JL. Consejo de insuficiencia cardíaca. *Rev Argent Cardiol.* 2010;78(3):264-281.
2. Ponikowski A del G de TP, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(12):1-85.
3. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-87.
4. Liniado G. Actualización de práctica clínica en insuficiencia cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología. 2019.
5. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, Abouezzedine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8(4):741-8.
6. Carles Trullàs J, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clínica.* 2014;142:36-41.
7. Jardim SI, Ramos dos Santos L, Araújo I, Marques F, Branco P, Gaspar A, et al. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(11):935-45.
8. Shah N, Madanieh R, Alkan M, Dogar MU, Kosmas CE, Vittorio TJ. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(10):271-8.
9. Dormans TPJ, Gerlag PGG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1996;17(12):1867-74.
10. Vazir A, Cowie MR. Decongestion: Diuretics and other therapies for hospitalized heart failure. *Indian Heart J.* 2016;68(Suppl 1):S61-8.
11. Pham D, Grodin JL. Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(2):108-12.
12. Ravnán SL, Ravnán MC, Deedwania PC. Diuretic Resistance and Strategies to Overcome Resistance in Patients With Congestive Heart Failure. *Congest Heart Fail.* 2002;8(2):80-5.
13. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(2):57-66.
14. Krämer BK, Schweda F, Riegger GAJ. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med.* 1999;106(1):90-6.
15. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure--from Physiology to Clinical Trials. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75.
16. Shulenberg CE, Jiang A, Devabhakthuni S, Ivaturi V, Liu T, Reed BN. Efficacy and Safety of Intravenous Chlorothiazide versus Oral Metolazone in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Loop Diuretic Resistance. *Pharmacotherapy.* 2016;36(8):852-60.
17. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Wilson FP, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1014-22.
18. Mann DL. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald, tratado de Cardiología, texto de medicina cardiovascular. 10° ed. Barcelona: Gea Consultoría Editorial, 2015, p 512-546 .
19. Nag DC, Murshed AKM, Chakraborty R, Rahman MR. Mechanism and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *J Dhaka Natl Med Coll Hosp.* 2011;17(1):44-46.
20. De Bruyne LKM. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J.* 2003;79:268-71.
21. Brisco- Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High- Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1-17.
22. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(6):579-83.
23. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Swennen Q, Tang WHW, et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):133-42.
24. Paul S. Balancing Diuretic Therapy in Heart Failure: Loop Diuretics, Thiazides, and Aldosterone Antagonists. *Congest Heart Fail.* 2002;8(6):307-12.
25. Dormans TPJ, Gerlag P, Russel F. Combination Diuretic Therapy in Severe Congestive Heart Failure. 1998;55:165-172.

26. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1527-34.
27. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82(2):149-58.
28. Wang DJ, Gottlieb SS. Diuretics: Still the mainstay of treatment. *Crit Care Med.* 2008;36(1):89.
29. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol.* 2010;33(6):345-52.
30. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole- Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:1-5.
31. Simonavičius J, Knackstedt C, Rocca H-PB-L. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail Rev.* 2019;24(1):17-30.
32. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2145-53.
33. Ozierański K, Balsam P, Kaplon-Cieślicka A, Tymińska A, Kowalik R, Grabowski M, et al. Comparative Analysis of Long-Term Outcomes of Torasemide and Furosemide in Heart Failure Patients in Heart Failure Registries of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):77-86.
34. Bikdeli B, Strait KM, Dharmarajan K, Partovian C, Coca SG, Kim N, et al. Dominance of Furosemide for Loop Diuretic Therapy in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1549-50.
35. Mentz RJ, Hasselblad V, DeVore AD, Metra M, Voors AA, Armstrong PW, et al. Torsemide Versus Furosemide in Patients With Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial). *Am J Cardiol.* 2016;117(3):404-11.
36. Abraham B, Megaly M, Sous M, Fransawyalkomos M, Saad M, Fraser R, et al. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2020;125(1):92-9.
37. Felker M, Lee K, Bull D, Redfield M, Stevenson L, Goldsmith MD, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
38. Wu M-Y, Chang N-C, Su C-L, Hsu Y-H, Chen T-W, Lin Y-F, et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014;29(1):2-9.
39. Luo J, Chen X, Luo C, Lu G, Peng L, Gao X, et al. Hydrochlorothiazide modulates ischemic heart failure-induced cardiac remodeling via inhibiting angiotensin II type 1 receptor pathway in rats. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(2):122-46
40. Dormans TP, Gerlag PG, Russel FG. Combination Diuretic Therapy in Severe Congestive Heart Failure. 1998;55: 165-172.
41. Bowman BN, Nawarskas JJ, Anderson JR. Treating Diuretic Resistance. *Cardiol Rev.* 2016;24(5):256-60.
42. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int.* 1994;46(2):482-8.
43. Carles Trullàs J, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clínica.* 2014;142:36-41.
44. Ng TMH, Konopka E, Hyderi AF, Hshieh S, Tsuji Y, Kim BJ, et al. Comparison of Bumetanide and Metolazone Based Diuretic Regimens to Furosemide in Acute Heart Failure: *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;18:345-353.
45. Sica DA, Gehr TWB. Diuretic Combinations in Refractory Oedema States. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(3):229-49.
46. Kiyangi A, Field MJ, Pawsey CC, Yiannikas J, Lawrence JR, Arter WJ. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *The Lancet.* 1990;335(8680):29-31.
47. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR. Combination Therapy with Metolazone and Loop Diuretics in Outpatients with Refractory Heart Failure: An Observational Study and Review of the Literature. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(4):301-6.
48. Trullàs JC, Formiga F, Manzano L. The use of thiazide and thiazide-like diuretics in heart failure with congestion. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):948.
49. Mouallem M, Brif I, Mayan H, Farfel Z. Prolonged therapy by the combination of furosemide and thiazides in refractory heart failure and other fluid retaining conditions. *Int J Cardiol.* 1995;50(2):89-94.
50. Moranville MP, Choi S, Hogg J, Anderson AS, Rich JD. Comparison of Metolazone Versus Chlorothiazide in Acute Decompensated Heart Failure with Diuretic Resistance. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(2):42-9.

51. Michaud CJ, Mintus KC. Intravenous Chlorothiazide Versus Enteral Metolazone to Augment Loop Diuretic Therapy in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother.* 2017;51(4):286-92.
52. Cardinale M, Altshuler J, Testani JM. Efficacy of Intravenous Chlorothiazide for Refractory Acute Decompensated Heart Failure Unresponsive to Adjunct Metolazone. *Pharmacotherapy.* 2016;36(8):843-51.
53. Kissling KT, Pickworth KK. Comparison of the Effects of Combination Diuretic Therapy with Oral Hydrochlorothiazide or Intravenous Chlorothiazide in Patients Receiving Intravenous Furosemide Therapy for the Treatment of Heart Failure. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2014;34(8):882-87.
54. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Heart.* 1994;71(2):146-50.
55. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157-68.
56. Sokolski M, Zymliński R, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka- Millward S, Todd J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):760-7.
57. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-28.
58. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):1-18.
59. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, Baig F, Choy A-M, McCrimmon RJ, et al. Renal and Cardiovascular Effects of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in combination with loop Diuretics in diabetic patients with Chronic Heart Failure (RECEDE-CHF): protocol for a randomised controlled double-blind cross-over trial. *BMJ Open.* 2017;7(10):1-9.
60. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):95-105.
61. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Freitas Ramírez A, Manzano L, Formiga F. Rationale and Design of the “Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC) Trial:” A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Combined Diuretic Therapy (Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics) Among Patients With Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(7):529-36.
62. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584-603.

Tablas y figuras

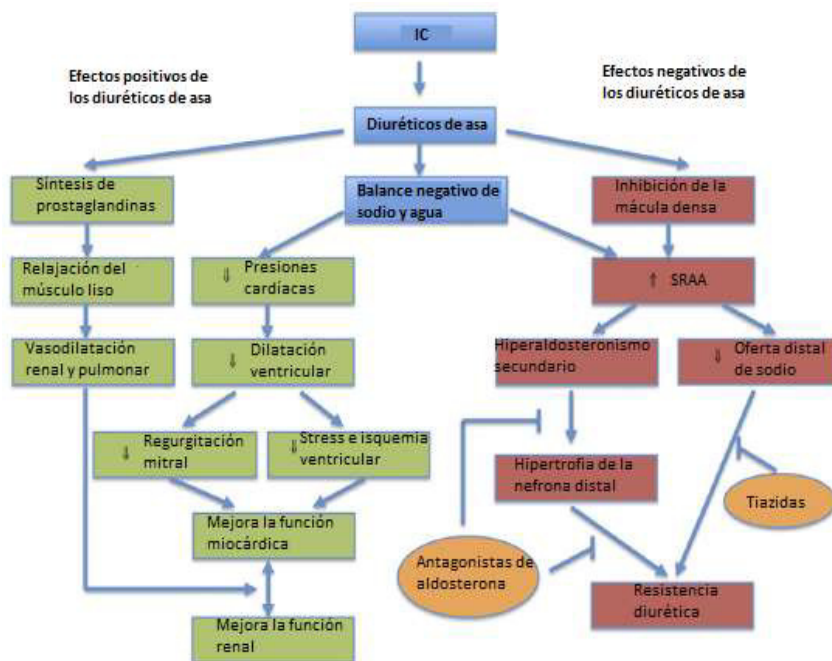


Figura 1. Mecanismos diuréticos. Efectos positivos y negativos propuestos de los diuréticos de asa, así como sitios de acción de los diuréticos tiazídicos y las dosis natriuréticas de los antagonistas de la aldosterona. Adaptado de Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2145-53.

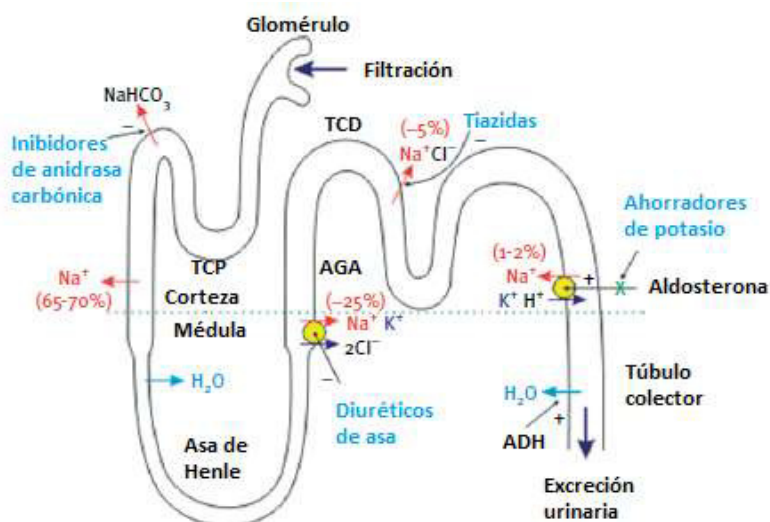


Figura 2. Sitios de acción diuréticos. Abreviaturas: ADH, hormona antidiurética; TCD, túbulo contorneado distal; TCP, túbulo contorneado proximal; AGA, asa gruesa ascendente. Adaptado de Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol.* 2010;33(6):345-52

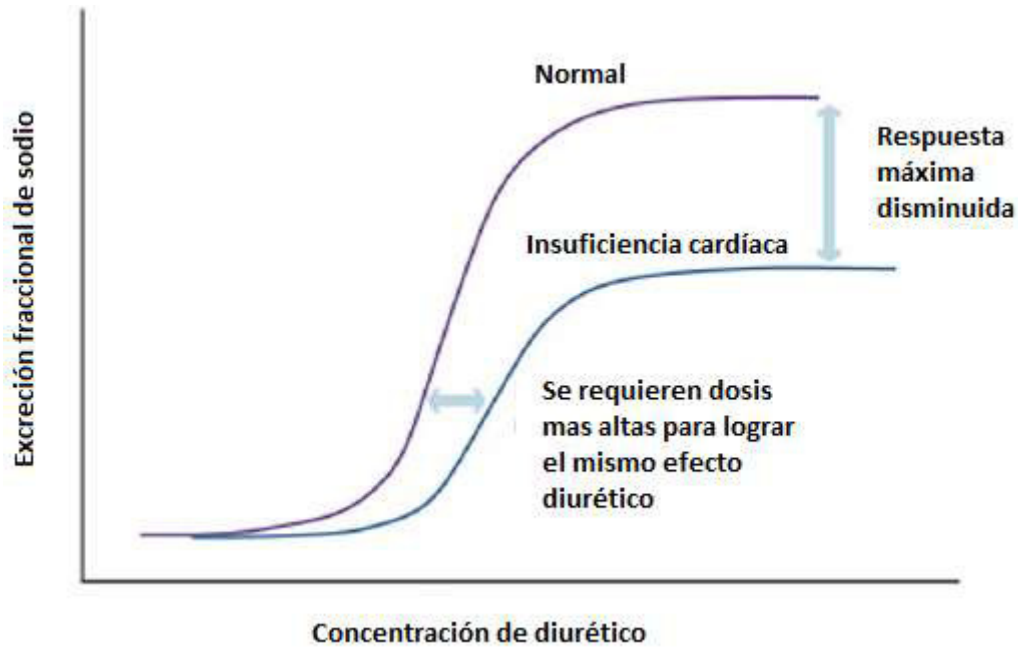


Figura 3. Curva dosis-respuesta en pacientes con IC con diuréticos de asa crónicos.
 Adaptada de Shah N, Madanieh R, Alkan M, Dogar MU, Kosmas CE, Vittorio TJ. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(10):271-8.

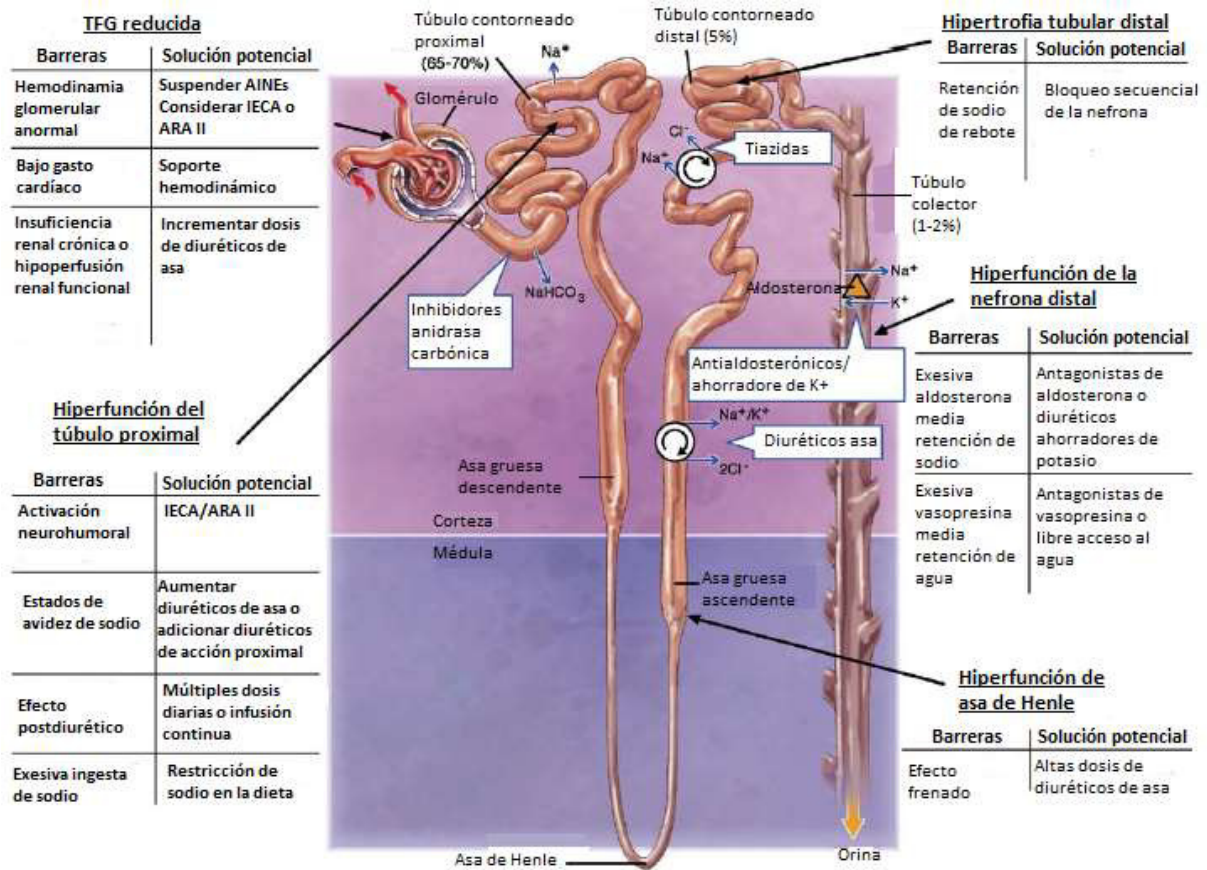


Figura 4. Sitios de acción diurética y retención de sodio con estrategias sugeridas para superar la resistencia a los diuréticos. La liberación de sodio en el líquido tubular está determinada por la tasa de filtración glomerular (TFG). El porcentaje de sodio filtrado reabsorbido en cada segmento de nefrona se indica entre paréntesis. El túbulo contorneado proximal reabsorbe la mayoría de sodio filtrado y la reabsorción proximal aumenta en los estados de retención de sodio bajo el control de las neurohormonas (alfa-1 adrenérgico, angiotensina-II), produciendo el efecto post-diurético. El asa de Henle es el sitio de acción de los diuréticos del asa y absorbe la mayor parte del sodio que escapa del túbulo proximal; El efecto de frenado parece que ocurre aquí debido a la regulación en aumento del cotransportador Na/K/Cl después de la exposición a diuréticos de asa. El túbulo contorneado distal reabsorbe una cantidad menor de sodio filtrado a través del cotransportador NaCl (inhibido por diuréticos de tipo tiazida) pero el tamaño y la función pueden aumentar drásticamente después de la exposición crónica a diuréticos de asa, lo que explica la retención de sodio de rebote. El conducto colector de la nefrona distal es el sitio de reabsorción regulada de sodio y agua bajo el control de aldosterona y vasopresina a través de los canales de sodio epiteliales (ENaC) y acuaporinas, respectivamente. Pueden ocurrir múltiples mecanismos de resistencia a los diuréticos en un sólo paciente, lo que requiere un enfoque sistemático del tratamiento con diuréticos. Adaptado de Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2010;56(19):1527-34.

Tabla 1. Causas de resistencia diurética

Dianóstico incorrecto
Edema venoso
Edema linfático
Tercer espacio con pérdida de volumen intravascular
No adherencia a la restricción hidrosalina
Pobre llegada de diurético al lumen de la nefrona
No adherencia
Baja dosis administrada o toma infrecuente
Pobre absorción (por ej. estados de edema intestinal)
Hipoalbuminemia y síndrome nefrótico
Cirrosis hepática
Secreción diurética reducida
Captación tubular alterada por toxinas urémicas
Disminución del flujo sanguíneo renal
Disminución de la masa renal funcional
Disminución de la respuesta renal al fármaco
Tasa de filtrado glomerular reducida
Disminución del volumen intravascular efectivo a pesar de un aumento total en el líquido extracelular
Activación del eje SRAA y del simpático renal
Incremento de la disponibilidad y mayor reabsorción de sodio a nivel de la nefrona distal
Retención compensatoria de sodio luego del efecto diurético
Adaptación de la nefrona distal (hipertrofia e hiperplasia)
Uso de AINES

Adaptada de Jardim SI, Ramos dos Santos L, Araújo I, Marques F, Branco P, Gaspar A, et al. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. Rev Port Cardiol. 2018;37(11):935-45.

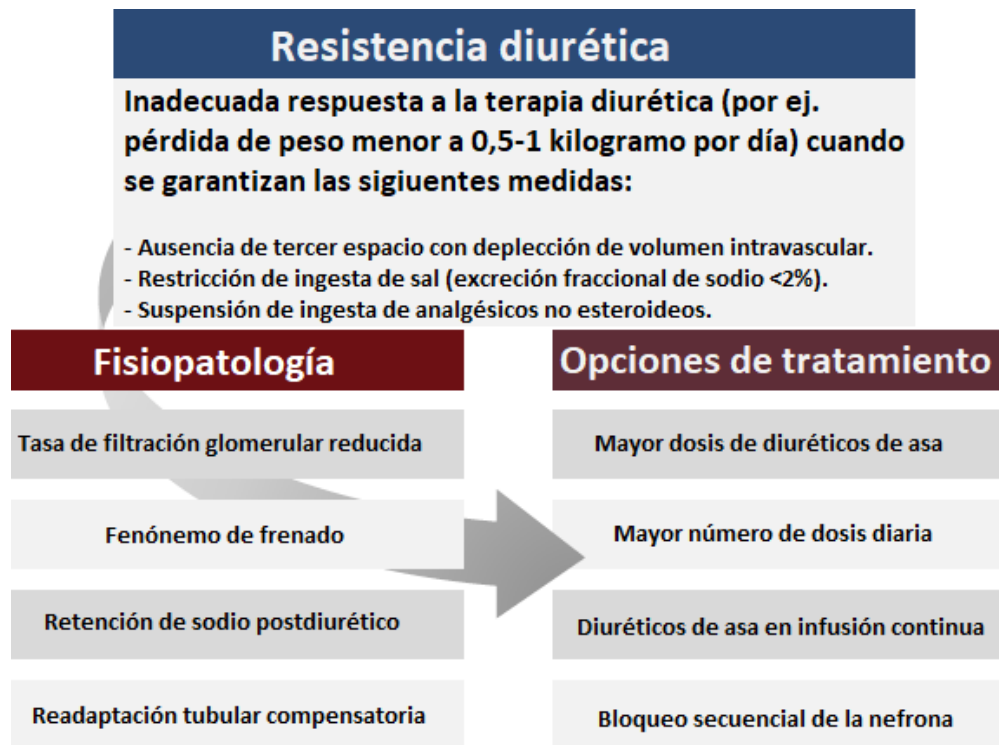


Figura 5. Enfoque basado en la fisiopatología de la resistencia a los diuréticos.
 Adaptada de Jardim SI, Ramos dos Santos L, Araújo I, Marques F, Branco P, Gaspar A, et al. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. Rev Port Cardiol. 2018;37(11):935-45.

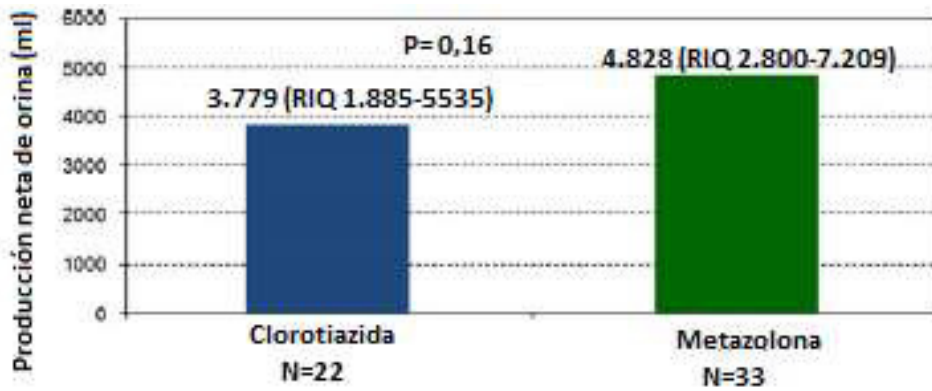


Figura 6. A pesar de una tendencia a favor de la metolazona, no hubo diferencia significativa en la variable principal de eficacia de producción neta de orina en 72 hs entre las dos cohortes. Adaptada de Moranville MP, Choi S, Hogg J, Anderson AS, Rich JD. Comparison of Metolazone Versus Chlorothiazide in Acute Decompensated Heart Failure with Diuretic Resistance. Cardiovasc Ther. 2015;33(2):42-9.

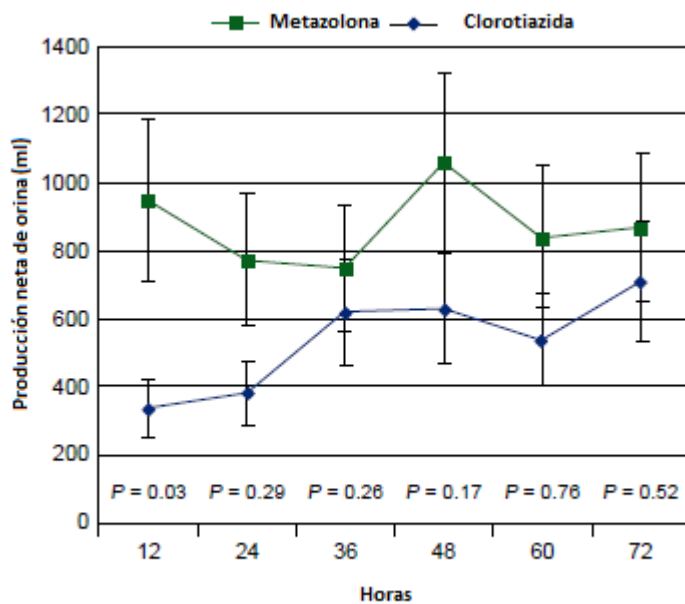


Figura 7. La producción neta de orina se derivó de cada intervalo de 12 horas que abarca todo el período de estudio de 72 horas durante el cual se utilizó la terapia con diurético adicional. El volumen neto urinario se calculó como el total de producción neta de orina recolectada sobre la ingesta total de líquidos documentada. Al igual que con el criterio de valoración principal de la producción neta de orina en 72 horas, mientras que el grupo de metolazona tuvo una producción neta numéricamente mayor en cada incremento de 12 horas en comparación con la clorotiazida, esto no cumplió significación estadística a excepción de las primeras 12 horas de tratamiento. Adaptado de Moranville MP, Choi S, Hogg J, Anderson AS, Rich JD. Comparison of Metolazone Versus Chlorothiazide in Acute Decompensated Heart Failure with Diuretic Resistance. Cardiovasc Ther. 2015;33(2):42-9.

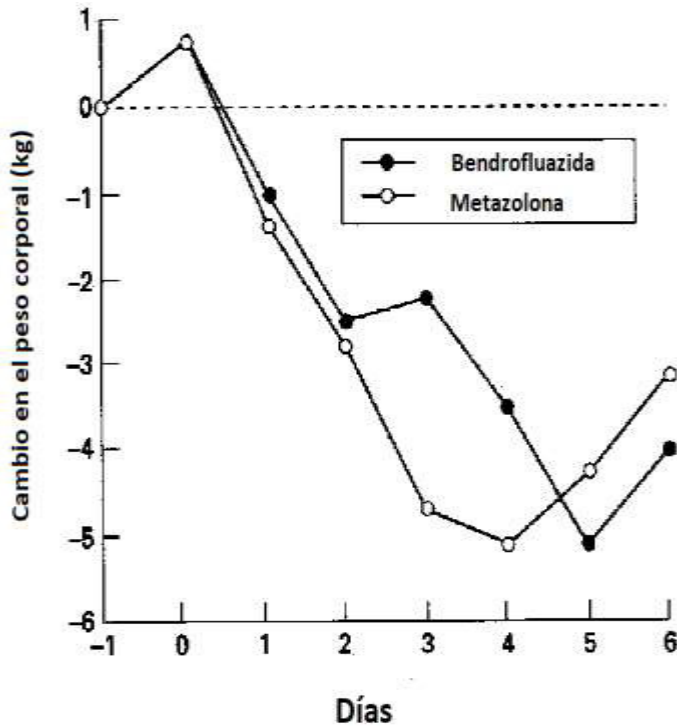


Figura 8. Cambios en peso corporal durante tratamiento con bendrofluazida y metolazona. Adaptado de Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. Heart. 1994;71(2):146-50.

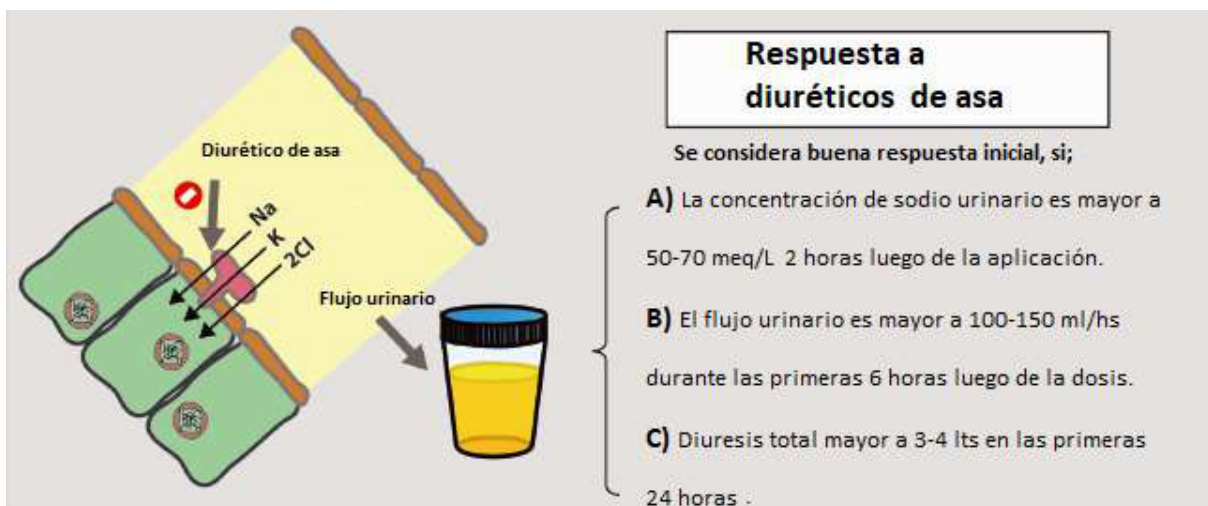


Figura 9. Función tubular y respuesta diurética. Adaptado de Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(4):584-603.

Agradecimientos

A Javier por las numerosas sugerencias.

A Juan por su interés en la temática, sus conocimientos transmitidos en insuficiencia cardíaca y su buena predisposición en la elaboración del proyecto.