

Fleming, Estefania Anabel

Insuficiencia cardíaca descompensada con respuesta insuficiente al tratamiento habitual: Alternativas terapéuticas

2018

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Especialización en Cardiología



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

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

Cita recomendada:

Fleming, E. A. (2018) *Insuficiencia cardíaca descompensada con respuesta insuficiente al tratamiento habitual: Alternativas terapéuticas* [tesis de posgrado 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

COHORTE 2015

**TEMA: Insuficiencia cardíaca descompensada con
respuesta insuficiente al tratamiento habitual.
Alternativas terapéuticas.**

Año: 2018

Índice:

Introducción	3
Metodología	5
Desarrollo	
Epidemiología de la insuficiencia cardíaca descompensada	6
Obstáculos al éxito terapéutico	7
El problema de la insuficiencia renal aguda.....	7
Resistencia a los diuréticos	8
Hiponatremia	9
Tratamiento farmacológico de la sobrecarga hidrosalina	10
Diuréticos	10
Dopamina.....	14
Antagonistas de la hormona antidiurética	17
Tratamiento no farmacológico de la sobrecarga hidrosalina.....	19
La ultrafiltración	19
Solución salina hipertónica.....	24
Discusión	26
Conclusión.....	29
Bibliografía.....	30
Figuras	33

1. Introducción

Con el avance de los tratamientos para las enfermedades cardiovasculares acontecidos en las últimas tres décadas y el progresivo envejecimiento poblacional, la prevalencia de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) aumentó significativamente, constituyendo en la actualidad un verdadero problema en salud pública.¹

La evolución natural de la ICC se caracteriza por períodos de estabilidad y otros de descompensación, fundamentalmente con sobrecarga hidrosalina. La insuficiencia cardíaca crónica descompensada (ICD) depende de múltiples factores pero fundamentalmente de la falta de adherencia al tratamiento, la transgresión alimentaria, las infecciones, síndromes isquémicos agudos, hipertensión arterial mal controlada, presencia de arritmias o simplemente la progresión de la enfermedad de base.² La falta de estabilidad clínica ocasiona un mayor número de internaciones o consultas a guardia por síntomas de sobrecarga de volumen o de bajo gasto cardíaco, empeorando el pronóstico debido a incrementos en la tasa de internaciones y mortalidad.³ De este modo, la ICD se constituye en un estado crítico que requiere atención médica inmediata para la instalación precoz del tratamiento apropiado con el objetivo de mejorar los síntomas y reducir la mortalidad.¹

Los pacientes con ICC expresan cambios neuroendocrinos que tienden a adaptar la hemodinamia a la disfunción miocárdica pero que, sostenidos en el tiempo, se convierten en verdaderas noxas que perpetúan el daño miocárdico y conllevan a la progresión de la enfermedad.⁴⁻⁸ Estas noxas actúan no sólo a nivel miocárdico sino que lo hacen también en forma sistémica, con especial predilección por los riñones, donde deterioran su función.⁹ Este punto es crítico en el pronóstico de los pacientes con ICC, ya que el deterioro de la función renal condiciona mayor mortalidad e interfiere en la respuesta al tratamiento médico convencional de los cuadros de descompensación, predisponiéndolos a internaciones más prolongadas respecto a pacientes con función renal conservada.¹⁰⁻¹¹ De todos modos, los mecanismos involucrados en la refractariedad al tratamiento médico son múltiples y se extienden más allá del deterioro de la función renal.¹² Otra de las interurrencias que puede presentarse en estos pacientes es la hiponatremia (concentración de sodio plasmática menor a 135 mEq/l), una condición de alta prevalencia entre los pacientes con ICC, marcadora de mal pronóstico, que puede exacerbarse con el tratamiento médico convencional de las descompensaciones agudas de esta enfermedad y convertirse en un factor limitante al mismo.¹³⁻¹⁴

Por las razones antes expuestas es que durante el desarrollo de la presente monografía me propuse analizar los obstáculos al tratamiento de la sobrecarga de volumen en los pacientes con ICD y las distintas alternativas terapéuticas disponibles al respecto, con el propósito de identificar la mejor estrategia terapéutica.

2. Metodología

Para realizar este trabajo utilicé artículos originales, revisiones, editoriales, guías y diversas publicaciones indizadas en las bases de datos de Medline, Cochrane y LILACS.

Una vez obtenido el material se procedió a la clasificación y análisis crítico del mismo para comenzar con la redacción de la presente revisión narrativa.

Estrategia de búsqueda:

("heart failure"[MeSH Terms] OR "heart failure"[Tiab] OR "cardiac failure"[Tiab] OR "congestive heart failure"[Tiab]) AND ("sodium potassium chloride symporter inhibitors"[MeSH Terms] OR furosemide* OR "loop diuretics"[Tiab] OR "antidiuretic hormone receptor antagonists"[MeSH Terms] OR tolvaptan[Tiab] OR dopamine[Tiab] OR "renal dialysis"[MeSH Terms] OR ultrafiltration[Tiab] OR hemofiltration[Tiab]).

3. Desarrollo

a. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca descompensada

La ICC es una enfermedad cuya incidencia aumenta con la edad. Tal es así que se estima que 1 a 5 de cada 1000 personas por año en la población general la desarrollarán, aunque esta cifra aumenta a 40 de cada 100 personas por año en el subgrupo poblacional de mayores de 75 años.¹⁵

El ADHERE fue un registro multicéntrico, llevado a cabo en Estados Unidos entre 2001 y 2004 que incluyó más de 100.000 internaciones por ICD en 282 centros. La edad media de los pacientes fue de 72.4 +/- 14 años, con un 52% de sexo femenino.¹⁶ El 75% de los cuadros correspondían a ICC reagudizada y en el 33% de los pacientes existía el antecedente de internación por la misma causa dentro de los 6 meses previos. La sobrecarga de volumen fue la forma de presentación más frecuente (rales y edemas periféricos estuvieron presentes en el 68% y 66% respectivamente). La insuficiencia renal (IR) crónica se presentó en el 30% de los pacientes incluidos en el registro. Al momento de la admisión hospitalaria un 21% presentaba creatinina sérica mayor a 2 mg/dl y un 5% requería terapia de reemplazo renal crónica. Los pacientes del registro fueron internados en sala general y en unidades de cuidados críticos (unidades de cuidados intensivos o unidades coronarias), con una mediana de estadía hospitalaria general de 4.3 días. Dentro de los que ingresaron a unidades de cuidados críticos, un 9% requirió diálisis durante la internación y un 3% inició tratamiento dialítico durante la misma. La mortalidad intrahospitalaria de la cohorte de pacientes en general fue del 4% pero en el subgrupo de aquellos ingresados a unidades de cuidados críticos trepó al 10.6%.

En 2014 se publicó el CONAREC XIX que registró datos de 1277 pacientes internados por ICD en 64 centros de nuestro país.¹⁵ A través de éste podemos contrastar la información internacional con la de nuestro país. Respecto a las características de los pacientes como la edad, el cuadro clínico de ingreso y antecedentes de internaciones en los últimos 6 meses, coinciden con las antes citadas. Sólo podemos destacar que en Argentina objetivamos mayor proporción de hombres hospitalizados por ICD (59%). En cuanto al porcentaje de pacientes que requirió tratamiento dialítico durante la internación, fue menor en el registro local (5%). Respecto a la mortalidad de los pacientes admitidos en unidades de cuidados críticos es igual a la norteamericana (11%), siendo destacado el lugar que ocupa la IR como predictor independiente de riesgo.

Otro factor independiente de riesgo de mortalidad a considerar es la hiponatremia, presente en un 11% de los pacientes con ICC según datos del metaanálisis MAGGIC.¹³

Con esta información podemos dimensionar la importancia de la IR, la resistencia a los diuréticos y la hiponatremia en los pacientes con ICC durante las descompensaciones agudas, la interferencia de estos factores sobre el tratamiento médico convencional y la necesidad de explorar alternativas terapéuticas al respecto.

b. Obstáculos al éxito terapéutico

i. El problema de la insuficiencia renal aguda

Como se mencionó previamente, el desarrollo de IR en pacientes con ICC es un hecho frecuente.¹⁶ Puede convertirse en uno de los múltiples obstáculos al tratamiento de los cuadros de ICD y empeorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes en los cuales se presenta.^{10,15,17} El deterioro de la función renal incrementa el riesgo de mortalidad e internación prolongada por ICD (mayor a 10 días). La variable más utilizada para determinar tal interurrencia es el incremento de la creatinina sérica. El mejor valor de corte (accuracy del 60%) es dado por un incremento aislado mayor a 0.3 mg/dl (sin importar el nivel basal) o por una concentración de creatinina en plasma mayor a 1.5 mg/dl en contexto de aumento de la misma durante la internación (sin importar la cuantificación de dicho incremento).¹¹

Esta asociación es tan frecuente que ha sido definida como síndrome cardiorenal (SCR), una entidad caracterizada por el deterioro concomitante de las funciones renal y cardíaca, ya sea en forma aguda o crónica.¹⁸ La patología primaria y la forma de instauración pueden variar, presentando diversas asociaciones posibles que han sido utilizadas para clasificar en cinco categorías distintas a estos pacientes. El SCR tipo 1 es aquel en que un cuadro de ICD genera IR aguda, el tipo 2 es caracterizado por cuadros de ICC que condicionan un deterioro progresivo y crónico de la función renal, el tipo 3 describe pacientes con IR aguda en los que dicha entidad condiciona el deterioro agudo de la función cardíaca, el tipo 4 es caracterizado por la presencia de enfermedad renal crónica que determina cambios miocárdicos capaces de generar ICC y el tipo 5 es aquel en el que existe deterioro de las funciones renal y cardíaca en forma simultánea, determinadas por la presencia de una enfermedad sistémica que las afecta concomitantemente, en forma aguda o crónica.¹⁸

Cuando intentamos explicar el mecanismo por el cual la ICC determina un deterioro en la función renal vemos que no es uno solo, sino que depende de múltiples factores intervinientes. Por un lado la ICC genera un desequilibrio hemodinámico que transitoriamente es compensado por numerosas respuestas neuroendocrinas. Se produce

una congestión renal pasiva producto del incremento de la presión venosa central (PVC) que genera incremento de presión de los capilares peritubulares como así también de la luz tubular, provocando una reducción lineal de la presión de ultrafiltración, traducido finalmente en caída de la tasa de filtrado glomerular.⁴ Por otro lado el descenso del gasto cardíaco disminuye la presión arterial afectando la presión de perfusión renal, lo que genera menor oferta de sodio a nivel de la nefrona distal y activa el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Estos mecanismos en primera instancia restauran la presión de perfusión renal pero con consecuencias deletéreas a largo plazo sobre la función cardiovascular y el medio interno, convirtiéndose en los responsables de cambios tróficos a nivel miocárdico caracterizados por progresión de la miocardiopatía responsable de la ICC, como así también de la retención de sodio y agua, que se traduce en aumento del volumen del líquido corporal total, incrementos de los compartimientos intra y extravascular, ascenso de la PVC y edema en distintos órganos y tejidos que concomitantemente provocan un deterioro de la clase funcional.⁵⁻⁷

Por lo anteriormente expuesto se puede afirmar que las respuestas fisiológicas a los cambios propios de la enfermedad destinadas a mantener la homeostasia son las responsables de generar un ambiente propicio que determina la progresión de la enfermedad y causa deterioro de otros sistemas, incluyendo el renal.⁷ Al mismo tiempo la ICC induce un estado proinflamatorio que determina la liberación de especies reactivas de oxígeno y genera un descenso en el nivel de óxido nítrico lo que finalmente exacerba la activación de los sistemas antes descriptos, cerrando un círculo vicioso que promueve el avance de la enfermedad.^{8,19}

ii. Resistencia a los diuréticos

La resistencia a los diuréticos podemos definirla como la respuesta natriurética inapropiada a los diuréticos del asa en altas dosis, administrados al menos durante 48 a 72 hs, en pacientes con ICC y sobrecarga de volumen.²⁰ Esta respuesta inadecuada a la furosemida principalmente, así como el requerimiento de altas dosis de diuréticos en forma crónica, es un marcador de mal pronóstico entre los pacientes con ICC.^{15,17,21}

La etiología de la resistencia a los diuréticos es multifactorial y entraña múltiples mecanismos. Por un lado las adaptaciones neuroendocrinas ya descriptas que se producen en los cuadros de ICC son responsables de cambios hemodinámicos renales que sostenidos en el tiempo son capaces de generar atrofia tubular, isquemia glomerular

y fibrosis renal, lo cual determina un deterioro crónico de la función renal que en parte contribuye a la respuesta subóptima a los diuréticos.²² Otro de los mecanismos que intervienen en esta resistencia es el mismo tratamiento con diuréticos. Con las primeras dosis de furosemida se puede producir *bracking*, un fenómeno de frenado inicial mediante un mecanismo poco conocido hasta el momento.²² Si bien se especula que esto podría deberse a la activación del sistema nervioso simpático (SNS) o del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) como respuesta contrarreguladora a la excesiva pérdida de volumen inicial inducida por los diuréticos de asa, no se ha podido comprobar aún esta teoría.^{12,23} Cuando los diuréticos del asa son empleados a largo plazo generan hipertrofia celular a nivel de la nefrona distal, debido a la gran oferta de solutos en dicho segmento, a través de mecanismos aún no dilucidados por completo. Este hecho se traduce en mayor reabsorción de sodio y atenuación natriurética del tratamiento.¹²

iii. Hiponatremia

La hiponatremia en contexto de la ICC es un desorden de la osmolaridad del plasma caracterizado por un exceso de agua en el líquido intra y extracelular, manifiesto como niveles disminuidos en la natremia e hipoosmolaridad plasmática (menor a 135 mmol/l y a 280 mOsm/l respectivamente).^{14,24} Los mecanismos fisiológicos que regulan el nivel corporal de agua y consecuentemente la natremia y osmolaridad plasmática se relacionan con los estímulos del centro de la sed y de la secreción de hormona antidiurética (ADH), que determinan los ingresos y egresos de líquidos respectivamente. La concentración disminuida de sodio, además del trastorno osmolar, genera una alteración en el antiporte sodio/calcio celular, lo que aumenta el nivel de calcio citoplasmático en las células musculares lisas de las paredes arteriales, generando por un lado incremento de la resistencia vascular periférica y por el otro conduciendo a la alteración en la función de múltiples enzimas que pueden provocar alteración de los cardiomiocitos e hipertrofia miocárdica, deteriorando aún más la función ventricular en pacientes con ICC.²⁴⁻²⁵

Como se resaltó previamente es frecuente el hallazgo de hiponatremia en estos pacientes, lo que determina un peor pronóstico respecto de los pacientes con sodio normal.²⁶ Hay evidencia disponible que permite posicionar a este trastorno como un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con ICC. Un metaanálisis que incluyó 14766 pacientes provenientes de 22 estudios identificó un incremento del riesgo de mortalidad con valores de natremia inferiores a 140 mEq/l, que aumenta linealmente a

medida que descende la concentración plasmática de sodio y que dicho riesgo es mayor en aquellos con fracción de eyección deteriorada respecto a los que la tienen conservada (*hazard ratio* [HR] 1.64, Intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.45-1.86, en pacientes con deterioro de la función ventricular, y HR 1.35, IC 95% 1.06-1.72 en pacientes con función conservada).¹³ Muchas veces este trastorno del medio interno se encuentra relacionado al tratamiento diurético intempestivo y otras, la gran mayoría, por secreción aumentada de vasopresina como consecuencia de la hipotensión arterial sostenida que activa los barorreceptores de los grandes vasos (secreción no osmótica de vasopresina).²⁵⁻

26

c. Tratamiento farmacológico de la sobrecarga hidrosalina

i. Diuréticos

Los diuréticos como la furosemida actúan a nivel del asa de Henle inhibiendo el transporte de sodio y cloruro desde la luz tubular hacia el intersticio. De este modo se impide la reabsorción del 25% del sodio filtrado, que al no poder ser reabsorbido en el nefrón distal por saturación de los transportadores, es eliminado en la orina junto a un importante volumen de agua.²⁸ El uso de diuréticos del asa es una práctica sumamente frecuente en el tratamiento agudo de la ICD con sobrecarga de volumen y se encuentra avalado por numerosos estudios observacionales y la vasta experiencia clínica, pero cuando revisamos la evidencia científica encontramos escasos estudios prospectivos que los hayan testado. Tal es así que las guías locales e internacionales proponen la utilización de diuréticos del asa con una indicación clase I, nivel de evidencia B en la norteamericana, y C en la europea y argentina.^{3,9,27} La razón de la falta de evidencia al respecto es debida a la indiscutible utilidad del tratamiento para mejorar la congestión y los síntomas al incrementar la diuresis, por lo que realizar estudios prospectivos comparados contra placebo resultaría poco ético y de difícil instrumentación. El mayor respaldo científico al respecto, por el cual las guías americanas aumentan su nivel de evidencia al B surge del estudio DOSE, un ensayo clínico controlado, doble ciego, publicado en 2011, que aleatorizó 308 pacientes con ICC que eran tratados en forma ambulatoria con diuréticos del asa y que habían requerido internación por un cuadro de ICD con sobrecarga de volumen.²⁹ En este estudio se excluyeron los pacientes hipotensos, los que requerían tratamiento inotrópico o vasodilatador y los que tenían niveles de creatinina por encima de los 3 mg/dl. El diseño fue factorial de 2x2, en el que los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir tratamiento intravenoso con altas

dosis de furosemida (2.5 veces la dosis que recibían oralmente al momento de la descompensación) frente a bajas dosis de diuréticos del asa (la misma que recibían previamente en forma oral). Y por otro lado se comparó la forma de administración, un grupo recibió el diurético en bolos intravenosos cada 12 hs y el otro recibió el tratamiento mediante bomba de infusión continua. El tratamiento asignado era recibido por los participantes durante 72 hs, con la posibilidad de ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica de los pacientes a partir de las 48 hs de la aleatorización. Cuando se comparó la estrategia de furosemida en bolos cada 12 hs frente a furosemida administrada por bomba de infusión continua, se evidenció ausencia de diferencias a las 72 hs de la inclusión, tanto en el punto final primario de eficacia (evaluado mediante una escala visual análoga que medía la mejoría sintomática global, puntajes de la escala: 4236 +/- 1440 y 4373 +/- 1404 respectivamente; $p=0.47$), como para el punto final primario de seguridad (determinado por el cambio respecto al basal del nivel de creatinina sérica a las 72 hs: 0.05 +/- 0.3 mg/dl y 0.07 +/- 0.3 mg/dl respectivamente; $p=0.45$). La dosis media de furosemida administrada durante las primeras 72 hs de tratamiento fue mayor en la rama que lo recibió mediante bolos endovenosos cada 12 hs (592 mg frente a 480 mg; $p=0.06$). Pese a esto no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que se rotaron a la vía oral a las 48 hs de la aleatorización (22% en el grupo que recibió el tratamiento en bolos frente a 24% en la otra rama; $p=0.44$). Cuando se compararon altas dosis de furosemida frente a bajas dosis de diuréticos, al analizar el punto final primario de eficacia, hubo una tendencia estadísticamente no significativa en favor de las altas dosis (puntajes de la escala visual análoga que valoraba síntomas en forma global: 4430 +/- 1401 frente a 4171 +/- 1436 respectivamente; $p=0.06$), pese a las claras diferencias en favor del grupo que recibió altas dosis de furosemida cuando se valoró la pérdida neta de líquidos (4899 +/- 3479 ml frente a 3575 +/- 2635 ml respectivamente; $p=0.001$) y el descenso de peso (-8.7 +/- 8.5 kg frente a -6.1 +/- 9.5 kg respectivamente; $p=0.01$). Hay que destacar que el grupo aleatorizado a recibir bajas dosis de diuréticos requirió con mayor frecuencia incrementar un 50% la dosis administrada a las 48 hs de tratamiento (24% frente a 9% en el que recibió altas dosis; $p=0.003$). Concordantemente a las 48 hs fue mayor el porcentaje de pacientes que pudieron rotarse a la vía oral en el grupo aleatorizado a recibir altas dosis frente al contrapuesto (31% y 17% respectivamente; $p<0.001$). Cuando en estas ramas se comparó el punto final primario de seguridad no hubo diferencias entre las mismas (media de cambio del nivel de creatinina: 0.08 +/- 0.3 mg/dl frente a 0.04 +/- 0.3 mg/dl respectivamente; $p=0.21$). Pero cuando la seguridad se evaluó mediante

incremento de niveles de creatinina por encima de 0.3 mg/dl a las 72 hs de la aleatorización, preespecificado como punto final secundario de seguridad, hubo una diferencia significativa entre los grupos, el incremento ocurrió en un 23% de los pacientes que recibieron altas dosis, frente a una incidencia del 14% en el otro grupo; $p=0.04$. Entre los grupos no hubo diferencias significativas entre la duración de la internación o los efectos adversos graves, como así tampoco en el seguimiento a 60 días, que valoró en forma combinada muerte, rehospitalización o consulta a servicios de emergencia (en la comparación forma de administración se produjeron 67 eventos en el grupo que recibió el diurético en forma de infusión continua, y 63 eventos en la otra rama (HR con bomba de infusión 1.15; IC 95%, 0.83-1.60; $p=0.41$); y en la comparación de altas frente a bajas dosis se produjeron 63 y 67 eventos respectivamente (HR con altas dosis 0.83; IC 95%, 0.60-1.16; $p=0.28$). Basado en estos resultados, las recomendaciones más recientes respecto al tratamiento de la ICD sugieren iniciar la terapia con furosemida endovenosa a dosis iguales o mayores a las que recibían diariamente antes de la descompensación (ya sea mediante bolos o en infusión continua) y titularlas según la respuesta del paciente, controlando la aparición de efectos adversos, sobre todo renales.

Los diuréticos del tipo tiazidas actúan a nivel del túbulo contorneado distal inhibiendo el cotransporte de sodio y cloruro.²⁸ Tienen un menor efecto diurético que los de asa ya que son capaces de evitar la reabsorción de sólo el 5 a 10% del sodio filtrado pero toman un lugar relevante cuando se utilizan asociados, sobre todo cuando la monoterapia con furosemida no ofrece resultados satisfactorios. Al respecto, en 1994 se publicó un estudio que evaluó pacientes con ICC en clase funcional III o IV con signos de sobrecarga de volumen que inicialmente fueron tratados con furosemida endovenosa en una dosis de 80 mg dos veces al día en bolo intravenoso, al menos por 48 hs y que pese a la terapia instaurada mantenían el peso de ingreso o lo habían incrementado.³⁰ El estudio evaluó 40 episodios en 33 pacientes y los aleatorizó a recibir Bendroflumetiácida 10 mg/d o Metolazona 10 mg/d por un lado (ambos diuréticos de la familia tiazida). Por otro lado evaluó el tiempo de tratamiento, aleatorizando a unos a recibirlo por sólo 3 días mientras que a otros el tratamiento se extendió por mayor tiempo. Ambos fármacos fueron eficaces para incrementar el descenso de peso, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (-5.05 [-11.3 a 1.6] kg en el grupo que recibió Bendroflumetiácida, frente a -5.6 [-12.2 a 4.8] kg en el grupo que recibió Metolazona). Para determinar la seguridad se midieron niveles de urea (que no presentaron diferencias entre los grupos) y de creatinina. Esta última se incrementó con la administración de ambos fármacos (media del área bajo

la curva 44.5 para metolazona, -19.25 para bendroflumetiácida; IC 95%, para la diferencia 1.0 a 90.5; $p < 0.05$). Con estos resultados se obtuvo la primera evidencia de un ensayo clínico aleatorizado en cuanto a eficacia y seguridad respecto al uso de terapia diurética combinada en pacientes con ICD y resistencia a furosemida. Respecto a esta problemática se han realizado múltiples estudios, pero carecen de la calidad metodológica necesaria para convertir a esta estrategia terapéutica en una opción con fuerte evidencia para su recomendación.^{9,31} Basados en la escasa evidencia disponible, Kissling K et al. realizó una revisión retrospectiva que evaluó pacientes admitidos en un hospital universitario entre Septiembre de 2009 y Agosto de 2011 con ICD y sobrecarga de volumen.³² Los pacientes habían sido tratados con furosemida endovenosa en altas dosis al menos por 48 hs. Se incluyeron en el estudio los que a las 24 hs habían recibido adicionalmente diuréticos de tipo tiazídicos (hidroclorotiazida vía oral por un lado o clorotiazida endovenosa por el otro), asociación que se mantuvo al menos por 24 hs más. La dosis media de furosemida en ambos grupos fue de 240 mg/d, el 79% la recibió mediante una bomba de infusión continua y las dosis medias de hidroclorotiazida vía oral y clorotiazida endovenosa fueron 25 mg/d (25 a 50 mg/d) y 500 mg/d (250-750 mg/d) respectivamente. Estas dosis no son equivalentes (la potencia relativa es 1/10, por lo que entre estas dosis medias hay una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Los puntos finales primarios fueron analizados en 82 pacientes (28 que recibieron hidroclorotiazida y 54 que recibieron clorotiazida). La media de volumen urinario producido durante las 24 hs previas a la administración de diuréticos del tipo tiazida fue similar en ambos grupos (2104 +/- 830 ml en el grupo vía oral, frente a 2342 +/- 978 ml en el grupo endovenoso; $p = 0.28$). Al adicionar el segundo diurético el volumen urinario se incrementó en todos los pacientes, aunque este incremento fue mayor en forma estadísticamente significativa en el que recibió clorotiazida endovenosa (3038 +/- 917 ml en el grupo vía oral, frente a 4128 +/- 1755 ml en el grupo endovenoso; $p = 0.003$), sin identificar diferencias entre los grupos respecto a descenso de peso, concentración de creatinina sérica o desbalances hidroelectrolíticos. El aumento de la concentración de creatinina plasmática mayor o igual a 0.3 mg/dl ocurrió sólo en un paciente del grupo hidroclorotiazida (3.6%) y en cinco del grupo clorotiazida (9.3%). Este estudio apoya la hipótesis de la utilidad y seguridad del bloqueo tubular secuencial para incrementar el volumen diurético en pacientes que reciben altas dosis de furosemida. Al no ser dosis equivalentes no se puede inferir mayor utilidad de alguno de estos dos diuréticos de la

familia tiazida, sino que debemos interpretar estos resultados como efecto de clase farmacológica.

ii. Dopamina

La dopamina es una catecolamina endógena, que posee receptores específicos de dos tipos con diversos efectos a nivel sistémico. Los receptores tipo D₁ y tipo D₂ actúan en múltiples órganos, incluido el riñón, y su activación global genera vasodilatación de distintos territorios vasculares e induce natriuresis. Este efecto es logrado cuando se administra dopamina endovenosa en bajas dosis (menor a 3ug/kg/min).⁹ En cambio, dosis superiores activan receptores alfa y beta adrenérgicos conduciendo a un incremento del inotropismo y el tono vascular con los consiguientes incrementos en el volumen minuto cardíaco y la presión arterial.³³ En 2010 se publicó un estudio, el DAD-HF, que intentaba demostrar la utilidad de la dopamina en cuadros de ICD con sobrecarga de volumen como una opción menos agresiva que los diuréticos en altas dosis en cuanto a deterioro de función renal se refería.³⁴ Este fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, que evaluó 60 pacientes con ICD sin deterioro severo de la función renal (determinado por una tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min, o un nivel de creatinina sérica mayor a 2.5 mg/dl), en el que los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con bajas dosis de furosemida en infusión continua (5 mg/h) asociadas a bajas dosis de dopamina (5 ug/kg/min) por un lado, contra altas dosis de furosemida en infusión continua (20 mg/h) por el otro. Ambas ramas recibieron el tratamiento asignado al menos 8 hs, quedando el plan terapéutico posterior a consideración del médico tratante. El punto final primario fue el deterioro de la función renal a las 24 hs de la aleatorización determinado por aumento de la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dl, o por un descenso en la tasa de filtración glomerular igual o mayor al 20%. Esto ocurrió con mayor frecuencia en el grupo que recibió tratamiento con furosemida en altas dosis (incidencia de deterioro renal definido por aumento creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl del 30% [n=9] en la rama que recibió furosemida en altas dosis y del 6.7% [n=2] en la que recibió la asociación de furosemida y dopamina en bajas dosis, p=0.042; y cuando fue definido por deterioro de filtrado glomerular 33.3% [n=10] y 10% [n=3] respectivamente; p=0.057). Cuando esto mismo fue evaluado durante toda la internación, los resultaron continuaron la misma tendencia, pero sin significación estadística. Respecto al volumen urinario acumulado en 8 hs no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las ramas de tratamiento (2.176 +/- 1.193 ml en el grupo que recibió altas dosis de furosemida y 2.230 +/- 1.485 ml

en el que recibió bajas dosis de furosemida asociada a dopamina; $p=0.965$). Los puntos finales secundarios incluyeron variaciones en los niveles de urea, creatinina y potasio plasmáticos en las primeras 24 hs, deterioro de la función renal durante la internación, estadía hospitalaria, y tasas de muerte y rehospitalización en el seguimiento a los 60 días. Cuando se compararon valores de laboratorio al ingreso con los obtenidos a las 24 hs de la aleatorización, sólo se vislumbraron diferencias estadísticamente significativas en la rama que recibió furosemida en altas dosis respecto al nivel de creatinina sérica (1.22 ± 0.43 mg/dl al ingreso y 1.38 ± 0.52 mg/dl a las 24 hs, $p=0.001$)(véase figura 1), al descenso de tasa de filtrado glomerular (59.9 ± 17.9 ml/min/1.73m² y 53.2 ± 18.4 ml/min/1.73m² respectivamente, $p=0.002$) y al nivel sérico de potasio (4.3 ± 0.5 mEq/l y 3.9 ± 0.4 mEq/l, respectivamente; $p=0.003$). No se detectaron diferencias al respecto en el otro grupo ni en el resto de las variables analizadas en ese tiempo. En cuanto a la estadía hospitalaria, mortalidad y rehospitalización a los 60 días, no hubo diferencias entre los grupos. Finalmente se concluyó que la terapia con furosemida en bajas dosis asociada a dopamina era equivalente respecto a la eficacia cuando se la comparaba con el tratamiento con furosemida en altas dosis como monoterapia, con la ventaja adicional de tener menos efectos adversos a nivel renal. En este punto, la duda radicaba si esta diferencia era debida al empleo de dopamina, o si el beneficio dependía de las distintas dosis de diuréticos del asa utilizadas en las dos ramas del estudio.

Posteriormente se realizaron diversos estudios para tratar de dilucidar esta cuestión y en 2011 se publicó uno que no fue muy clarificador al respecto, pero reforzó la idea que la combinación de furosemida y dopamina en bajas dosis, cuando era utilizada como tratamiento de ICD con sobrecarga de volumen ofrecía efectos nefroprotectivos comparada con furosemida en monoterapia.³⁵ Este estudio no fue aleatorizado y los pacientes más graves y con peor función renal fueron asignados a la rama que recibió diurético del asa en infusión continua asociado a dopamina, el resto recibió furosemida endovenosa en bolos (nivel de nitrógeno ureico en sangre [BUN] de 49 ± 25 mg/dl en el grupo que recibió dopamina junto a furosemida, frente a 32 ± 22 mg/dl, en el grupo que recibió furosemida en bolos; $p=0,0002$; y tasa de filtración glomerular de 40 ± 15 ml/min/1.73m² frente a 63 ± 33 ml/min/1.73m², respectivamente; $p=0.00001$). En la rama de tratamiento dual, la dosis inicial de furosemida fue de 0.2 a 0.4 mg/kg/h, titulada según respuesta y la dosis de dopamina de 1 a 2 ug/kg/min. En la otra rama la dosis de furosemida fue ajustada de acuerdo a la práctica local del centro participante (el tratamiento se realizó mediante bolos endovenosos, con una dosis de 7.6 ± 2.7 mg/h).

Los resultados demuestran que los pacientes más graves mejoraron su función renal y los que sólo recibieron furosemida, que eran los que mejor función renal basal presentaban, la empeoraron (los valores al alta de la tasa de filtración glomerular fueron 57 ± 27 ml/min/1.73m² en el grupo que recibió dopamina y furosemida, y de 41 ± 23 ml/min/1.73m² en el grupo que sólo recibió furosemida; $p=0.0006$; y los de creatinina fueron 1.8 ± 0.9 mg/dl y 2.6 ± 1.9 mg/dl respectivamente; $p=0.006$). El descenso de peso entre ambos grupos no fue homogéneo, siendo mayor en forma estadísticamente significativa entre los que recibieron dopamina (7.3 kg frente a 4 kg, $p<0.0001$). Además, los pacientes que más descendieron de peso presentaron menores readmisiones hospitalarias a los 30 días (17.2% frente a 48.3%, $p=0.0003$), hecho que coincidió en el mismo grupo respecto al punto combinado de muerte a los 90 días y readmisión a los 30 días (HR 0.5, IC 95%, 0.27-0.94; $p=0.031$). Pese a que en este estudio se vislumbra un efecto beneficioso de la asociación de furosemida con dopamina en el tratamiento de pacientes con ICD con sobrecarga de volumen, su diseño y resultados no sirvieron para detectar si el efecto fue debido a la forma de administración de los diuréticos, a un beneficio intrínseco de la dopamina, a la combinación de ambos tratamientos o a la diferencia basal entre los grupos. Lo que podríamos rescatar de este estudio es que la asociación de dopamina y furosemida en bajas dosis es un tratamiento seguro y eficaz cuando es utilizado como estrategia terapéutica en pacientes con ICD con sobrecarga de volumen, lo que no podemos determinar es su ventaja respecto al tratamiento convencional.

Posteriormente en el año 2013, con el objetivo de determinar el efecto concreto de la dopamina se publicó el estudio ROSE, que aleatorizó 360 pacientes con ICD y deterioro de la función renal (tasa de filtración glomerular entre 15 y 60 ml/min/1.73m²), internados por sobrecarga de volumen.³⁶ En este estudio los pacientes se dividieron en dos ramas. Una de ellas comparó tratamiento estándar con diuréticos del asa (furosemida endovenosa a una dosis 2.5 veces superior que la recibida en forma oral, con una dosis máxima de 600 mg/d, u otro fármaco en dosis equivalentes), contra diuréticos del asa en mismo esquema asociados a dopamina en infusión continua a bajas dosis (2ug/kg/min). La otra rama comparó el tratamiento con neseritide asociado a diuréticos frente a diuréticos como monoterapia. Centrándonos en la rama que evaluó dopamina, podemos decir que no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a volumen urinario acumulado a las 72 hs entre los grupos dopamina y control (8524 ml; IC 95%, 7917-9131 ml, contra 8296 ml; IC 95%, 7762-8830 ml, respectivamente; $p=0.59$), siendo este punto

interpretado como un índice de eficacia descongestiva. Cuando se evaluó la función renal entre dichos grupos de manera indirecta mediante los niveles de cistatina C tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (en el grupo dopamina 0.12 mg/l; IC 95%, 0.06-0.18, contra placebo 0.11 mg/l; IC 95% 0.06-0.16 mg/l; p=0.72). Cuando se analizaron los puntos finales secundarios, que incluían otros signos de descongestión y función renal, mortalidad y síntomas, del mismo modo que en los puntos finales primarios, no se hallaron diferencias entre los grupos. Por esta razón, la hipótesis que posicionaba a la dopamina en bajas dosis como efectiva para el tratamiento de la sobrecarga de volumen en pacientes con ICD y deterioro de la función renal, con supuesto efecto nefroprotector no pudo ser demostrada, desestimando la idea de un beneficio clínico de esta estrategia. Además, los pacientes que recibieron dopamina presentaron mayores episodios de taquicardia y menores de hipotensión lo que sugiere falta de especificidad renal del fármaco aún en bajas dosis, contrario a lo que se especulaba previamente.

iii. Antagonistas de la hormona antidiurética

La vasopresina ha sido definida como un factor clave en la fisiopatología de la ICC, ubicándola como un mediador necesario entre los factores que perpetúan el deterioro de la función ventricular y la sobrecarga de volumen.³⁷⁻³⁸ Dentro de estas premisas se comenzaron a estudiar agentes capaces de bloquear el efecto de esta hormona. Los vaptanes son fármacos antagonistas del receptor V_2 de ADH presentes en el túbulo colector de la nefrona. La estimulación de este receptor por la hormona genera cambios en la estructura de la membrana de las células en las que se expresa, capaces de exponer a la luz tubular acuoporinas, con el fin de reabsorber agua libre, concentrar la orina y así controlar la osmolaridad plasmática y el volumen de líquido corporal total.²⁸ Bajo estos efectos fisiológicos, se formularon líneas de investigación para determinar la utilidad de los antagonistas de la vasopresina en el tratamiento de la ICC.

En el estudio ACTIV, publicado en 2004, se compararon los efectos a corto plazo del tolvaptán (antagonista del receptor V_2 selectivo de vasopresina) frente a placebo. Se estudió la droga en diferentes dosis (30 mg/d, 60 mg/d y 90 mg/d, o placebo), en pacientes que estuviesen internados por ICC con sobrecarga de volumen (determinada por rales, ingurgitación yugular o edemas periféricos), recibiendo el tratamiento clásico, que tuviesen fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 40%, sin historia de internación por ICC en el último año.³⁹ Pudo observarse a las 24 hs de la randomización diferencias estadísticamente significativas en favor del tolvaptán en cuanto al descenso de

peso (-1.80[-3.85 a -0.50], -2.10 [-3.10 a -0.85], -2.05 [-2.80 a -0.60], y -0.60 [-1.60 a 0.00] kg, para los grupos que recibieron tolvaptán 30, 60 y 90 mg, y placebo respectivamente; p=0.002, p=0.002 y p=0.009 para la comparación de cada dosis de tolvaptán con placebo respectivamente), y el volumen urinario (la media de volumen urinario a las 24 hs fue 4056.2, 4175.2, 4127.3 y 2296.5 ml, para los grupos que recibieron tolvaptán 30, 60 y 90 mg, y placebo respectivamente; p=0.02, p=0.001 y p=0.001 para los tres grupos que recibieron tolvaptán comparados con placebo respectivamente). Pese a la mejoría en la diuresis, cuando se evaluó la ocurrencia de otras variables como los edemas periféricos y la ingurgitación yugular no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, hallándose únicamente evidencia en favor del grupo tratamiento para la disnea en el seguimiento.(véase figura 2) Respecto a la natremia en los que recibieron el tratamiento con tolvaptán presentaron un sutil incremento de la concentración plasmática de sodio frente al placebo, que presentó un discreto descenso, pero en cuanto a episodios de hiponatremia no hubo diferencias entre los grupos (19.2%, 26.2%, 19.5% y 20.0% de hiponatremia en los pacientes que recibieron 30, 60 y 90 mg/d y placebo respectivamente). En cuanto a los puntos finales clínicos a los 60 días definidos como muerte, rehospitalización o reagudización de la ICC (consultas inesperadas a guardias, requerimiento de aumentar dosis de tratamiento o de adicionar fármacos, rehospitalización o muerte debidos a ICD), no se hallaron diferencias significativas entre los grupos. Los análisis *post hoc* del estudio determinaron que el grupo asignado a tolvaptán tuvo una mayor sobrevida libre de eventos comparados con el grupo placebo. En este análisis también se determinó que en pacientes con BUN elevado (mayor a 29 mg/dl) o congestión severa la mortalidad total fue menor en el grupo tolvaptán.

Tras los alentadores pero insuficientes hallazgos del ACTIV se publicó en 2007 el estudio EVEREST en el que se exploró el impacto del tolvaptán a corto y largo plazo, en pacientes hospitalizados por ICD con sobrecarga de volumen (población similar a la del ACTIV).⁴⁰ Este ensayo clínico controlado y aleatorizado que incluyó 4133 pacientes, comparó pacientes que recibieron tolvaptán 30 mg/d frente a placebo, adicionalmente al tratamiento médico estándar para ICD con sobrecarga de volumen que incluía diuréticos, IECA, betabloqueantes, etc. En la evaluación a corto plazo los resultados fueron comparables a la evidencia disponible hasta el momento, objetivando mejoría sintomática (mejoría sintomática a las 24 hs medida según *score* de disnea estuvo presente en el 74.3% [n=1835] frente a 68% [n=1829], p<0.001; la mejoría de edemas periféricos a los 7

días se objetivó en el 73.8% [n=1600] contra el 70.5% [n=1595], $p=0.003$; en grupos tolvaptán y placebo respectivamente), y pérdida de peso a las 24 hs (-1.76 [n=1999] frente a -0.97 [n=1999]; $p<0.001$, en grupos tratamiento y control respectivamente). También se evaluó el aumento del sodio sérico a los 7 días en pacientes hiponatémicos (sodio plasmático basal menor a 134 mEq/l), que fue mayor en forma estadísticamente significativa en el grupo que recibió el fármaco en estudio (incrementos de 5.49 mEq/l [n=162] para el grupo tolvaptán, contra 1.85 mEq/l [n=161] en el placebo; $p<0.001$). La diferencia entre los grupos respecto al peso corporal y la natremia se mantuvo durante las 56 semanas de seguimiento.(véase figura 3) En la evaluación al final del seguimiento pudo observarse que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad por cualquier causa (cuando se analizó este punto por superioridad), muerte de causa cardiovascular, internación por ICD, o incidencia de ICD. Sólo se pudo concluir que el grupo tolvaptán fue no inferior al placebo respecto a mortalidad por todas las causas (mortalidad del 25.9% en el grupo que recibió tolvaptán frente a 26.3% en el grupo placebo, *HR* 0.98, IC 95% 0.87-1.11; $p<0.001$). Con los datos anteriormente detallados podemos concluir que este estudio reafirmó los hallazgos previos respecto a la utilidad del tolvaptán a corto plazo referido a variables sintomáticas (peso, edemas, cuestionario de calidad de vida) y la corrección de la hiponatremia, sin modificar objetivos duros como mortalidad o internación por ICD en el corto y largo plazo. Otro dato importante que se puede extraer de este trabajo, y concuerda con lo observado en el ACTIV, es el perfil de seguridad. En ambos estudios puede observarse que el tolvaptán es una droga segura, sin exceso de efectos adversos más allá de la sequedad de boca e incremento de la sed.

En base a la evidencia disponible respecto de este grupo de fármacos podemos concluir que son drogas seguras y eficaces para promover la diuresis en pacientes con ICD y signos de sobrecarga de volumen, aunque este efecto no se traduce en la reducción de objetivos clínicos como la mortalidad y las reinternaciones por lo que su utilización en la actualidad no está recomendada.⁹

d. Tratamiento no farmacológico de la sobrecarga de volumen

i. Ultrafiltración

Además de las medidas farmacológicas descritas previamente existen otras alternativas para combatir la sobrecarga de volumen en pacientes con ICD. La

ultrafiltración (UF) es una opción atractiva para el manejo de estos pacientes y consiste en una terapia no farmacológica emparentada con la hemodiálisis. Técnicamente esta terapia consiste en el pasaje de la sangre a través de una membrana microporosa por medio de un gradiente de presión, a través de la cual son filtrados agua, plasma y pequeñas moléculas de solutos (como iones) para ser eliminados y el pasaje de moléculas más grande se ve impedido por lo que son retenidas en la sangre. Esta técnica es muy efectiva para eliminar volumen, pero a diferencia de la hemodiálisis, carece de la capacidad de eliminar solutos selectivamente ya que los iones eliminados en el líquido ultrafiltrado lo hacen en la misma concentración que la plasmática.⁴¹ Como ventajas por sobre el resto de las opciones terapéuticas permite una remoción más efectiva, rápida y predecible de fluidos, sin alterar significativamente el equilibrio electrolítico. Además, desde el punto de vista fisiopatológico, tiene la ventaja de no estimular los sistemas neurohumorales implicados en el desarrollo de resistencia a los diuréticos, en la progresión del daño miocárdico y en la perpetuación del cuadro de descompensación hemodinámica. Esta hipótesis fisiopatológica impulsó distintas investigaciones que tuvieron resultados dispares y se analizarán a continuación.

El ensayo clínico controlado UNLOAD incluyó pacientes con ICD con sobrecarga de volumen, sin deterioro de la función renal (la media de creatinina era 1.5 +/- 0.5 mg/dl en ambos grupos, IC 95% 0.7 a 2.8 mg/dl y 0.5 a 2.7 mg/dl, en los grupos UF y control respectivamente, p=0.834), y los aleatorizó a UF o terapia endovenosa con diuréticos de asa, durante las primeras 48 hs desde la admisión hospitalaria. Incluyó a 200 pacientes y se observó mayor pérdida de volumen (4.6 +/- 2.6 l frente a 3.3 +/- 2.6 l) y de peso (5.0 +/- 3.1 kg frente a 3.1 +/- 3.5 kg; p=0.001) en favor de quienes se habían sometido a UF, con moderada correlación entre ambas variables (r=0.6 y 0.4, respectivamente; p=0.001). Llamativamente estas diferencias no se tradujeron en una mejoría sintomática las escalas de disnea, ni en los cuestionarios sobre calidad de vida.⁴² Tampoco hubo diferencias entre los grupos entre las concentraciones de sodio plasmático. En el seguimiento a 90 días hubo una diferencia estadísticamente significativa respecto a mayor cantidad de consultas (21% para el grupo UF, frente a 44% para el grupo control; p=0.009) y de pacientes rehospitalizados por ICD en el grupo aleatorizado al tratamiento diurético (18% de los sometidos a UF frente a 32% en el grupo de diuréticos; p=0.037), sin diferencias en la función renal o en complicaciones secundarias a las terapéuticas instauradas en ambos grupos. En este estudio hay tres puntos fuertemente cuestionables, por un lado el hecho que tanto el investigador que evaluaba los resultados así como el paciente conocían la

asignación a la que había sido aleatorizado, que dentro de los puntos finales analizados no se contempló la mortalidad y que la dosis de diuréticos recibida por el grupo tratamiento estándar fue inferior a la dosis máxima recomendada (la dosis promedio fue de 181 +/- 121 mg/d de furosemida o dosis equivalente de otro diurético del asa).

Un subestudio derivado del UNLOAD y llevado a cabo por la universidad de Maryland, evaluó el comportamiento de la función renal de los pacientes que, al momento de la randomización, presentaban un daño moderado en la misma (tasa de filtración glomerular de 48 a 33 ml/min, creatinina sérica de 1.7 a 0.8 mg/dl, y un flujo plasmático renal de 137 a 88 ml/min.).⁴³ En él se pudo apreciar que no hubo diferencias entre ambas ramas del estudio a las 48 hs de la aleatorización respecto a cambios en la tasa de filtración glomerular, en el flujo plasmático renal ni en la fracción de filtración, hecho coincidente con el estudio original. Un punto a destacar es la remoción de fluidos, que en el estudio original mostraba diferencias en favor de grupo aleatorizado a UF, y en este subanálisis se objetiva que entre los pacientes que presentan deterioro basal moderado de la función renal no hay diferencias significativas al respecto (el descenso de peso a las 48 hs fue de 1.9 +/- 2.7 kg en el grupo furosemida y de 2.2 +/- 2.6 kg en el grupo UF; p=0.85; y en cuanto al volumen de orina en el mismo período de tiempo fue 5786 +/- 2587 ml en la rama furosemida frente a 2286 +/- 915 ml en la otra rama, a la que hay que adicionarle el volumen removido a través de la terapia de remplazo renal, que fue de 3666 +/- 2402 ml, lo que arroja un volumen total de 5864 +/- 2414 ml, similar al del grupo control). Este subanálisis del UNLOAD es destacable porque fue el primero creado para evaluar la función renal en pacientes con deterioro basal de ésta y que no mostró ventajas en términos de seguridad o eficacia entre los que recibieron UF respecto de aquellos asignados a diuréticos del asa. Pese a la elevada frecuencia en que se presenta el deterioro de la función renal entre los pacientes con ICC avanzada, era escasa la evidencia y se carecía de ensayos clínicos controlados que evaluaran directamente la UF respecto del tratamiento estándar en los pacientes con ICC que presentasen esta comorbilidad. Por esta razón se llevó a cabo el ensayo clínico controlado CARRESS-HF que comparó la UF con la terapia diurética escalonada (ajustada según la respuesta diurética) en pacientes con ICC que presentaban síndrome cardiorrenal.⁴⁴ Este síndrome se definió en el estudio como el aumento de los niveles séricos de creatinina igual o mayor a 0.3 mg/dl respecto del nivel basal, evidenciado 6 semanas previas o dentro de los 7 días de la internación. Fue detenido prematuramente, cuando se habían aleatorizado 188 pacientes de los 200 que se habían planificado incluir, por falta de

ventajas y exceso de efectos adversos en la rama que fue sometida a UF respecto a la que recibió tratamiento diurético. En el punto final primario se objetivó a las 96 hs de la aleatorización un aumento estadísticamente significativo de los niveles plasmáticos de creatinina en la rama UF (se evidenció un descenso de los niveles de creatinina de 0.04 ± 0.53 mg/dl en el grupo tratado con diuréticos, frente a un incremento de la misma de 0.23 ± 0.70 mg/dl en el grupo UF; $p=0.003$), sin diferencias en cuanto al descenso de peso (5.5 ± 5.1 kg en el grupo tratado con diuréticos, frente a 5.7 ± 3.9 kg en el grupo tratado con UF; $p=0.58$). (véase figura 4) Cuando se compararon empeoramiento sintomático, mortalidad y rehospitalización tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron furosemida o se realizaron UF ([empeoramiento sintomático a los 7 días: 18% frente a 23% respectivamente; $p=0.45$], [mortalidad a los 60 días: 14% frente a 17% respectivamente; $p=0.55$], [rehospitalización por causa cardiovascular a los 60 días: 26% frente a 26% respectivamente; $p=0.97$] y [rehospitalización por cualquier causa a los 60 días: 40% frente a 51% respectivamente; $p=0.12$]). Dados los resultados controversiales del UNLOAD y del CARRESS-HF, se llevó a cabo el estudio AVOID con el objetivo de definir el impacto real de esta terapia en los pacientes con ICD.⁴⁵ Evaluó la cantidad de pacientes libres de eventos (rehospitalización, consulta a guardia o muerte) a los 90 días del alta de una internación por ICD, en la que los pacientes habían sido aleatorizados a ser tratados durante el episodio agudo con UF o diuréticos endovenosos, con el fin de compensar la sobrecarga de volumen. Los pacientes tenían características similares a las de los pacientes incluidos en el CARRESS-HF. La falta de poder a la que hacemos referencia es debida a que el *sponsor* lo finalizó prematura y unilateralmente por la baja velocidad de inclusión de pacientes al protocolo, cuando se había reclutado sólo al 27.5% ($n=224$) de los participantes planificados. Pese a esto, podemos observar que si bien no hubo diferencias significativas entre los grupos a los 90 días del alta en cuanto a la densidad de incidencia de rehospitalizaciones por ICD ($36/6.546$ en el grupo UF frente a $52/6.681$ en el grupo diurético; $p=0.182$) ni en las curvas de supervivencia, existe una tendencia en favor de la UF. Dentro de los puntos finales secundarios hubo una diferencia estadísticamente significativa en favor de la UF respecto a remoción de fluido neto (18.7 l frente a 14.0 l; $p=0.015$) y en la cantidad de fluido perdido (12.9 l frente a 8.9 l; $p=0.006$), hecho no correlacionado con la pérdida de peso a las 72 hs (10.7 ± 7.2 kg en el grupo UF, frente a 10.3 ± 9.2 kg en el otro; $p=0.343$), con el tiempo hasta el estado libre de congestión (5.3 ± 4.1 días en UF frente a 3.4 ± 3.2 días en el control; $p=0.076$), ni con

el porcentaje de pacientes libres de congestión al alta (36.4% en UF, frente a 41.4% en el control; $p=0.492$). (véase figura 5)

Estos estudios fueron incluidos en una revisión sistemática, que además incluía otros cuatro estudios (RAPID-CHF, Hanna et. al., ULTRADISCO y CUORE).⁴⁶ En el análisis de la revisión en cuanto a la eficacia determinada por descenso de peso y remoción de volumen la UF fue superior (descenso de peso: diferencia ponderada de medias 1.35, IC 95% 0.49-2.21; $p<0.01$, y remoción de fluidos: diferencia ponderada de medias 1.81, IC 95% 1.01-2.62; $p<0.01$), sin diferencias en los cambios de creatinina sérica (diferencia ponderada de medias 0.06, IC 95% -0.11-0.22; $p=0.48$). Al analizar los puntos finales, se pudo objetivar una diferencia estadísticamente significativa a favor de la UF en cuanto a la tasa de rehospitalización, pero sin diferencias entre los grupos respecto a la mortalidad (rehospitalización: *OR* 0.55, IC 95% 0.33-0.91; $p=0.02$; mortalidad: *OR* 1.03, IC 95% 0.68-1.57; $p=0.89$). No hay dudas respecto de los riesgos de la UF, que al ser reportados en forma muy dispar entre los distintos ensayos clínicos no pudieron incluirse en la revisión, lo que sumado a la discordancia entre disminución en rehospitalizaciones, sin concordancia con beneficio en la sobrevida, la aplicación de la UF en la práctica diaria como estrategia de primera línea en ICD es aún controversial. Al analizarlos por separado, se pone de manifiesto la diversidad existente en cuanto a la eficacia que reportan los distintos estudios, lo que se debe, según creemos, a los problemas de diseño de los mismos, al pequeño número de pacientes incluidos en la mayoría, a la falta de uniformidad de la técnica de UF, a la variabilidad de pacientes respecto a características basales que fueron incluidos en esos estudios, y al corto seguimiento en el tiempo en la mayoría.⁴⁷ Es por todo esto y porque la opción terapéutica enfrentada son los diuréticos de asa endovenosos, con escasa evidencia científica pero avalados ampliamente por la experiencia observada en la práctica médica que la indicación precisa de UF en pacientes con diuresis conservada sigue siendo un enigma. En una revisión sistemática que analiza pacientes con síndrome cardiorrenal que intercurrieron con ICD en la que se realizó la misma comparación (UF contra diuréticos endovenosos), las conclusiones fueron las mismas, la UF fue superior respecto a los diuréticos en cuanto a pérdida de peso y remoción de líquidos (pérdida de peso: media de diferencia 1.44 kg, IC 95% 0.29-2.59; $p=0.01$; remoción de fluidos: media de diferencia 1.28 l, IC 95% 0.43-2.12; $p=0.003$).⁴⁸ Respecto a la función renal, los diuréticos mostraron una tendencia no significativa en cuanto a mayor aumento de los niveles de creatinina (*OR* 1.29, IC 95% 0.9-1.85; $p=0.17$). Un detalle destacable de esta revisión es el análisis de efectos adversos que realiza, con

el sesgo de que sólo tres de los estudios incluidos los reportaron, y en estos no se evidenciaron diferencias claras entre las ramas de tratamiento. Las complicaciones relacionadas al catéter se presentaron entre el 2 al 5% e incluían infecciones, sangrado y discomfort. Cuando se analizaron variables duras, en los pacientes que fueron tratados con UF hubo una tendencia no estadísticamente significativa a menor tasa de rehospitalización (*risk ratio* 0.71, IC 95% 0.43-1.18; $p=0.18$), pero eso no se reflejó en la mortalidad, la cual no mostró diferencias entre los grupos (riesgo relativo [RR] 0.9, IC 95% 0.61-1.33; $p=0.6$). Esto podría deberse al corto seguimiento en el tiempo de los pacientes por un lado y por el otro fundamentalmente a que las causas de muerte no se deben sólo a descompensaciones hemodinámicas, sino que la causa arrítmica proporciona un número importante de las mismas.

ii. Solución salina hipertónica

Partiendo del concepto de infusión de solución salina hipertónica (SSH) endovenosa como primera línea de tratamiento en los casos de shock hemorrágico o traumático y considerando que su efecto beneficioso se debe al restablecimiento del flujo sanguíneo a los tejidos, se postuló esta estrategia como opción terapéutica en los casos de ICD refractaria al tratamiento diurético.⁴⁹⁻⁵⁰ El efecto de este tratamiento se debería a un estímulo miocárdico directo manteniendo un alto gasto cardíaco, un incremento del volumen intravascular y subsecuentemente vasodilatación arterial periférica, reducción del edema tisular, incremento de la perfusión renal y reducción del tono simpático.⁴⁹ Considerando que la refractariedad al tratamiento se debería al descenso del volumen intravascular efectivo con la consecuente hipoperfusión renal y descenso de la respuesta a diuréticos del asa, se lanzaron líneas de investigación en este sentido. Desde la década del 90, se realizaron múltiples estudios para evaluar el beneficio aportado por la infusión de SSH asociado a altas dosis de furosemida endovenosa en pacientes hospitalizados por ICD refractarios a terapia diurética y se contrastaron con el tratamiento convencional con furosemida en altas dosis. Un ensayo clínico publicado en *American Heart Journal* en Marzo de 2003 comparó la infusión intravenosa de SSH (150 ml de cloruro de sodio al 1.4%-4.6%) asociada a furosemida (500-1000 mg) dos veces al día en pacientes que mantenían dieta normosódica (120 mmol/d) contra pacientes que recibían furosemida intravenosa en altas dosis (500- 1000 mg), en bolo dos veces al día y mantenían dieta hiposódica (80 mmol/d).⁵¹ Ambas ramas del estudio recibieron reposición de potasio,

restricción de ingresos hídricos a 1000 ml/d, y mantuvieron el resto del tratamiento para ICC que incluía IECA, digitálicos y nitratos. A partir que el estudio RALES publicó sus resultados, se incluyó espironolactona en los pacientes que cumplían criterios para su indicación. En este estudio se objetivó que el grupo que recibió SSH mostró mejor respuesta diurética estadísticamente significativa representada por mayor volumen urinario (diuresis luego del tratamiento 2100 +/- 622 ml/d en el grupo con SSH frente a 1650 +/- 535 ml/min en el otro, $p < 0.05$), mejoría sintomática más marcada (la disnea retrogradó de CF IV de la NYHA a clase II en el grupo que recibió SSH, y de CF IV a III en el otro), menor mortalidad (24 pacientes en el grupo SSH frente a 47 pacientes en el otro, $p < 0.001$), menor estadía hospitalaria (8.57 +/- 2.3 días en el grupo SSH frente a 11.7 +/- 2.6 en el otro), menor número de readmisiones (25 en el SSH frente a 43 en el otro, $p < 0.05$), mayor sobrevida (55% en el SSH frente a 13% en el otro), aumento del valor de sodio plasmático luego del tratamiento (en el grupo que recibió SSH se objetivó 142.3 +/- 3.9 mEq/l luego del tratamiento para un previo de 135.8 +/- 7 mEq/l, $p < 0.001$; en el grupo que recibió furosemida en monoterapia la concentración de sodio luego de la intervención fue 130.2 +/- 4 mEq/l respecto a una previa de 134.8 +/- 8 mEq/l, $p < 0.007$) y menor deterioro en la función renal (creatinina sérica luego del tratamiento 1.4 +/- 0.05 en el grupo que recibió la SSH y 1.95 +/- 0.1 en el otro).

Estos resultados fueron coincidentes con otro estudio realizado por el mismo grupo italiano publicado en el año 2011, donde se volvieron a demostrar en forma estadísticamente significativa mejor respuesta diurética (2150 +/- 565 ml/d en el grupo que recibió SSH, frente a 1675 +/- 550 ml/d en el grupo placebo, $p < 0.0001$), cambio más beneficioso de los niveles de sodio respecto al ingreso (natremia en el grupo que recibió SSH 137.8 +/- 8 mEq/l al ingreso y 143.2 +/- 4 mEq/l luego del tratamiento, $p < 0.0001$; natremia en el grupo que no recibió SSH 138.8 +/- 7 mEq/l al ingreso frente a 135.3 +/- 3.9 luego del tratamiento, $p < 0.0001$), mejor clase funcional alcanzada (22.8% de los pacientes del grupo SSH alcanzó clase funcional I de la NYHA frente al 16.5% de los pacientes que no recibieron SSH, $p < 0.006$) y menor estadía hospitalaria (3.5 +/- 1 días de hospitalización entre los que recibieron SSH frente a 5.5 +/- 1 en el otro grupo, $p < 0.0001$), concomitantemente a menor deterioro de función renal en pacientes aleatorizados a recibir SSH (aclaramiento de creatinina de 55.4 +/- 3.3 ml/min en el grupo SSH frente a 48.7 +/- 2.1 ml/min en el otro, $p < 0.0001$), en este caso en pacientes con ICD en CF III.⁵²

3. Discusión

En la presente revisión narrativa de la evidencia disponible me propuse entender los obstáculos a los que se enfrentan los pacientes con ICC y sus médicos cuando se encuentran ante un episodio de descompensación aguda por sobrecarga de volumen. Los grandes desafíos a sortear por ellos frente al tratamiento médico de primera línea con diuréticos de asa son la aparición de IR aguda, resistencia a diuréticos e hiponatremia^{10-13,15-16}. Es en este punto donde se vuelve sumamente necesario evaluar tratamientos farmacológicos y no farmacológicos capaces de evitarlos o al menos mitigar sus efectos, al tiempo que se realiza un balance hidrosalino apropiado.

La IR aguda en contexto de un cuadro de ICD (SCR tipo 1) incrementa el riesgo de mortalidad e internación prolongada.^{11,18} Ante esta interurrencia las estrategias disponibles para superarla son múltiples, como se expuso en el desarrollo de la presente revisión. Por un lado se postula el ajuste de dosis de diuréticos de asa, como propone el estudio DOSE ya que existe un beneficio estadísticamente significativo respecto de la respuesta diurética en los pacientes que recibieron altas dosis pero que, al ser a expensas de un incremento en los niveles plasmáticos de creatinina a las 72 hs de instaurado el tratamiento, se infiere que no hay dosis estándar que pueda definirse, sino que la titulación de los diuréticos de asa debe ser individualizada por el médico tratante.²⁹ Otra de las estrategias propuestas fue la infusión de bajas dosis de dopamina endovenosa con el fin de incrementar el flujo sanguíneo renal y con esto la tasa de filtrado glomerular, hecho que no pudo ser corroborado por ensayos clínicos controlados.^{9,33} Siguiendo esta línea de investigación el estudio ROSE comparó la dopamina endovenosa a bajas dosis frente a placebo en pacientes con ICD que recibían furosemida y padecían disfunción renal concomitante; no sólo que no halló beneficios en el uso de dopamina, sino que pudo observarse que incluso a bajas dosis no existe la selectividad por receptores dopaminérgicos, ya que los pacientes que recibieron esta catecolamina presentaron mayores tasas de taquicardia y menores de hipotensión, que puede ser explicada únicamente por estímulo adrenérgico. Finalmente, cuando se analizó el impacto de la UF como mecanismo para compensar cuadros de sobrecarga de volumen se observó que si bien algunos estudios presentan ventajas respecto del volumen removido, esto no se traduce en variables duras como mortalidad, función renal, estabilidad clínica al alta o reinternaciones. Pequeñas diferencias respecto a estas variables en los diferentes

estudios mencionados en este texto pueden deberse a problemas de diseño más que a beneficios de esta estrategia terapéutica.^{44-45,48}

Del mismo modo se intentó identificar el mejor tratamiento en los pacientes con ICD asociada a resistencia a los diuréticos.²⁰ Basados en el estudio DOSE se puede afirmar que los diuréticos de asa durante cuadros de ICD deben indicarse por vía endovenosa indistintamente en bolos o infusión continua, a dosis iguales o mayores a las que el paciente recibía por vía oral, y que según la respuesta debe aumentarse o disminuirse la dosis, controlando la aparición de efectos adversos.²⁹ En este espectro de pacientes también se evaluó la posibilidad de asociar diuréticos de la familia tiazida al tratamiento convencional, siendo múltiples los estudios encontrados al respecto pero con gran debilidad metodológica que permita objetivar certeramente el efecto de adición a la furosemida de un segundo diurético frente a placebo.³⁰ Kissling K. et al. tras esta falta de evidencia que sustente el uso de diuréticos que actúen sobre el túbulo contorneado distal en pacientes con ICD con resistencia a diuréticos del asa llevaron a cabo una revisión que evaluó la respuesta a la adición de diuréticos del tipo tiazida en pacientes con ICD que eran tratados al menos durante 24 hs con furosemida en altas dosis.³² La información valiosa que aporta este estudio observacional es que la adición de un diurético de la familia tiazida incrementa el volumen eliminado por orina sin exceso clínicamente relevante en los efectos adversos sobre el riñón y el medio interno. Pese a ello, esta diferencia diurética no se tradujo en la pérdida de peso.

Cuando evaluamos al empleo de dopamina en dosis bajas, los supuestos beneficios respecto al menor deterioro de la función renal fueron desterrados como observamos en el estudio ROSE, así como también su teórico beneficio en términos descongestivos.³⁶ Frente a la adición de vaptanes al tratamiento médico convencional los estudios ACTIV y EVEREST objetivaron un aumento del volumen urinario y del descenso de peso pero sin beneficio en cuanto a variables duras como mortalidad, rehospitalización o reagudización de ICC.³⁹⁻⁴⁰ Un punto interesante de este estudio es la seguridad de este tratamiento, pues no hubo diferencias entre los grupos respecto a variables que contemplaran la función renal. En el seguimiento a 60 días en el ACTIV y a 56 semanas en el EVEREST tampoco se detectaron diferencias respecto a muerte, rehospitalización o reagudización de la IC. Al evaluar la UF en pacientes con función renal conservada y resistencia a diuréticos, el estudio UNLOAD encontró diferencias estadísticamente significativas respecto a la reducción de peso y volumen eliminado en el grupo que fue tratado con la terapia de reemplazo renal, aunque esto no se tradujo en una mejoría de los parámetros clínicos.⁴² A

los 90 días, los asignados a tratamiento diurético presentaron mayores consultas y rehospitalizaciones por ICD, pero hay que tener en cuenta que este estudio es cuestionable por no ser ciego, no analizar puntos duros como mortalidad y porque se comparó la UF frente a un tratamiento subóptimo, ya que la dosis diurética era inferior a la establecida como la máxima administrable en los cuadros de ICD. En cuanto a la infusión de SSH se puede concluir que representa una opción poco utilizada en la práctica cotidiana pero que en los estudios llevados a cabo por un grupo de investigadores italiano demostró un beneficio relevante frente al placebo, mostrando mayor respuesta diurética, menor estadía hospitalaria y mejoría sintomática, con el beneficio adicional de un menor deterioro de la función renal.⁵¹⁻⁵²

Por último, cuando evaluamos como limitante del tratamiento médico estándar a la hiponatremia hay que tener en cuenta que es éste un trastorno frecuente entre los pacientes con ICC y que el tratamiento convencional de las descompensaciones agudas predispone a mayor pérdida de sodio.¹³ Por esta razón, dentro de las opciones terapéuticas alternativas los vaptanes ganaron la escena durante un tiempo, al ser fármacos que inhiben la acción de la ADH, favoreciendo la eliminación de agua libre. En el estudio ACTIV no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de hiponatremia dentro de los pacientes que recibieron las diferentes dosis de tolvaptán y el placebo. En el estudio EVEREST, además del beneficio diurético anteriormente citado, en el subgrupo de pacientes con hiponatremia basal se pudo observar a los 7 días de seguimiento un aumento estadísticamente significativo de la natremia entre los tratados con tolvaptán y dicho beneficio se mantuvo en el seguimiento a 56 semanas, corroborando el beneficio teórico al que hacíamos referencia.³⁸⁻³⁹ Dentro de los estudios que analizaron la UF y su efecto sobre los niveles plasmáticos de sodio podemos ver que ninguno mostró cambios significativos al respecto comparado con el tratamiento estándar.^{42,44} En el CARRESS-HF puede verse mayor variabilidad de los niveles de sodio plasmático en el grupo sometido a UF, pero pese a esto no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a trastornos hidroelectrolíticos. Como es de esperar respecto a esta limitante al tratamiento médico convencional la adición de solución salina hipertónica en estos pacientes genera un incremento estadísticamente significativo de los niveles plasmáticos de sodio respecto a los niveles basales, y la rama placebo un descenso de la natremia durante el mismo período de tiempo.⁵¹⁻⁵²

4. Conclusión

Los consensos de las sociedades científicas más destacadas del mundo proponen como tratamiento de primera línea en la ICD con sobrecarga de volumen a los diuréticos de asa. Es frecuente que el éxito de este tratamiento se vea condicionado por la aparición de IR aguda, resistencia a los diuréticos de asa o hiponatremia. Frente a esta problemática hice una revisión de la evidencia sobre algunas de las opciones terapéuticas disponibles que desarrollé en la presente monografía. Puedo concluir entonces, que el tratamiento de estos pacientes es complejo, que no existen reglas rígidas que permitan confeccionar recomendaciones generales y que su manejo debiera ser individualizado, así como dirigido por el médico tratante.

Bibliografía

1. Thierer J. Insuficiencia cardíaca: evidencia, experiencia y opinión. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Inter-Médica, 2013.
2. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, et al. Precipitating Factors and Decision-Making Processes of Short-Term Worsening Heart Failure Despite "Optimal" Treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol.* 2001; 88: 382-387.
3. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M, Fonarow G, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013; 128: e240-e327.
4. Damman K, van Deursen V, Navis G, Voors A, van Veldhuisen D, Hillege H. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 582-8.
5. Cannon P. The kidney in heart failure. *N Engl J Med.* 1977; 296: 26-32.
6. Chrier R, Braham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 577-585.
7. Wright J, Mizutani S, Harding J. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies. *Heart Fail Rev.* 2008; 13: 367-375.
8. Braam B. Renal endothelial and macula densa NOS: integrated response to changes in extracellular fluid volume. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: R1551-R1561.
9. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-2200.
10. Damman K, Navis G, Voors A, Asselbergs F, Smilde T, Cleland J, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Cardiac Fail.* 2007; 13: 599-608.
11. Gottlieb S, Abraham W, Butler J, Forman D, Loh E, Massie B, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8: 136-141.
12. Trullàs J, Morales-Rull J, Formiga F. Tratamiento diurético en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc).* 2014; 142: 163-170.
13. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards A, Whalley G, Earle N. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Journal of Heart Failure.* 2012; 14: 1139-1146.
14. Adrogué H, Madias N. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1582-1589.
15. Corradi L, Pérez G, Costabel J, González N, Da Rosa W, Altamirano M, y col. Insuficiencia cardíaca descompensada en la Argentina. Registro CONAREC XVIII. *Rev Argent Cardiol.* 2014; 82: 519-528.
16. Adams K, Fonarow G, Emerman C, LeJemtel T, Costanzo M, Abraham W, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149: 209-216.
17. McAlister F, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong P. Renal insufficiency and heart failure prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004; 109: 1004-1009.
18. Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
19. Bongartz L, Jan Cramer M, Doevendans P, Joles J, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: „Guyton revisited“. *Eur Heart J.* 2004; 26: 11-17.
20. Canaud B, Bowry S, Tetta C, Gatti E. The Case for Treating Refractory Congestive Heart Failure with Ultrafiltration. *Blood Purif* 2014; 37: 51-60.
21. Neuberg G, Miller A, O'Connor C, Belkin R, Carson P, Cropp A, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002; 144: 31-38.

22. Brater C. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998; 339: 387-395.
23. Kelly R, Wilcox C, Mitch W, Meyer T, Souney P, Rayment C, et al. Response of the kidney to furosemide. II. Effect of captopril on sodium balance. *Kidney Int.* 1983; 24: 233-239.
24. Palm C, Reimann D, Gross P. The role of V2 vasopressin antagonists in hyponatremia. *Cardiovasc Res.* 2001; 51: 403-408.
25. Schrier R, Masoumi A, Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. *Blood Purif.* 2009; 27: 28-32.
26. Wai Hung Lee, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by convertingenzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1986; 73: 257-267.
27. Barisani J, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierer J, Christen A y col. Consenso de insuficiencia cardíaca aguda y avanzada. *Rev Argent Cardiol.* 2010; 78: 264-281.
28. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P, Braunwald E. *Braunwald tratado de cardiología.* Elsevier. Barcelona. 2013.
29. Felker M, Lee K, Bull D, Redfield M, Stevenson L, Goldsmith S, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805.
30. Channer K, McLean K, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J.* 1994; 71: 146-150.
31. Jentzer J, DeWald T, Hernandez A. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *JACC.* 2010; 56: 1527-1534.
32. Kissling K, Pickworth K. 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. *Pharmacotherapy.* 2014; 34: 882-887.
33. Semeraro C, Marchini F, Ferlenga P, Masotto C, Morazzoni G, Pradella L, et al. The role of dopaminergic agonists in congestive heart failure. *Clin Exp Hypertens.* 1997; 19: 201-215.
34. Giamouzis G, Butler J, Starling R, Karayannis G, Nastas J, Parisi C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the dopamine in acute decompensated heart failure (DAD-HF) trial. *J Cardiac Fail.* 2010; 16: 922-930.
35. Aziz E, Alviar C, Herzog E, Cordova J, Bastawrose J, Pamidimukala C, et al. Continuous infusion of furosemide combined with low-dose dopamine compared to intermittent boluses in acutely decompensated heart failure is less nephrotoxic and carries a lower readmission at thirty days. *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 227-235.
36. Chen H, Anstrom K, Givertz M, Stevenson L, Semigran M, Goldsmith S, et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *JAMA.* 2013; 310: 2533-2543.
37. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamashita T, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin v2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287: 860-867.
38. Ghali J, Tam W. The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. *J Card Fail.* 2010; 16: 419-431.
39. Gheorghide M, Gattis W, O'Connor C, Adams K, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. *JAMA.* 2004; 291: 1963-1971.
40. Konstam M, Gheorghide M, Burnett J, Grinfeld L, Maggioni A, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. *JAMA.* 2007; 297: 1319-1331.
41. Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U, Parenti E, Cremaschi E, Detrenis S, et al. Ultrafiltration in heart failure. *Am Heart J.* 2011; 161: 439-449.
42. Costanzo M, Guglin M, Saltzberg M, Jessup M, Bart B, Teerlink J, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 675-683.
43. Rogers H, Marshall J, Bock J, Dowling T, Feller E, Robinson S, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiac Fail.* 2008; 14: 1-5.

44. Bart B, Goldsmith S, Lee K, Givertz M, O'Connor C, Bull D, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2296-2304.
45. Costanzo M, Negoianu D, Jaski D, Bart B, Heywood J, Anand I, et al. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JCHF.* 2016; 4: 95-105.
46. Jain A, Agrawal N, Kazory A. Defining the role of ultrafiltration therapy in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016. ;21: 611-619.
47. Bart B, Boyle A, Bank A, Anand I, Olivari M, Kraemer M, et al. Ultrafiltration Versus Usual Care for Hospitalized Patients With Heart Failure The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2043-2046.
48. Hsin-Yu Chen, Kang-Ju Chou, Hua-Chang Fang, Chien-Liang Chen, Chih-Yang Hsu, Wei-Chieh Huang, et al. Effect of ultrafiltration versus intravenous furosemide for decompensated heart failure in cardiorenal syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron.* 2015; 129: 189-196.
49. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2000; 2; 305-313.
50. Kreimeier U, Brueckner U, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res.* 1990; 49: 493-502.
51. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J.* 2003; 145: 459-466.
52. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association Class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011; 342: 27-37.

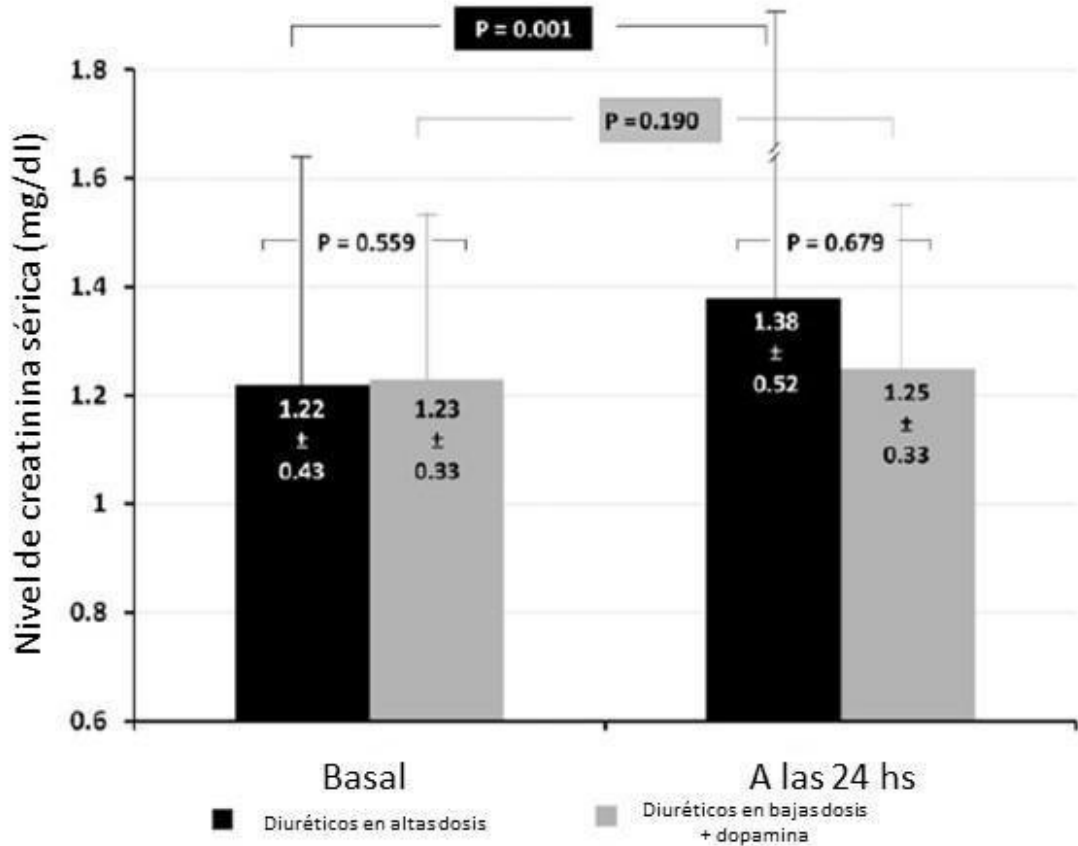
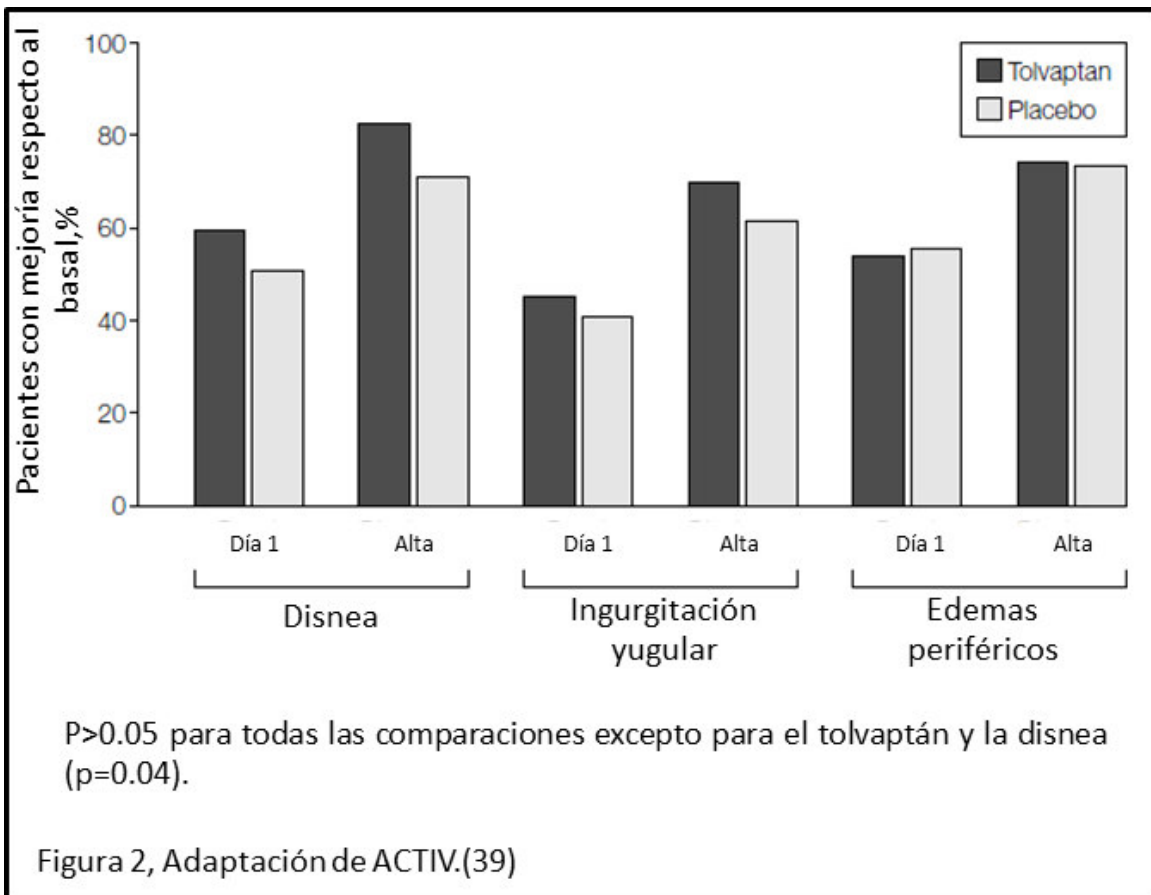


Figura 1, Adaptación de DAD-HF.(34)



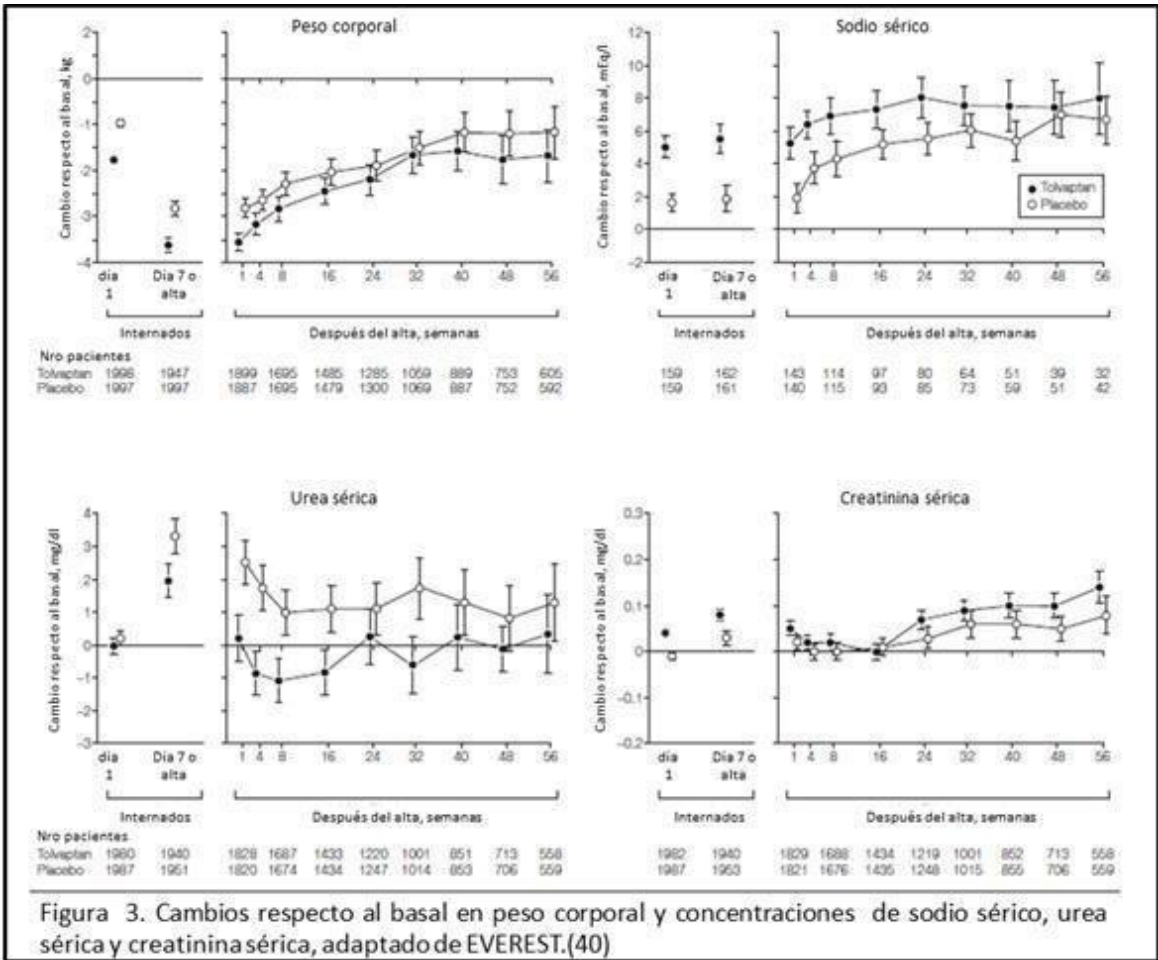
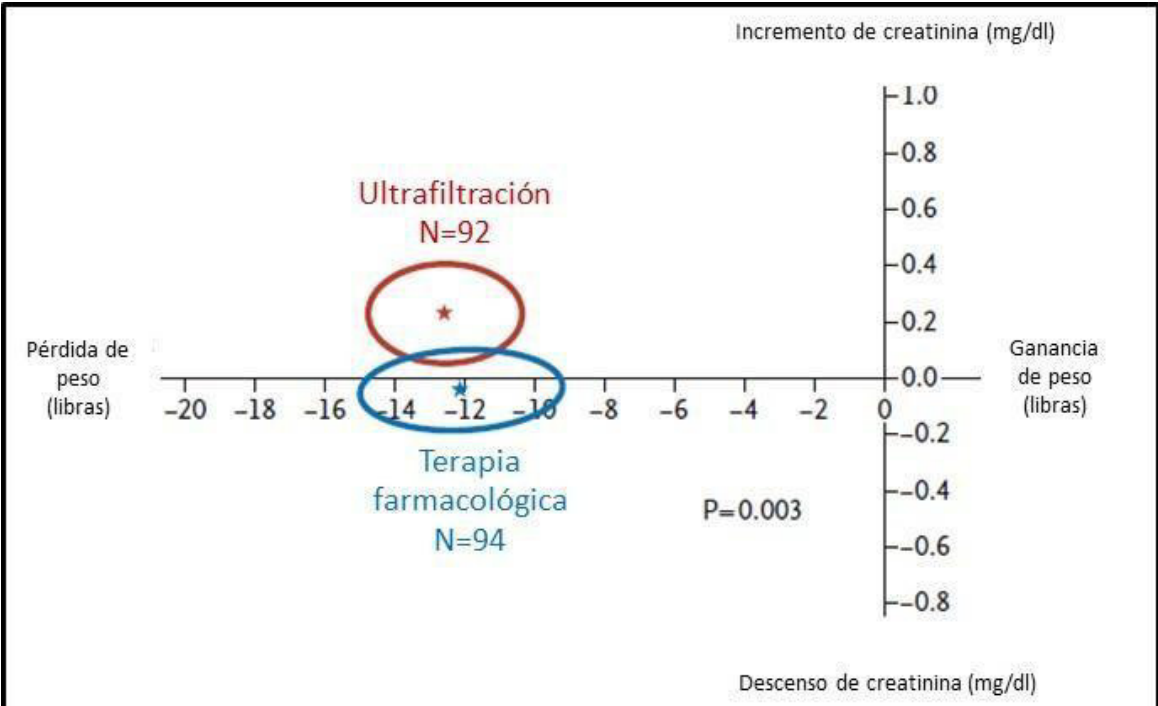


Figura 3. Cambios respecto al basal en peso corporal y concentraciones de sodio sérico, urea sérica y creatinina sérica, adaptado de EVEREST.(40)



Modificaciones en el peso y el nivel de creatinina a las 96 hs.

Figura 4. Adaptación de CARRESS-HF. (44)

