

# Novedades sobre el uso de los diuréticos: más allá de la furosemida en la congestión en la insuficiencia cardíaca

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia y comunitaria del Centro de Salud Jordi Nadal de Salt, Girona

## RESUMEN

La congestión en la insuficiencia cardíaca se define como signos y síntomas de acumulación de líquido extracelular e intracelular. La retención renal de sodio y agua provoca la activación neurohumoral induciendo un aumento del volumen plasmático. No obstante, la congestión no es sinónimo de sobrecarga de volumen.

En condiciones fisiológicas, la homeostasis del volumen extracelular se mantiene constante como resultado del estrecho control de diversos mecanismos contrarreguladores que determinan la tasa de reabsorción/excreción de sodio y agua en el túbulo renal.

Los diuréticos de asa son la columna vertebral de la terapia congestiva en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Tienen el efecto diurético más potente, promoviendo la excreción de sodio y cloruro. En el presente documento, so pretexto de la presentación de un caso clínico, se revisan los principios fisiopatológicos y los aspectos farmacológicos fundamentales para el uso óptimo de la terapia con diuréticos, tanto en pacientes con y sin diabetes mellitus.

Conocer la respuesta al régimen de diuréticos (la pérdida de peso, la eliminación de sodio en orina, etc.), posibles resistencias y recomendaciones prácticas en su manejo es primordial en nuestra labor asistencial diaria.

**Palabras clave:** insuficiencia cardíaca, congestión, diuréticos, enfermedad renal crónica.

**Keywords:** heart failure, congestion, diuretic therapy, chronic kidney disease.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Arturo tiene 81 años, y acude a la consulta agarrado del brazo de su mujer Pilar. Dice que le sirve de apoyo porque desde que ha salido del hospital se encuentra un poco mareado. Traen un informe de urgencias donde ha estado ingresado hace tres días en el área de observación durante 24 horas tras una descompensación aguda de su insuficiencia cardíaca (IC) de base debido al abandono del tratamiento diurético. Según nos cuenta, estaba cansado de “tanta medicación”, especialmente de la pastilla de “hacer pipí”, de la que tomaba 1 cada mañana, y que de dejar una había decidido que sería esta, que “era la que más le incordiaba”. Sus amigos del dominó se ríen de él porque tiene que levantarse cada “dos por tres” de la mesa del Hogar del Jubilado para ir al lavabo en las partidas.

Como antecedentes de interés, Arturo, que vive con Pilar y un hijo recién separado, presenta:

- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de once años de evolución, con el último control de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7,9 % hace cuatro meses, en tratamiento con metformina 850 mg/24 h e insulina glargina 100 UI 0-0-16. Visión disminuida por retinopatía diabética no proliferativa leve desde hace tres años.
- Hipertensión arterial (HTA) esencial desde hace 14 años, en tratamiento con enalapril 10 mg/12 h con controles tensionales adecuados.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve con prueba broncodilatadora negativa. Exfumador de 1 paq/año desde hace 20 años en tratamiento con bromuro de tiotropio 2 inhalaciones/12 h, sin descompensaciones recientes.
- IC por miocardiopatía dilatada no isquémica con fracción de eyección reducida (FEr) del 37 % hace un año, clase

funcional II de la New York Heart Association (NYHA), en tratamiento con nebivolol 2,5 mg/día (betabloqueante cardioselectivo por su EPOC) y furosemida 40 mg cada mañana (hasta hace unos días). Peso “seco” de 79 kg. Pilar nos reconoce que a Arturo le cuesta mucho ser estricto en su dieta pobre en sal.

- Dislipemia desde hace diez años, por la que toma simvastatina de 40 mg cada noche. Perfil lipídico hace cuatro meses: colesterol LDL 97 mg/dL, colesterol HDL 41 mg/dL, triglicéridos 139 mg/dL.
- Enfermedad renal crónica (ERC) de origen diabético, en estadio G3b A2, con el último filtrado glomerular de 42 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por CKD-EPI y albuminuria de 58 mg/g.
- Gonartrosis bilateral de rodilla, en tratamiento con tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg/12 h.
- Independiente para la mayoría de las actividades básicas de la vida diaria; no deterioro cognitivo (test Pfeiffer ambulatorio hace un año con solo un fallo).

Al alta le han retirado el nebivolol por la descompensación e incrementado la furosemida a 60 mg/d (40 mg-20 mg-0). En consulta comprobamos si todavía presenta signos de retención hidrosalina a través del peso, tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y exploración física. Parece que vuelve a estar en euvolemia, aunque el peso en nuestra báscula es de 80,5 kg y en la suya de casa nos asegura que es de 79 kg. Reiniciamos el nebivolol a dosis de 1,25 mg/d y recitamos en una semana para reajustar dosis del betabloqueante y comprobar su estado de salud. Sin embargo, cuatro días más tarde de esta visita, reaccu- de porque desde que reinició el tratamiento se le han hinchado nuevamente los pies y tobillos y vuelve a notar un incremento de la disnea progresiva, sin dolor torácico, ni fiebre ni clínica de infección respiratoria.

Al explorarlo, se evidencia: TA de 103/54 mmHg, FC 52 lpm. Peso de 82 kg (2 kg más respecto al peso del alta reciente). Auscultación cardíaca: rítmico, sin soplos audibles. No ingurgitación yugular. Edemas maleolares con fóvea. Auscultación respiratoria: murmullo vesicular conservado (MVC), con roncus aislados.

Prueba que realizamos *in situ*: electrocardiograma (ECG) que muestra bradicardia sinusal a 52 lpm, y PR de 0,26 segundos –bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado no conocido hasta el momento–.

¿A qué puede deberse esta nueva descompensación cardíaca? ¿Deberíamos haber pedido, además, una analítica de control electrolítico entonces? ¿A qué puede deberse el bloqueo AV de primer grado? ¿Hubiéramos podido adelantarnos de alguna

manera al empeoramiento clínico actual? ¿Podemos hacer algo para mejorar el tratamiento diurético? ¿Podíamos haber mejorado el tratamiento en la primera visita después del alta?

Vamos a centrarnos en intentar responder a estas dos últimas preguntas haciendo una breve revisión de la evidencia más actualizada.

### PARA EMPEZAR A RECORDAR...

Los diuréticos se usan comúnmente en pacientes con lesión renal aguda y sobrecarga de líquidos, siendo los diuréticos de asa la columna vertebral de la terapia en más del 90 % de los casos. La evidencia actual muestra que otros diuréticos con mecanismos de acción distintos podrían utilizarse con buenos resultados en pacientes con perfiles seleccionados. Intentaremos arrojar algo de luz sobre el uso potencial de los diuréticos en función del perfil del paciente y dar recomendaciones para mejorar el rendimiento del tratamiento con diuréticos de asa.

Para lograr la euvolemia en una descompensación, el grado de sobrecarga de volumen y la respuesta diurética determinará el éxito de la terapia. El sodio plasmático tiene la capacidad de arrastrar el agua, por lo que la diuresis se produce como consecuencia de la natriuresis. Una vez que la euvolemia se ha logrado, se debe continuar la terapia con diuréticos de asa a la dosis más baja posible para mantenerla.

### DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN DE LA CONGESTIÓN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA<sup>1-5</sup>: UNAS PINCELADAS DE FISIOLOGÍA

La congestión en la IC se define por los signos y síntomas de acumulación de líquido en el compartimento **intravascular** y **extravascular** como resultado del aumento de las presiones de llenado. Un aumento de la activación neurohumoral induce un aumento del volumen plasmático.

Para lograr el equilibrio entre compartimentos se requiere, entre otros mecanismos, de la bomba de sodio/potasio de adenosina trifosfatasa (**Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa**), que mantiene una concentración de potasio intracelular alta y una concentración de sodio intracelular baja; lo contrario se encuentra en el espacio extracelular.

En caso de congestión con sobrecarga de volumen, la retención crónica de sodio (Na<sup>+</sup>) y agua por el riñón expande aún más el volumen intravascular, lo que resulta en la acumulación excesiva de líquido en el espacio extravascular. Aparte de la

ultrafiltración, la única vía para eliminar el  $\text{Na}^+$  y el agua es a través de aumento de la natriuresis y diuresis renal. Los diuréticos aumentan la salida renal de  $\text{Na}^+$  y agua.

### Métodos para evaluar la congestión intravascular

La distensión venosa yugular, la ortopnea y la bendopnea son variables clínicas asociadas al incremento en la presión venosa central y que proporcionan un aceptable rendimiento diagnóstico. Asimismo, la presencia de niveles elevados de los **péptidos natriuréticos** en un contexto clínico apropiado sugiere aumento en las presiones de llenado izquierdas.

### Métodos para evaluar la congestión intersticial

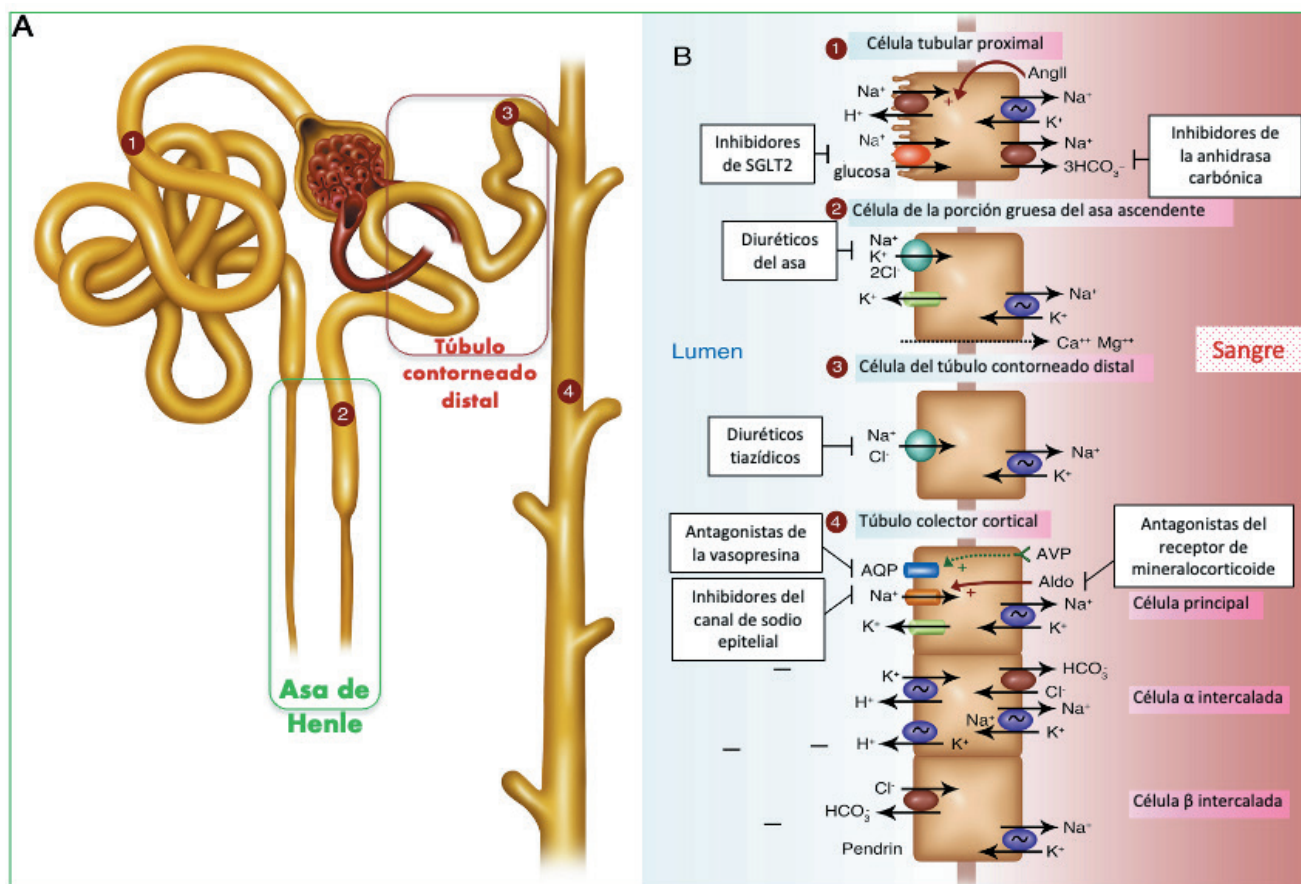
La mayoría de los síntomas y signos empleados para evaluar la congestión intersticial tienen una especificidad moderada y

poca sensibilidad para identificar la congestión tisular. Por ello, es fundamental integrar la información clínica con biomarcadores y técnicas de imagen. Son el **antígeno carbohidrato 125 (CA125)** –glicoproteína sintetizada por las células del epitelio celómico en sitios como la pleura, pericardio y peritoneo– y la **ecografía pulmonar**, el número de líneas B es indicativo del grado de congestión intersticial pulmonar. En pacientes con disnea, la presencia de tres o más líneas B en, al menos, dos zonas por hemitórax (de 6-8 zonas evaluadas en total) identifica a pacientes con IC aguda con mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía de tórax<sup>4</sup>.

### TRATAMIENTO DE LA CONGESTIÓN<sup>2-4</sup>

En condiciones fisiológicas, la homeostasis del volumen extracelular se mantiene constante como resultado del estrecho

Figura 1. Fisiopatología de los diuréticos.



Leyenda:  $\text{Na}^+$ : sodio;  $\text{K}^+$ : potasio;  $\text{H}^+$ : protón;  $\text{HCO}_3^-$ : bicarbonato;  $\text{Cl}^-$ : cloro;  $\text{Ca}^{++}$ : calcio;  $\text{Mg}^{++}$ : magnesio; AQP: acuaporina; AVP: arginina vasopresina; Ang II: angiotensina II; Aldo: aldosterona; pendrin: proteína de intercambio aniónico.

Fuente: Traducido de Danziger et al.<sup>4</sup>

control de diversos mecanismos contrarreguladores que determinan la tasa de reabsorción/excreción de  $\text{Na}^+$  y agua en el túbulo renal.

En un filtrado glomerular (FG) normal ( $125 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), más del 99 % del  $\text{Na}^+$  filtrado se reabsorbe y solo una pequeña cantidad se elimina finalmente en la orina. Así pues, mínimos cambios en la relación entre el  $\text{Na}^+$  filtrado y la fracción que se reabsorbe en el túbulo renal pueden ejercer una profunda influencia acumulativa en el balance neto de  $\text{Na}^+$ .

Para evaluar la respuesta a un régimen diurético es necesario saber que el foco en el control de cambios en el peso puede ser controvertido. Numerosos estudios señalan una pobre correlación entre la **pérdida de peso** y la salida de fluido. En muchos de los pacientes hospitalizados por IC aguda existe un incremento discreto de peso en el mes anterior al ingreso. Además, la IC a menudo se asocia con caquexia que dificulta la interpretación de los cambios de peso. Sucede también que la pérdida de peso durante la hospitalización no está necesariamente asociada con una mejora en la morbimortalidad después del alta; sin embargo, el aumento de peso se ha asociado con malos resultados.

En pacientes con IC aguda es frecuente observar un empeoramiento de la función renal durante el tratamiento descongestivo, aunque este deterioro no presenta peor pronóstico si ocurre en el contexto de una buena respuesta diurética.

La **resistencia a los diuréticos** se define como una alteración de la sensibilidad a los diuréticos que resulta en una reducción de la natriuresis y de la diuresis, limitando la posibilidad de alcanzar la euvolemia a pesar de pautar dosis crecientes o tratamiento diurético máximo tolerado. Este proceso conduce a una congestión refractaria y se asocia con una mayor duración de la estancia y otras complicaciones intermedias.

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) constituyen una terapia recomendada para personas con enfermedad cardiorenal. Están asociados con un mayor riesgo de hiperpotasemia (punto de corte de  $\text{K}^+$  superior a  $5,5 \text{ mEq/l}$ ), un trastorno común y potencialmente mortal para esta población. La hiperpotasemia debe reconocerse como un efecto secundario predecible, tratable y manejable de la terapia óptima con IC y ERC. Los nuevos quelantes de  $\text{K}^+$  deben ser el agente preferido para controlar la hiperpotasemia y deben utilizarse para habilitar y mantener una terapia optimizada de ISRAA<sup>6</sup>.

El estudio *Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease* (STOP ACEi) demostró que la interrupción

de la terapia con ISRAA en los pacientes con enfermedad renal en estadio G4 (FG menor a  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), respecto a aquellos a quienes no se les discontinuó, no se asoció con una diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la tasa de disminución FG a largo plazo<sup>7</sup>.

### Diuréticos en el túbulo proximal<sup>1-5</sup>

La función principal del túbulo proximal es la reabsorción casi isosmótica de aproximadamente el 70 % del FG. Esto incluye la reabsorción del 65-75 % del  $\text{Na}^+$  filtrado. Los cotransportadores  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  y  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$  (Figura 1), involucrados en la reabsorción de  $\text{Na}^+$ , se activan en la IC descompensada. Se produce un aumento en la reabsorción proximal de  $\text{Na}^+$ , la activación del eje RAA y contribuye a la resistencia del uso diuréticos que actúan más distalmente en la nefrona.

### Acetazolamida

La acetazolamida actúa **inhibiendo la anhidrasa carbónica** y, por tanto, bloquea la reabsorción de bicarbonato y  $\text{Na}^+$  en el túbulo proximal. Si bien la capacidad diurética y natriurética de la acetazolamida por sí sola es pobre, podría ejercer un papel como “potenciador” de la eficacia diurética si se utiliza en combinación con diuréticos que actúan más distalmente en el túbulo renal al aumentar el flujo tubular de  $\text{Na}^+$ . Puede producir acidosis metabólica y, por ello, se recomienda una evaluación periódica de la función renal, los electrolitos séricos y el pH sanguíneo.

En este sentido, en el ensayo clínico *Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload* (ADVOR), se aleatorizaron a pacientes con IC aguda descompensada en dos grupos: los que recibieron acetazolamida intravenosa ( $500 \text{ mg}$  una vez al día) y aquellos que fueron asignados a placebo agregado a los diuréticos de asa intravenosos estandarizados. Se demostró una mejora significativa de la descongestión (HR: 1,46 [IC del 95 % de 1,17 a 1,82;  $p < 0,001$ ]), con un aumento no significativo de muerte por cualquier causa o de rehospitalización por IC durante los tres meses de seguimiento a favor de acetazolamida (HR: 1,07 [IC del 95 % de 0,78 a 1,48]). El tratamiento con acetazolamida se asoció, en definitiva, con una mayor diuresis acumulada y natriuresis, hallazgos consistentes con una mejor eficacia diurética. La incidencia de empeoramiento de la función renal, hipopotasemia, hipotensión y eventos adversos fue similar en los dos grupos<sup>8</sup>.



### Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)

El cotransportador SGLT-2 se localiza en el **segmento S1 del túbulo contorneado proximal** (Figura 1) y reabsorbe aproximadamente el 90 % de la glucosa filtrada. La reabsorción tubular de la glucosa se acopla a la reabsorción de Na<sup>+</sup> (una molécula de Na<sup>+</sup> por cada molécula de glucosa) al encontrarse adyacente al **intercambiador renal isoforma 3 de sodio-hidrógeno** (en inglés, *sodium/proton exchanger isoform 3* o NHE3), que es en gran parte el responsable de la reabsorción de Na<sup>+</sup> en el túbulo proximal.

Aunque el efecto natriurético de los iSGLT-2 parece ser débil en monoterapia, se ha evidenciado un efecto sinérgico cuando se combina con diuréticos de asa al aumentar el flujo de Na<sup>+</sup> al asa gruesa de Henle. También producen un incremento significativo en la excreción de agua libre de electrolitos por un efecto osmótico. Favorece la descongestión del intersticio sin asociar cambios relevantes en el volumen intravascular.

El ensayo *EMPagliflozin inpatients hospitalized with acute heart failure who have been Stabilized* (EMPULSE) en pacientes hospitalizados por IC aguda demostró que, en los tratados con empagliflozina se produjo una reducción significativamente mayor en la descongestión temprana, una mejor calidad de vida y supervivencia, además de la disminución sostenida en el tiempo de nuevos eventos de IC durante los siguientes 90 días desde la inclusión<sup>9</sup>.

En los últimos meses, pues, tres ensayos clínicos, ADVOR<sup>8</sup>, EMPULSE<sup>9</sup> y un análisis adicional del DELIVER, han logrado demostrar una mejoría de los resultados clínicos en cuanto al manejo de la descompensación aguda de los pacientes con IC, pero a pesar de las nuevas evidencias, todavía se han implementado de manera escasa estas terapias sugeridas en el abordaje de la IC aguda<sup>10</sup>.

#### Mensaje clave:

- Una caída de la tasa del FG inferior al 30 % respecto al basal tras el inicio del iSGLT-2 no precisa de control especial. Si es superior al 30 %, se debe descartar la existencia de depleción de volumen por altas dosis de diuréticos o bien estenosis bilateral ateromatosa de ambas arterias renales.

#### Diuréticos de asa<sup>1-5</sup>

Solo un tercio del volumen filtrado por el glomérulo llega al asa de Henle. La porción descendente del asa de Henle es extremadamente permeable al agua y menos permeable a los

iones, aumentando la tonicidad del líquido tubular. En las células de la rama ascendente gruesa del asa de Henle se ubica el **cotransportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> (NKCC2), una proteína transmembrana** capaz de cotransportar un ion de Na<sup>+</sup>, uno de potasio y dos de cloro desde fuera del flujo tubular hacia dentro de la célula (reabsorbe hasta un 25 % del Na<sup>+</sup> y cloro filtrado). Al diluir el líquido luminal, esta zona ascendente del asa de Henle se vuelve impermeable al agua y genera el gradiente osmótico (Figura 1). Esta disminución de osmolaridad del líquido que sale del asa de Henle facilita la reabsorción de agua en el túbulo contorneado distal, bajo la influencia de la hormona antidiurética o vasopresina. El resultado final es una micción más concentrada y de menor volumen.

Volviendo al cotransportador NKCC2, este requiere concentraciones adecuadas de cloro para la correcta reabsorción de sodio y potasio. Cuando la mácula densa –una especialización celular alargada formada por algunas células de la porción gruesa del asa ascendente de Henle y del túbulo contorneado distal de la nefrona–, rica en NKCC2, percibe concentraciones de sodio altas, actúa inhibiendo la secreción de renina. Por el contrario, cuando la concentración de sodio se encuentra disminuida, los cotransportadores NKCC2 de la mácula densa activan el SRAA y la consecuente antinatriuresis (aumento en la retención de sodio) y aumento de la presión arterial.

El NKCC2 es bloqueado por la furosemida y otros diuréticos de asa, causando una orina más voluminosa y diluida al aumentar la cantidad de sodio excretado, el cual arrastra el agua consigo. Sin embargo, el uso crónico de diuréticos de asa induce la reabsorción compensatoria de sodio en el túbulo contorneado distal a través de hipertrofia de las células tubulares, lo que reduce la natriuresis.

Por tanto, el objetivo de la terapia con este tipo de diuréticos es eliminar el exceso de sodio (y el agua que lo acompaña); así, la medición del contenido de sodio en la orina es un indicador de la respuesta diurética intravenosa. En la congestión con sobrecarga de volumen, un sodio en orina **menor a 50-70 mEq/L después de 2 h** de su administración y/o una diuresis **inferior a 100-150 mL durante las primeras 6 h**, generalmente identifica a un paciente con una respuesta diurética insuficiente. Una concentración elevada de Na<sup>+</sup> en orina se asocia con un mayor volumen urinario, mayor pérdida de peso, una estancia hospitalaria más corta y menor mortalidad<sup>11</sup>. Sin embargo, durante los días consecutivos al inicio del tratamiento, la natriuresis disminuye a pesar del aumento persistente de la diuresis; esto es, se produce orina cada vez más hipotónica.

### Características del grupo de diuréticos del asa:

1. Están fuertemente ligados a las proteínas (más del 90 %).
2. Presentan una absorción gastrointestinal variable (inicio de acción a los 30-60 min) y con una biodisponibilidad que oscila entre el 10 y el 100 % (en promedio 50 %). La torasemida es más estable (superior al 80 %) → bioequivalencia de dosis: 40 mg de furosemida equivale a 20 mg de torasemida.
3. La natriuresis inicial generalmente disminuye progresivamente en las 3 a 6 horas siguientes a su administración.
4. Los diuréticos de asa intravenosos requieren una dosis mínima de fármaco antes de exceder la tasa de referencia (umbral) de excreción de Na<sup>+</sup> o eficiencia natriurética.
5. No disponemos de estudios comparativos entre los fármacos para determinar sus efectos.

### Mensajes clave:

- Tienen el efecto diurético más potente, promoviendo la excreción de Na<sup>+</sup> y Cl (y potasio, aunque en menor medida que las tiazidas).
- La respuesta renal a la depleción de volumen resultante puede activar el SRAA y conducir a un aumento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, lo que limitará el suministro distal y pérdidas adicionales.
- Los representantes de este grupo son: furosemida, bumetanida y torasemida.

El estudio *Torse mide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure* (TRANSFORM-HF) demostró que la torasemida no reduce la mortalidad por cualquier causa frente a furosemida en pacientes dados de alta después de la hospitalización por IC<sup>12</sup>.

El ensayo *Diuretic Optimization Strategies in Acute Heart Failure* (DOSE-AHF) demostró que una estrategia de bolo inicial intensivo de diurético de asa (2,5 veces la dosis habitual en casa, con menos de 80 mg/día de equivalentes de furosemida) en comparación con dosis bajas resultó en un efecto favorable sobre el alivio de la disnea, cambio de peso y pérdida neta de líquidos<sup>13</sup>.

### Diuréticos del túbulo distal<sup>1-5</sup>

Este tipo de moléculas que, como su propio nombre indica, actúan sobre receptores situados en el túbulo distal renal, se comportan como compuestos diuréticos y se clasifican en dos grandes grupos según su mecanismo de acción: los diuréticos tiazídicos (más comúnmente llamados tiazidas) y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

### Tiazidas

Actúan en el túbulo contorneado distal **inhibiendo el cotransportador sodio-cloro** (Na-Cl) (Figura 1). El uso aislado de tiazidas es poco eficaz para generar natriuresis en el paciente con IC; sin embargo, su adición al tratamiento con diuréticos de asa genera un importante aumento de la excreción fraccional de agua y sodio (reabsorción del 5 % de Na<sup>+</sup>). Las alteraciones hidroelectrolíticas y renales son relativamente frecuentes y pueden ser importantes (alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia e insuficiencia renal), por lo que deben usarse bajo un estricto control y seguimiento clínico.

### Mensajes clave:

- Tratamiento de primera elección en el paciente con congestión refractaria a dosis alta de diurético de asa.
- Las guías europeas de HTA desaconsejan su uso con FG inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, al considerarse ineficaces. El estudio *Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease* (CLICK), junto con otros ensayos de evidencia más reciente, muestra la eficacia de la clortalidona como antihipertensivo en ERC estadio G4 (FG entre 15-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tanto por su capacidad de mejorar el control de la HTA, como por su efecto antiproteínúrico<sup>14</sup>.
- La clortalidona es el principio activo con una vida media más larga dentro de los del grupo (45-60 horas frente a 6-15 horas de la hidroclorotiazida, HCTZ) y muestra mayor potencia a igualdad de dosis.

Una revisión sistemática que analiza la potencia antihipertensiva y sus efectos metabólicos demuestra que, al igual que la clortalidona, la indapamida es más potente que la HCTZ en las dosis comúnmente recetadas sin evidencia de mayores efectos metabólicos adversos<sup>15</sup>.

El estudio *Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure* (CLOROTIC) demostró que la adición de HCTZ a la furosemida intravenosa mejora la respuesta diurética y la pérdida de peso frente a placebo<sup>16</sup>. También presentaron con mayor frecuencia deterioro de la función renal, si bien la hipopotasemia fue similar entre grupos. No hubo diferencias ni en la mortalidad ni en las rehospitalizaciones.

### Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM)<sup>17</sup>

La IC conlleva un estado de hiperaldosteronismo que además se exagera durante el tratamiento depleitivo. Al unirse específicamente a los receptores de mineralocorticoides expresados en

el túbulo contorneado distal y del túbulo colector (Figura 1), la aldosterona promueve la reabsorción de sodio induciendo la expresión de canales de sodio y potasio en la nefrona distal.

### Mensajes clave:

- Se recomienda el uso de ARM en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) dada la reducción de mortalidad y hospitalización por IC (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
- Los ARM reducen la albuminuria, la progresión de ERC y la activación de vías fibróticas e inflamatorias en el paciente con DM2.
- Los ARM no esteroideos conllevan un menor riesgo de hipopotasemia que los ARM esteroideos.
- La espironolactona es capaz de inducir natriuresis, mejorar los signos de congestión y reducir las necesidades de diuréticos de asa en pacientes con IC y congestión refractaria. La eplerenona es menos potente.

La finerenona, un ARM no esteroideo selectivo, ha demostrado efectos beneficiosos sobre los resultados cardiovasculares en pacientes con ERC y DM2, tal como se recoge en el estudio *Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes* (FIGARO-DKD)<sup>18</sup>, y en el *Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease* (FIDELIO-DKD)<sup>19</sup>.

### Diuréticos con efecto sobre el túbulo colector<sup>1-5</sup>

A través de los túbulos colectores circula el filtrado glomerular que se concentra de forma progresiva hasta constituir la orina. Existen varios tipos de moléculas que ejercen función de diuréticos según el tipo de receptor que inhiban a lo largo de los túbulos colectores: los antagonistas de la vasopresina y los antagonistas selectivos del receptor de la endotelina.

#### Antagonistas de la vasopresina

Los antagonistas no peptídicos de la vasopresina (AVP), llamados también vaptanes, se desarrollaron en los años noventa con el fin de antagonizar tanto su efecto presor como antiurético.

Se distinguen tres subtipos de receptores de la AVP: V1a, V1b y V2. Los primeros se hallan ampliamente distribuidos en vasos y miocardio principalmente. A nivel renal, a través de la estimulación de los receptores V2, se promueve la expresión de canales de acuaporina-2, generando reabsorción de agua libre y, por tanto, contribuyendo a la sobrecarga hídrica y a la hiponatremia dilucional. Los vaptanes actúan de forma competitiva a

nivel de receptor de la AVP. Los más importantes son **mozavaptan**, **lixivaptan**, **satavaptan** y **tolvaptan**, que son antagonistas selectivos V2 y se administran por vía oral.

El **tolvaptán** induce la excreción de agua libre. A corto plazo puede generar un eficacia diurética comparable a las tiazidas administrado de forma concomitante a diuréticos de asa. La dosis recomendada es de 30 mg/24 h.

#### Antagonistas selectivos del receptor de la endotelina

El aumento de la expresión de endotelina-1 se ha implicado en la pérdida progresiva de la función renal en pacientes con nefropatía diabética. Este incremento de la endotelina-1 renal es estimulado por múltiples factores asociados con la enfermedad renal diabética (como la acidemia, la angiotensina-II, la dislipidemia, la hipoxia, etc.). A su vez, la endotelina-1 ejerce múltiples efectos fisiopatológicos que incluyen, entre otros, la lesión de la vasculatura, de los podocitos y del mesangio, además de promover la infiltración de células inflamatorias. En estudios experimentales, los antagonistas de los receptores de endotelina mejoraron la morfología y la función renal y redujeron la albuminuria a través de múltiples mecanismos. Recientemente, el **atrasentan** ha demostrado reducir el riesgo de progresión de la ERC en personas con DM2 en el *Study Of Diabetic Nephropathy With Atrasentan* (SONAR) aunque sus beneficios fueron contrarrestados por un incremento en la incidencia de IC<sup>20</sup>.

### DESARROLLO Y RESOLUCIÓN DE CASO

Todo apunta a que el betabloqueante (Bbloq) ha sido reintroducido precozmente, aunque haya sido a dosis bajas y esto ha podido provocar el debut del bloqueo AV de primer grado. En Urgencias se le retiró el nebivolol al haber sufrido una descompensación, y se ha de esperar a lograr una situación de euvolemia para introducirlo nuevamente. Probablemente Arturo todavía mantenía una congestión residual, sospechada en parte en la consulta (pesaba 80 kg, a pesar de que en casa el peso era el suyo habitual). A nivel ambulatorio, la evidencia señala que se debe procurar reiniciar el Bbloq en situación de estabilidad y euvolemia (ausencia de retención hidrosalina y de cambios en el tratamiento diurético en las dos últimas semanas). A nivel hospitalario se pueden introducir durante el ingreso en fases más tempranas de la resolución de la IC siempre y cuando se pueda tener monitorizado al paciente durante 24h tras la introducción del fármaco.

La evidencia actual señala que el pilar del tratamiento actual de la IC crónica con FEr se debe basar en los **cuatro fantásticos**

para reducir la mortalidad: Bbloq + inhibidor de la enzima angiotensina convertasa (IECA)/inhibidor del receptor de angiotensina-nepirilina (INRA)+ ARM + iSGLT-2. Si se evidencia una descompensación con retención de fluidos, como es el caso de Arturo, entonces cabe implementar la dosis de diurético que lleva pautado y si, a pesar de ello sigue sintomático, añadir un segundo diurético sinérgico ante la sospecha de resistencia al diurético de asa.

En el caso que nos atañe, decidimos retirar nuevamente el neбиволol y subimos la furosemida de 40 mg-20 mg-0 a 40 mg-40 mg-0, y para evitar un posible reingreso hospitalario por empeoramiento de la IC, añadimos espironolactona 25 mg 1-0-0 y empagliflozina a dosis de 10 mg/día. Creímos conveniente iniciar el ARM a dosis bajas y considerar el aumento de dosis en unas cuatro semanas. La asociación de la espironolactona a las dosis usadas en cardiología (25-50 mg/d) no tiene un efecto diurético tan marcado, aunque puede ayudar a mejorar la diuresis y a contrarrestar la posible hipopotasemia provocada por los diuréticos de asa.

Le explicamos a Arturo muy pacientemente la importancia de mantener la actual terapia farmacológica y la necesidad de un control más estrecho juntamente con enfermería en los siguientes días. Repasamos con él y Pilar las medidas no farmacológicas. Solicitamos entonces –aunque la debimos haber pedido inicialmente– una analítica focalizada en el estado de su salud renal, además del ionograma y de la fracción amino-terminal del péptido natriurético cerebral (del inglés, *brain natriuretic peptide*; NT-proBNP) para monitorizar el estado clínico; sin olvidar comprobar, asimismo, el valor de la natriuresis.

Le citamos para control evolutivo en tres días, a la espera de resultado analítico y con las pautas marcadas de control de peso, TA y FC en casa. Cuando vuelve al consultorio, se encuentra con menor disnea al esfuerzo y, si bien los edemas maleolares habían disminuido, el peso en consulta marcaba todavía 80 kg (se debía esperar una pérdida de > 2 kg en esos tres días). Negó transgresiones dietéticas. Tampoco había hecho uso de ningún antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En cuanto a la analítica, se registró un NT-proBNP de 2.190 ng/L y se observó un leve empeoramiento en el FG que descendió a 38 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (como era previsible por el uso de diuréticos y el iSGLT-2), sin hiperpotasemia ni hiponatremia, probablemente por efecto concomitante de furosemida y espironolactona y a pesar del IECA. Sin embargo, la natriuresis fue de 32 mmol/l (y no de ≥50 mmol/l como cabría esperar) con una diuresis total de 24 h de 2055 cc (y no ≥ 3000 cc que era lo esperado). Ante estos hallazgos, se sospechó de **resistencia al tratamiento diurético** al no producirse más pérdida ponderal.

Según las guías actuales, se podría plantear doblar dosis de diurético del asa si el tratamiento fuera endovenoso y hospitalario, pero al intentar manejar el proceso **ambulatoriamente**, se optó por añadir una terapia diurética combinada; si bien se podía optar por el uso de HDCLTZ, apostamos por la clortalidona a dosis de 35 mg/24 h asociada al diurético de asa durante unos días, lo que aumentó de forma significativa la diuresis. En este caso, es importante recordar usar la dosis de clortalidona por la noche porque su efecto máximo es 10-12 horas después de la ingesta y coincidirá con el efecto del diurético de asa usado a primera hora de la mañana.

Citamos nuevamente a Arturo y, tras dos días de tratamiento combinado y un nuevo control analítico, comprobamos estabilidad clínica (redujo su peso a 78 kg, TA a 102/63 mmHg y FC a 66 lpm) y diurética (2.200 cc diarios). No se produjeron alteraciones hidroelectrolíticas destacables y el NT-proBNP descendió a 1.534 ng/L.

Dos semanas después, tras la estabilización definitiva en su clase funcional basal II de la NYAH y de su peso seco, retiramos la clortalidona y se probó a reintroducir el neбиволol a 1,25 mg/d (recordemos que solo el bisoprolol, el carvedilol, el succinato de metoprolol y el neбиволol tienen indicación en IC, ya que no hay efecto de clase en este sentido para todos los Bbloq). Hasta el momento no se ha vuelto a producir una nueva descompensación cardíaca y Arturo mantiene su peso entre 78,5-79 kg.

### CONCLUSIONES

Como recomendaciones prácticas finales para el uso de diuréticos en la insuficiencia cardíaca, conviene tener en cuenta:

- Las pautas sugieren la medición de péptidos natriuréticos en todos los pacientes con IC aguda, especialmente para distinguir las causas no cardíacas de la disnea (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
- Los diuréticos son la piedra angular de la terapia en la IC. Se recomienda el uso de diuréticos de asa para aliviar los signos y síntomas de la sobrecarga de líquidos (recomendación clase I, nivel de evidencia B).
- La descongestión eficaz y segura sigue siendo un objetivo importante para el tratamiento óptimo de los pacientes con IC aguda.
- En el paciente que ingresa por IC con una natriuresis inicial disminuida o una diuresis insuficiente se recomienda doblar la dosis de diurético de asa hasta alcanzar dosis elevadas de furosemida (400-600 mg).



- Lograr una descongestión completa al alta hospitalaria y su mantenimiento durante el período temprano posterior al alta predice de forma independiente mejores resultados clínicos. El 31 % de los pacientes con IC aguda reingresan por congestión residual, con un mayor riesgo de mortalidad a un año en comparación con los que son dados de alta sin congestión<sup>10</sup>.
- El tratamiento descongestivo en la IC aguda aumenta los niveles de creatinina (Cr) o produce un cambio del 20 % en los valores de Cr basal en aproximadamente la mitad de los pacientes. Una elevación de la Cr de hasta un 0,5 mg/dL durante la descongestión podría ser considerada no patológica, aunque muchos pacientes que logran una descongestión exitosa pueden llegar incluso a superar este valor incremental de Cr<sup>21</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. De la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, Górriz JL, Cobo Marcos M, Núñez J. Quantification and Treatment of Congestion in Heart Failure: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021 Jul 18;S0211-6995(21)00114-4.
2. Escudero VJ, Mercadal J, Molina-Andújar A, Piñeiro GJ, Cucchiari D, Jacas A, et al. New Insights Into Diuretic Use to Treat Congestion in the ICU: Beyond Furosemide. *Front. Nephrol*. 2022(2):879766.
3. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb;21(2):137-155.
4. Danziger J, Hoenig MP. The Role of the Kidney in Disorders of Volume: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):808-816.
5. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1964-1975. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):492.
6. Burton JO, Coats AJS, Kovesdy CP, Palmer BF, Piña IL, Rosano G, et al. An international Delphi consensus regarding best practice recommendations for hyperkalaemia across the cardiorenal spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2022 Sep;24(9):1467-1477.
7. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, et al. STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2022 Nov 3.
8. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022 Sep 29;387(13):1185-1195.
9. Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2022 Oct 18;ehac530.
10. Mebazaa A, Solal AC, Colombo PC. Assessing and treating congestion in acute decompensated heart failure: are we seeing the light at the end of the tunnel? *Eur Heart J*. 2022 Nov 25;ehac680.
11. Khorramshahi Bayat M, Ngo L, Mulligan A, Chan W, McKenzie S, Hay K, et al. The association between urinary sodium concentration (UNa) and outcomes of acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Oct 26;8(7):709-721.
12. Miles JA, Hanumanthu BK, Patel K, Chen M, Siegel RM, Kokkinidis DG. Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Jun;20(6):379-388.
13. Shah RV, McNulty S, O'Connor CM, Felker GM, Braunwald E, Givertz MM. Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous versus bolus intravenous diuretics in acute heart failure: an analysis from diuretic optimization strategies in acute heart failure. *Am Heart J*. 2012 Dec;164(6):862-8.
14. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Dec 30;385(27):2507-2519.
15. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041-6.
16. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel A, Conde-Martel A, et al.; CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2022 Nov 24;ehac689.
17. Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Jan;18(1):56-70.
18. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*. 2022 Feb 8;145(6):437-447.
19. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jun;24(6):996-1005.
20. Neuen BL, Inker LA, Vaduganathan M. Endothelin Receptor Antagonists and Risk of Heart Failure in CKD: Balancing the Cardiorenal Axis. *JACC Heart Fail*. 2022 Jul;10(7):508-511.
21. Chávez-Íñiguez JS, Ivey-Miranda JB, De la Vega-Méndez FM and Borges-Vela JA (2023) How to interpret serum creatinine increases during decongestion. *Front. Cardiovasc. Med*. 9:1098553.