

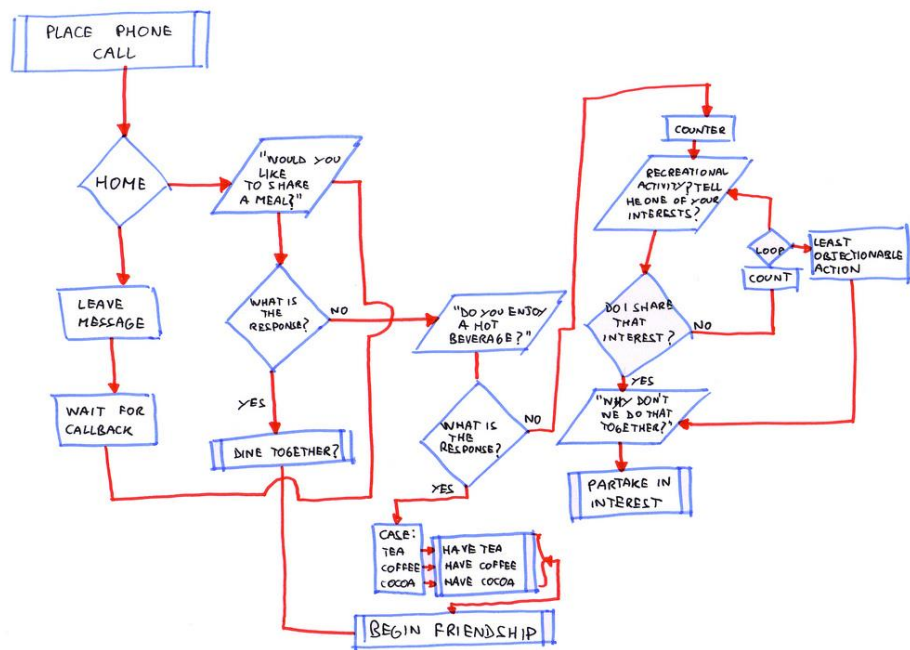
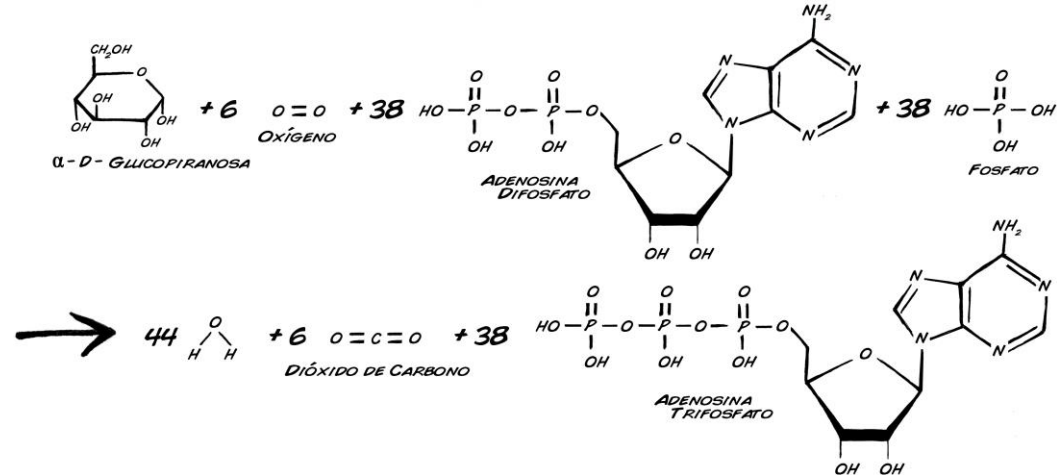
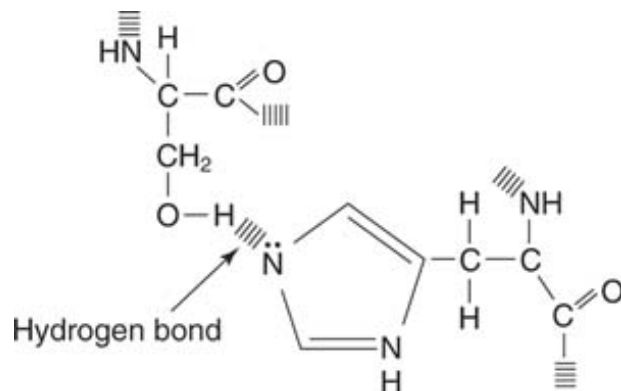
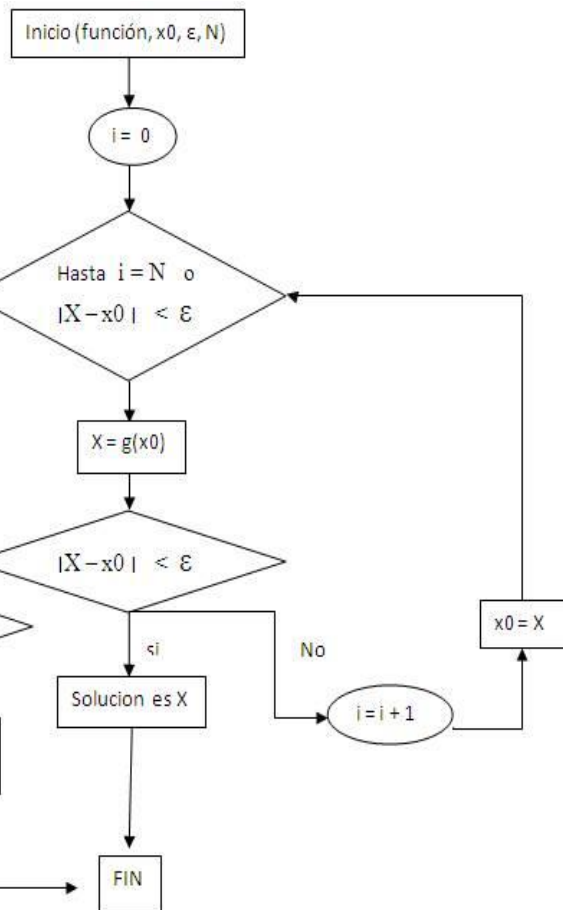
XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



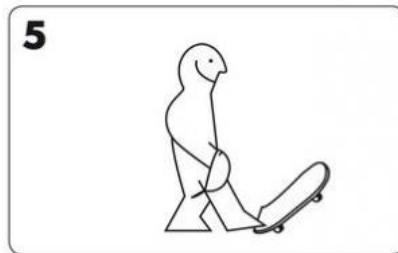
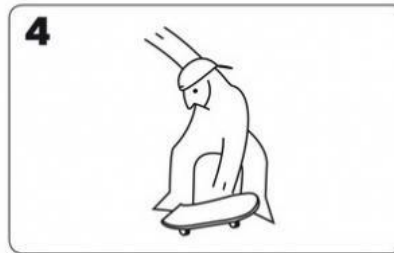
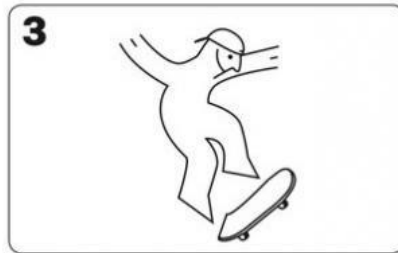
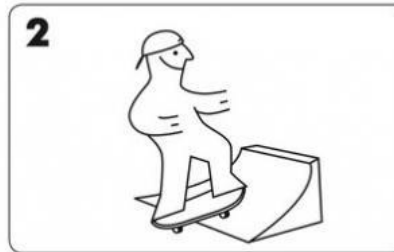
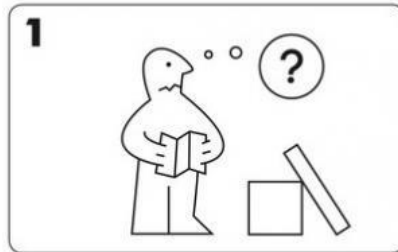
16-17 de Abril de 2015
Hotel Holiday Inn-Madrid

ABORDAJE DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA RESISTENTE AL TRATAMIENTO DIURÉTICO

Jesus Casado Cerrada
Hospital Universitario de Getafe
Madrid



menos es más™



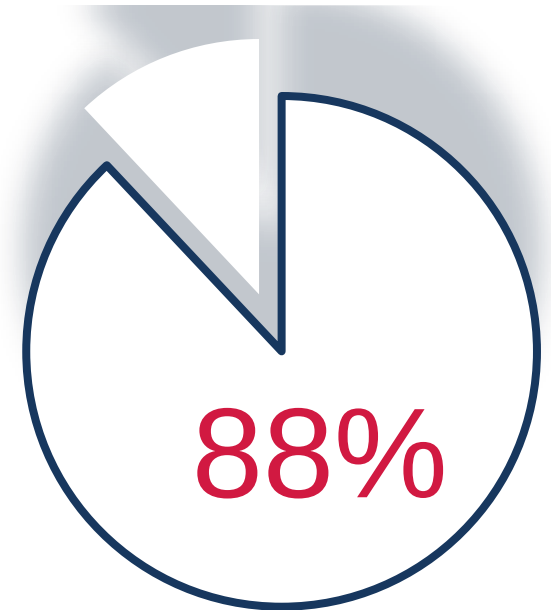






ADHERE

Acute Decompensated
Heart Failure National
Registry





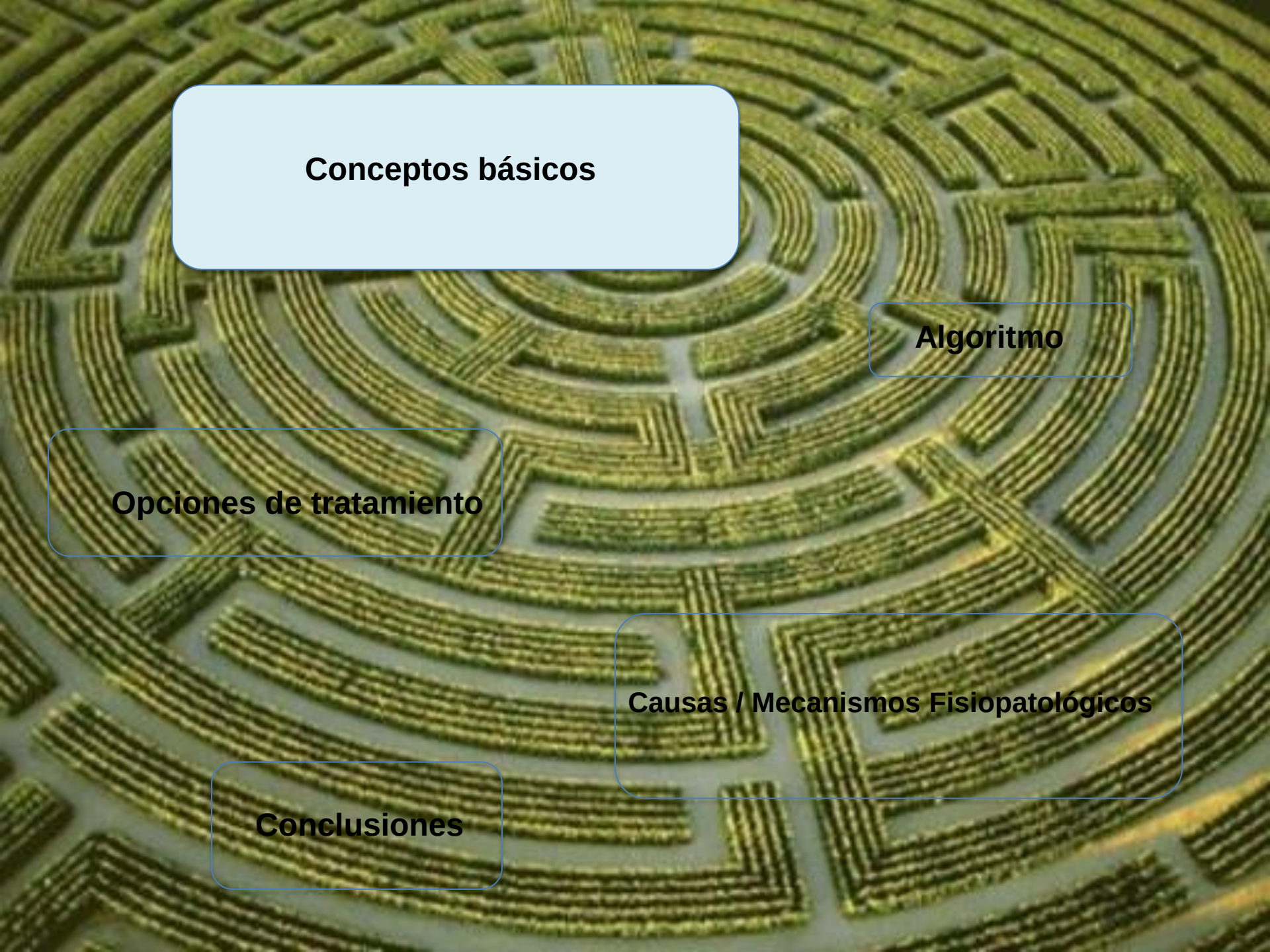
Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

**Causas / Mecanismos
Fisiopatológicos**

Conclusiones



Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

Conclusiones

Conceptos básicos



$EF Na^+ [Na^+ \text{ excretado} / Na^+ \text{ filtrado}] < 0.2\%$

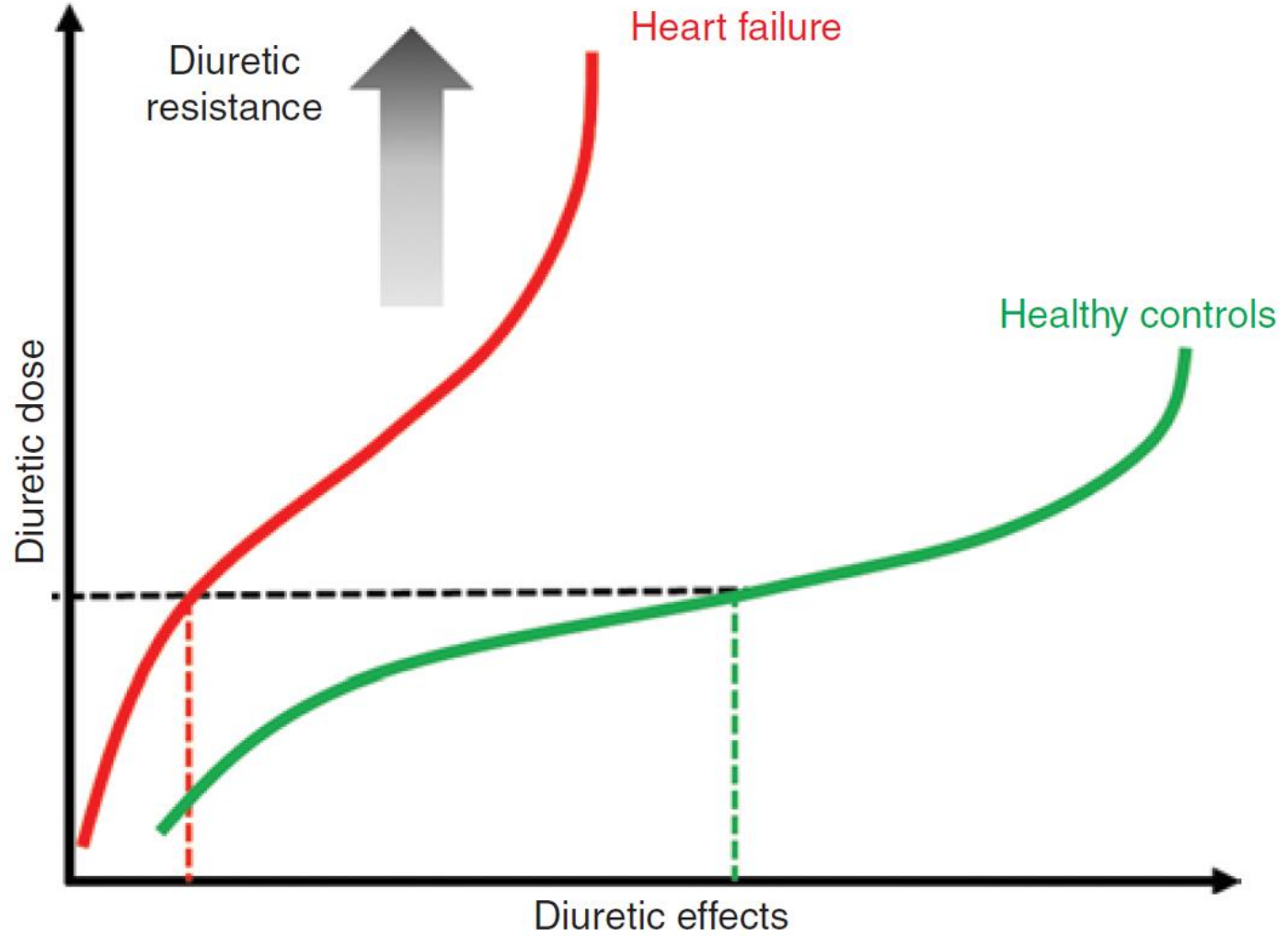


“Fenómeno de frenada” antes de tiempo



Estudio DOSE-HF: Furosemida 80-240mg/d

Conceptos básicos



Conceptos básicos

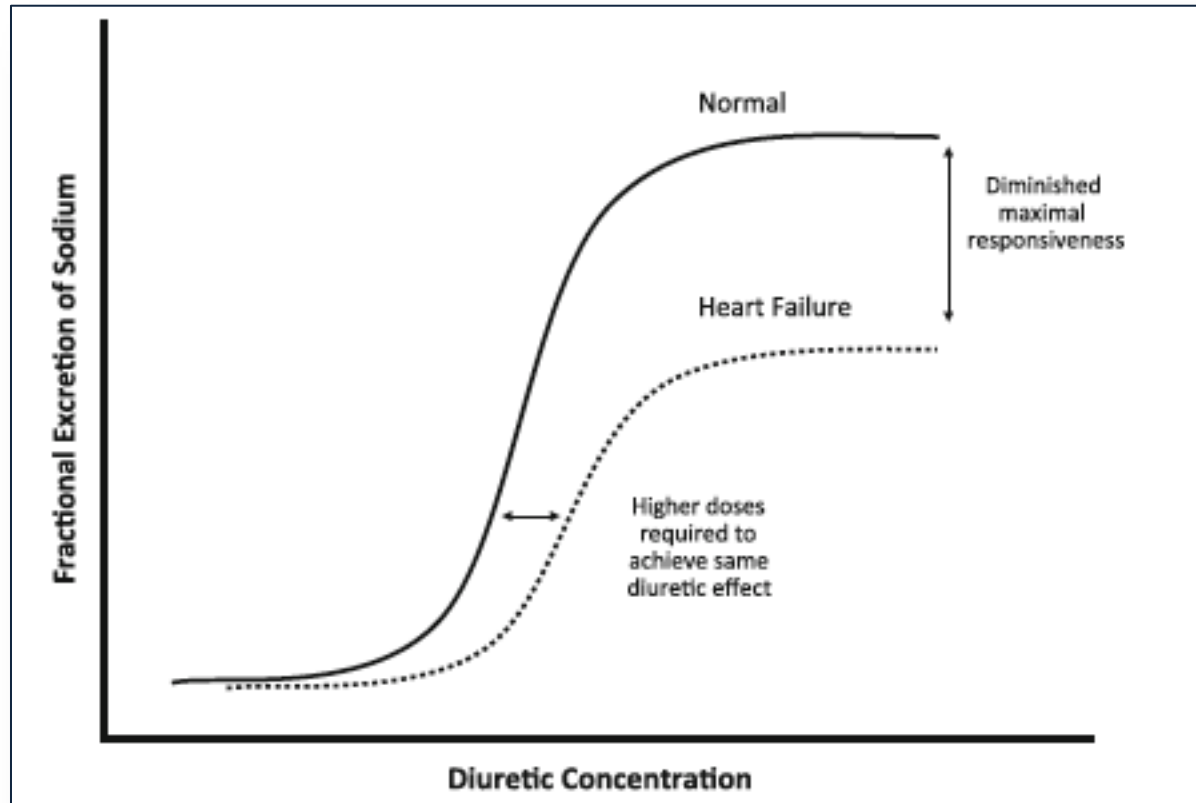


	Biodisponibilidad	Administración	Efecto		
			Inicio	Max	Duración
Furosemida	11-90%	IV	5m	30m	2h
		VO	30m	1-2h	4-6h
Torasemida	80-91%	IV	5m	15-30m	12-16h
		VO	30m	1h	12-16h
Bumetadina	60-90%	IV	5m	30-45m	2h
		VO	0,5-1h	1-2h	4-6h

- **PROBLEMA:** En IC la secreción de furosemida a la luz tubular será normal **PERO:**
 - Disminución de perfusión renal
 - La cantidad de absorción VO igual que en sano, pero más lenta, por lo que la respuesta diurética máxima se puede observar a las 4 horas de la administración.
 - Respuesta natriurética es inferior a la de un paciente normal
- **SOLUCIÓN:** administrar dosis más altas y además dado que la respuesta natriurética máxima es menor nunca alcanzaremos la natriuresis de un paciente normal por mucho que subamos las dosis, por lo que una posibilidad es aumentar la frecuencia de la dosis máxima.

Conceptos básicos

Alteraciones Farmacocinéticas y Farmacodinámicas en IC



- **PROBLEMA:** Menor llegada del diurético a la luz tubular por menor secreción activa de furosemida al túbulo renal.
- **NOTA:** una vez alcanzada la concentración de fármaco en la luz tubular la respuesta natriurética de éste es idéntica a la de pacientes normales.
- **SOLUCIÓN:** Dosis más altas para alcanzar las mismas concentraciones del fármaco en la luz tubular que en un paciente normal.

The background of the slide is an aerial photograph of a large, intricate green maze. Overlaid on this background are five rounded rectangular boxes of different colors, each containing text. The boxes are arranged in a way that suggests a flow or relationship between the concepts they represent.

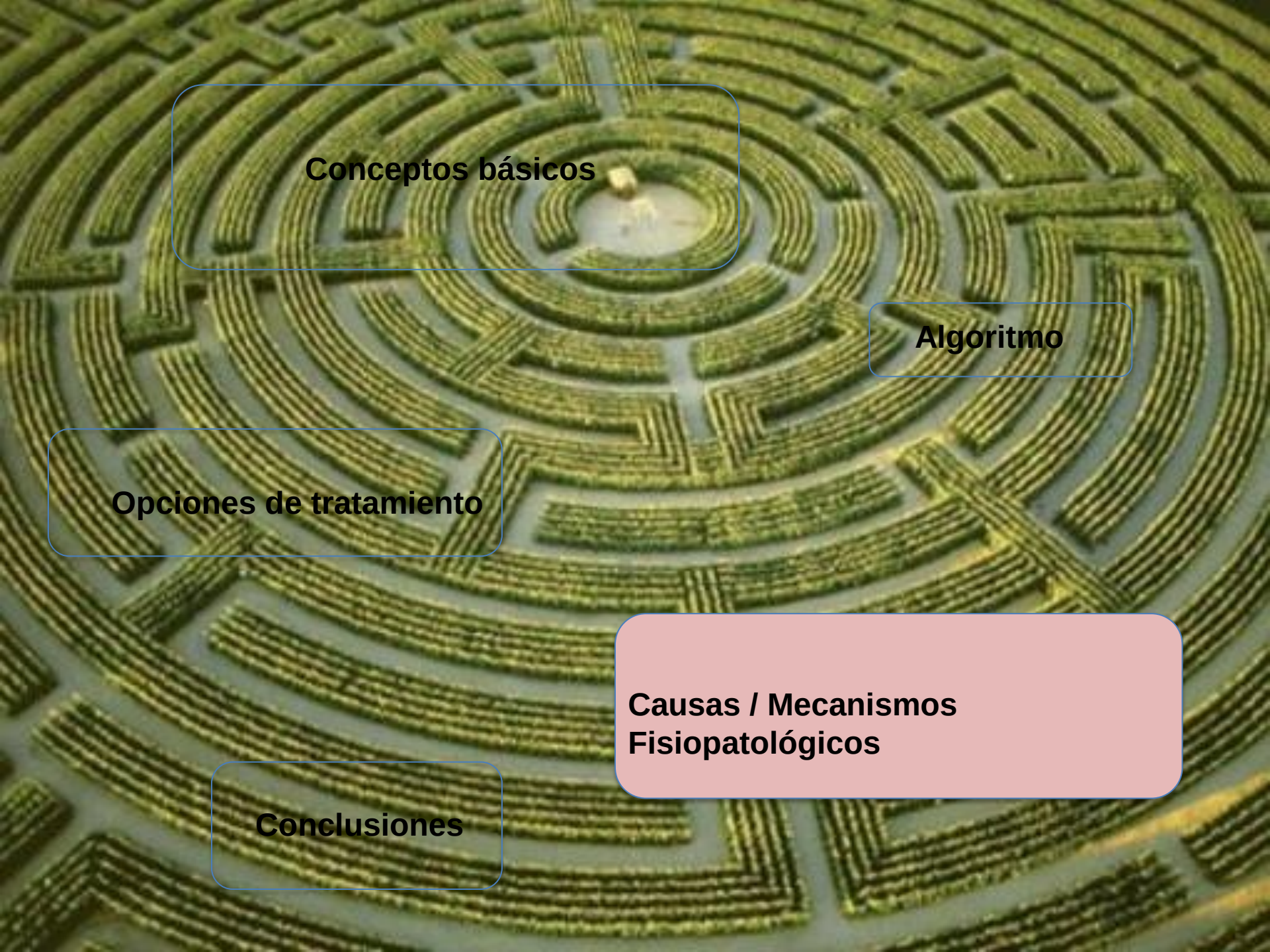
Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

**Causas / Mecanismos
Fisiopatológicos**

Conclusiones

An aerial photograph of a large, intricate circular hedge maze. The maze is composed of many concentric rings of hedges, with a central circular clearing where a person is standing. The hedges are a vibrant green color, and the paths are a light brownish-grey. The overall shape is circular, with a smaller circle in the center.

Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

**Causas / Mecanismos
Fisiopatológicos**

Conclusiones

Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

**ESTADO CIVIL:
DESOBEDIENTE**



Hipotensión arterial

Pobre absorción VO
por edema pared

Activación SRAA y
SNS

Hipoalbuminemia

Tolerancia a corto plazo: Efecto “de rebote”

Tolerancia a largo plazo: Efecto “de frenada”

Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

Tolerancia a corto plazo: Efecto “de rebote”

Mecanismo Fisiológico mediado por la estimulación del SRAA y SNS ante la reducción de volumen para evitar pérdida excesiva de sal y líquidos, e intentar mantener estable el volumen intravascular.

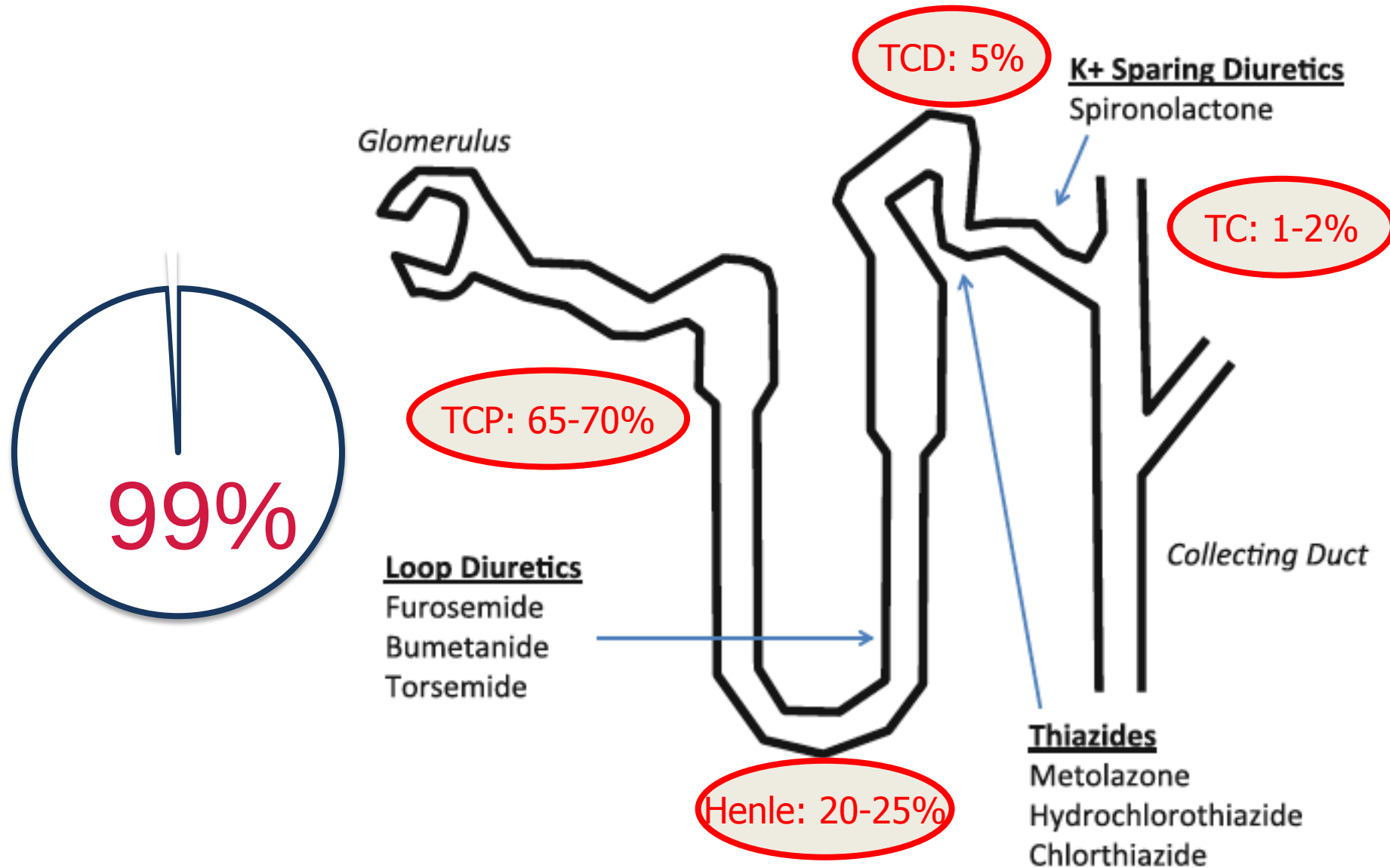
Cuando la concentración de Furosemida cae (6 horas post-dosis) se produce una retención de sodio compensadora, que puede incluso anular la natriuresis previa, sobre todo si no se restringe ingesta de sodio en dieta.

Se podría solventar:

- 1. administrando el diurético en bolus muy frecuentes o en perfusión continua?**
- 2. Usando farmacos de vida media mas larga?**
- 3. Restricción estricta de Na+?**

Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

Tolerancia a largo plazo: Efecto “de frenada”



Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

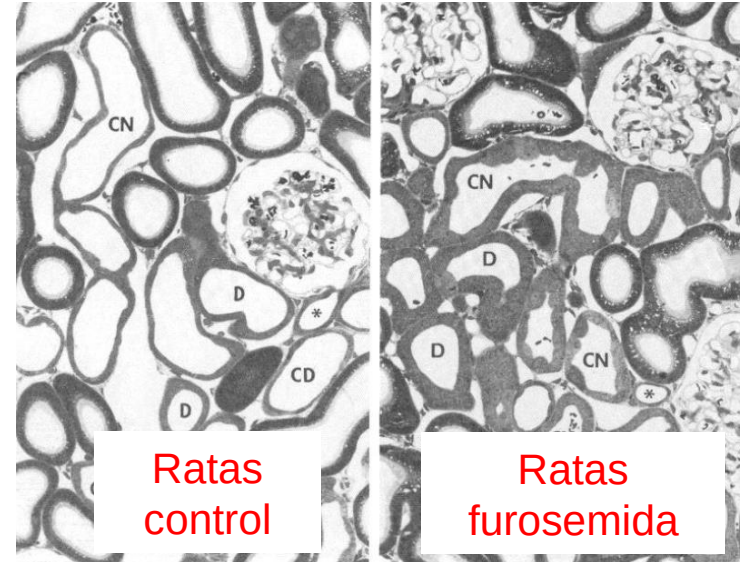
Tolerancia a largo plazo: Efecto “de frenada”

Cambios funcionales y estructurales en nefrona distal

Hipertrofia / hiperplasia células epitelio túbulo contorneado distal



Incremento en reabsorción de Na⁺ distal



Se podría solventar:

bloqueando de forma secuencial la nefrona con un diurético de acción más distal como un tiacídico?



Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

**Causas / Mecanismos
Fisiopatológicos**

Conclusiones

An aerial photograph of a large, circular, green hedge maze. The maze is composed of many concentric rings of hedges, with a central circular area where a person is standing. The maze is surrounded by a wide path.

Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

Conclusiones

Opciones de tratamiento

Generales

- Asegurar cumplimentación
- Urgencia miccional
- Evitar AINEs
- Evitar hipotensión excesiva
- Adecuado bloqueo del SRAA y SNS
- Restricción de sal?



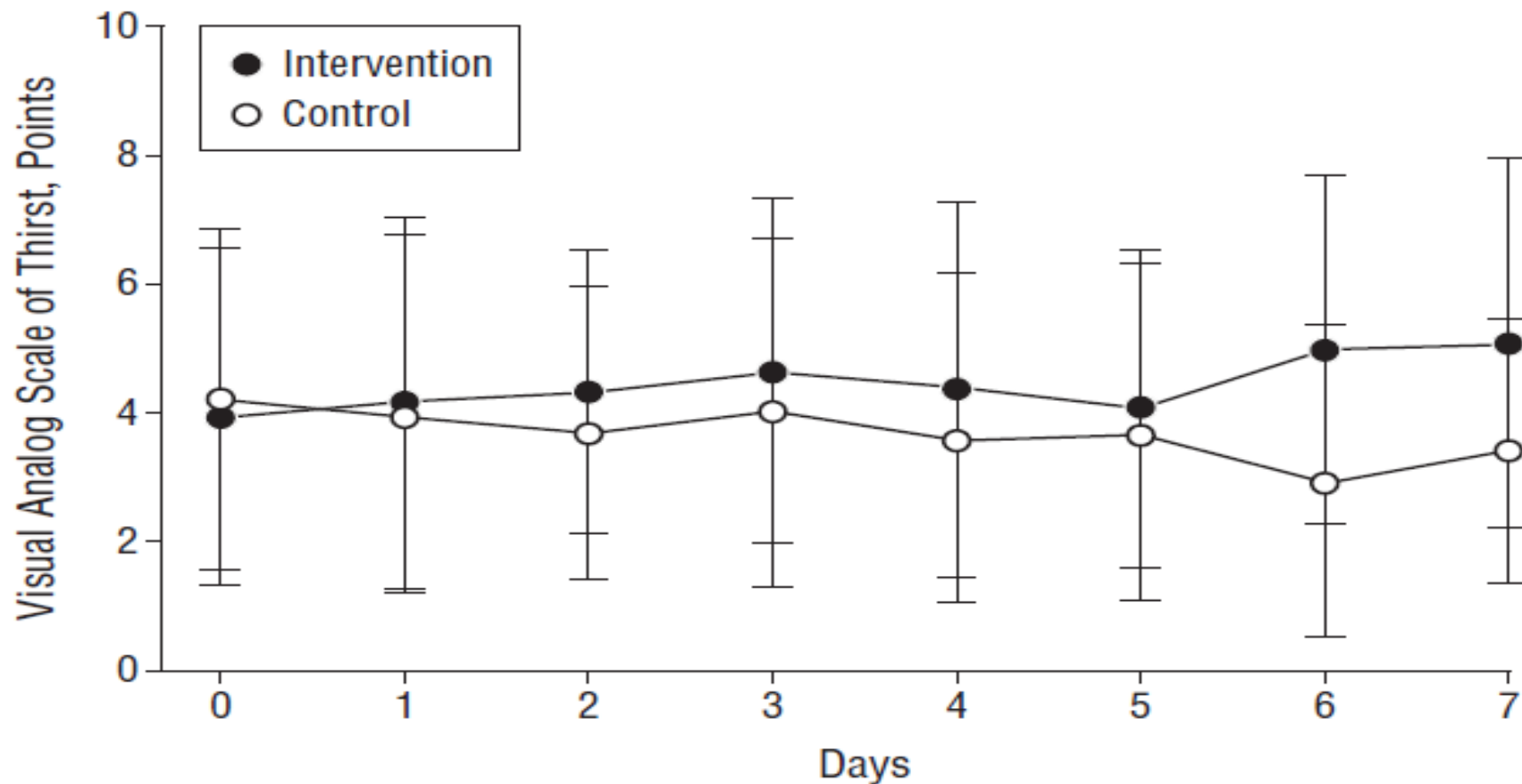
Opciones de tratamiento

Aggressive Fluid and Sodium Restriction in Acute Decompensated Heart Failure

A Randomized Clinical Trial

Graziella Badin Aliti, RN, ScD; Eneida R. Rabelo, RN, ScD; Nadine Clausell, MD, PhD; Luis E. Rohde, MD, ScD; Andreia Biolo, MD, ScD; Luis Beck-da-Silva, MD, ScD

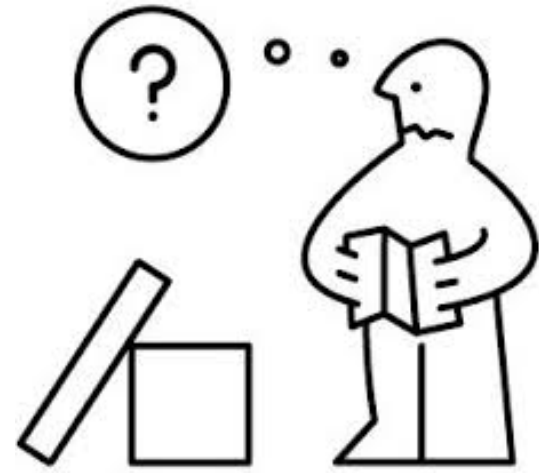
JAMA Intern Med. 2013;



End-points: pérdida de peso, “score” de congestión, sensación de sed

Opciones de tratamiento

Específicas



- Si mala respuesta con VO pasar a IV ✓

- Fármacos de vida media más larg

- En Bolus o en Perfusión continua

- Dosis Altas o Dosis Bajas

- Combinar diuréticos... Cuales

- Otras medidas: Vaptanes, Ultrafiltración, Suero salino hipertónico....



Opciones de tratamiento

Fármacos de vida media más larga: Torasemida vs Furosemida

- Mejor perfil de torasemida
- Solo un trabajo comparativo (TORIC)
- Metodología inadecuada
- Torasemida puede reducir ingresos..



Opciones de tratamiento

Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure (Review)

Salvador DRK, Punzalan FE, Ramos GC

Salvador DRK et al. The Cochrane Library 2009



En Bolus o en Perfusión continua

AUTHORS' CONCLUSIONS

S

Implications for practice

We have examined the existing data comparing continuous infusion of loop diuretics with bolus intermittent administration in patients with congestive heart failure. The combined results from small and relatively heterogenous studies showed greater diuresis when these agents were given as continuous infusion. Continuous infusion also appears to have a better safety profile. However, the poor quality of currently available data cannot be overemphasized thus robust recommendations for clinical practice still cannot be made at this time.

Opciones de tratamiento

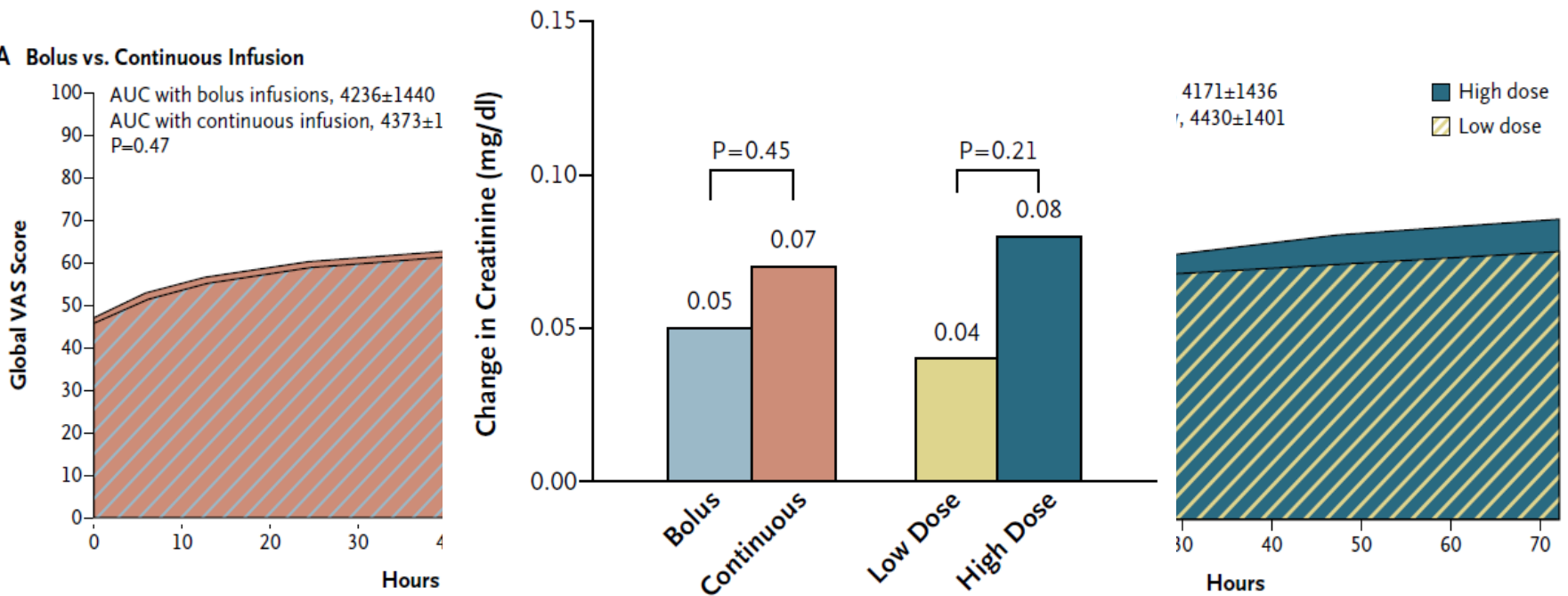
Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

N Engl J Med 2011;364:797-805.

En Bolus o en Perfusión continua. Dosis altas vs bajas

- Ingreso por IC descompensada a pesar de furosemida 80-240 mg/día
- Dosis bajas (= dosis oral) vs altas (x 2.5 dosis oral)
- Bolus cada 12 horas vs perfusión
- End-point principal: escala de disnea primeras 72 horas
- End-point seguridad: cambios en cifras de creatinina las primeras 72 horas

A Bolus vs. Continuous Infusion



Opciones de tratamiento

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

Ravi V. Shah, MD,^{a,c} Steven McNulty, MS,^b Christopher M. O'Connor, MD,^c G. Michael Felker, MD,^c Eugene Braunwald, MD,^{d,e} and Michael M. Givertz, MD^{d,e} *Boston, MA and Durham, NC*

Am Heart J 2012;164:862-8

En Bolus o en Perfusión continua. Dosis altas vs bajas

- Subestudio del DOSE-HF
- Estratifica dos grupos según la dosis oral ambulatoria al entrar en el estudio: dosis altas (≥ 120 mg/día) vs dosis bajas (< 120 mg/día)
- Dosis ambulatoria > 120 mg/día:
 - ✓ menos IECAs
 - ✓ peor función renal
 - ✓ más disnea
 - ✓ más hospitalizaciones y muerte a los 60 días
 - ✓ **mayor descongestión a las 72 horas si furosemida en BOLUS**
- Dosis ambulatoria < 120 mg/día:
 - ✓ **mayor descongestión a las 72 horas si furosemida en PERFUSIÓN**

Opciones de tratamiento

Combinar diuréticos... Cuales

Antagonistas de la Aldosterona

- **JUSTIFICACIÓN:** DIU Asa producen hiperaldosteronismo
- **RALES¹, EPHESUS² y EMPHASIS³**
 - **espironolactona / eplerenona reducen mortalidad en:**
 - **IC con FE deprimida**
 - **Con Dosis Bajas o “No Diuréticas” (25-50mg/día)**

**¿ Cual es la utilidad de añadir Dosis Altas o Dosis “diuréticas”?
(≥100mg/día)**

Opciones de tratamiento

Combinar diuréticos... Cuales

Antagonistas de la Aldosterona

- Dos pequeños estudios^{1,2}
- Pocos pacientes. Resistencia a DIU de asa.
- Adición de espironolactona 100mg/día¹ y 400mg/día²
- Mayor diuresis y natriuresis
- Sin incremento de IR o hiperK significativa
- Los pacientes basalmente tenían niveles más elevados de aldosterona en plasma comparados con pacientes sin resistencia a DIU de asa

¿Los pacientes con más hiperaldosteronismo se podrían beneficiar de dosis altas de antialdosterónicos?

¿Sería útil medir de forma sistemática la aldosterona plasmática para la toma de decisiones?

Opciones de tratamiento

Original article

Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart failure

João Pedro Ferreira ^{a,*}, Mário Santos ^a, Sofia Almeida ^b, Irene Marques ^a, Paulo Bettencourt ^c, Henrique Carvalho ^a

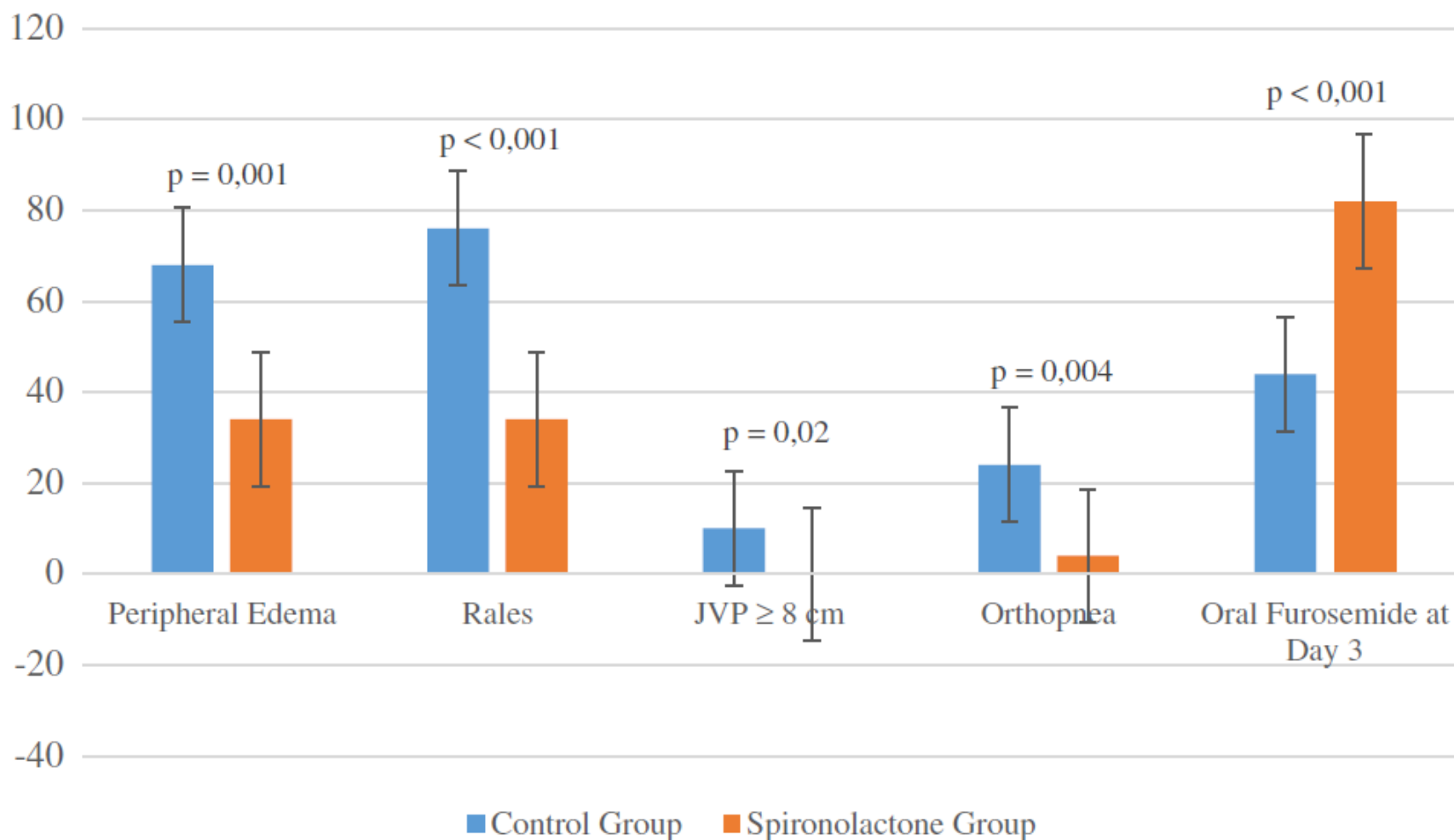
^a Centro Hospitalar do Porto, Portugal

^b Climate Change Impacts, Adaptation and Mitigation Research Group (CC-IAM), Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal

^c Centro Hospitalar de São João, Portugal

2014

European Journal of Internal Medicine



Opciones de tratamiento

Combinar diuréticos... Cuales

Diurético Tiacídico

Hipótesis:

- ✓ Bloqueo de porciones distales de la nefrona para superar el “fenómeno de frenada”
- ✓ Potencialmente útil cuando la resistencia a diuréticos es debida a hipertrofia de segmentos distales de la nefrona secundaria a tratamiento prolongado con diurético de asa

Mucha experiencia de uso pero muy poca evidencia científica

Opciones de tratamiento

STATE-OF-THE-ART PAPERS

Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure

Jacob C. Jentzer, MD,* Tracy A. DeWald, RD, PHARM D, BCPS,*† Adrian F. Hernandez, MD*‡§
Durham, North Carolina

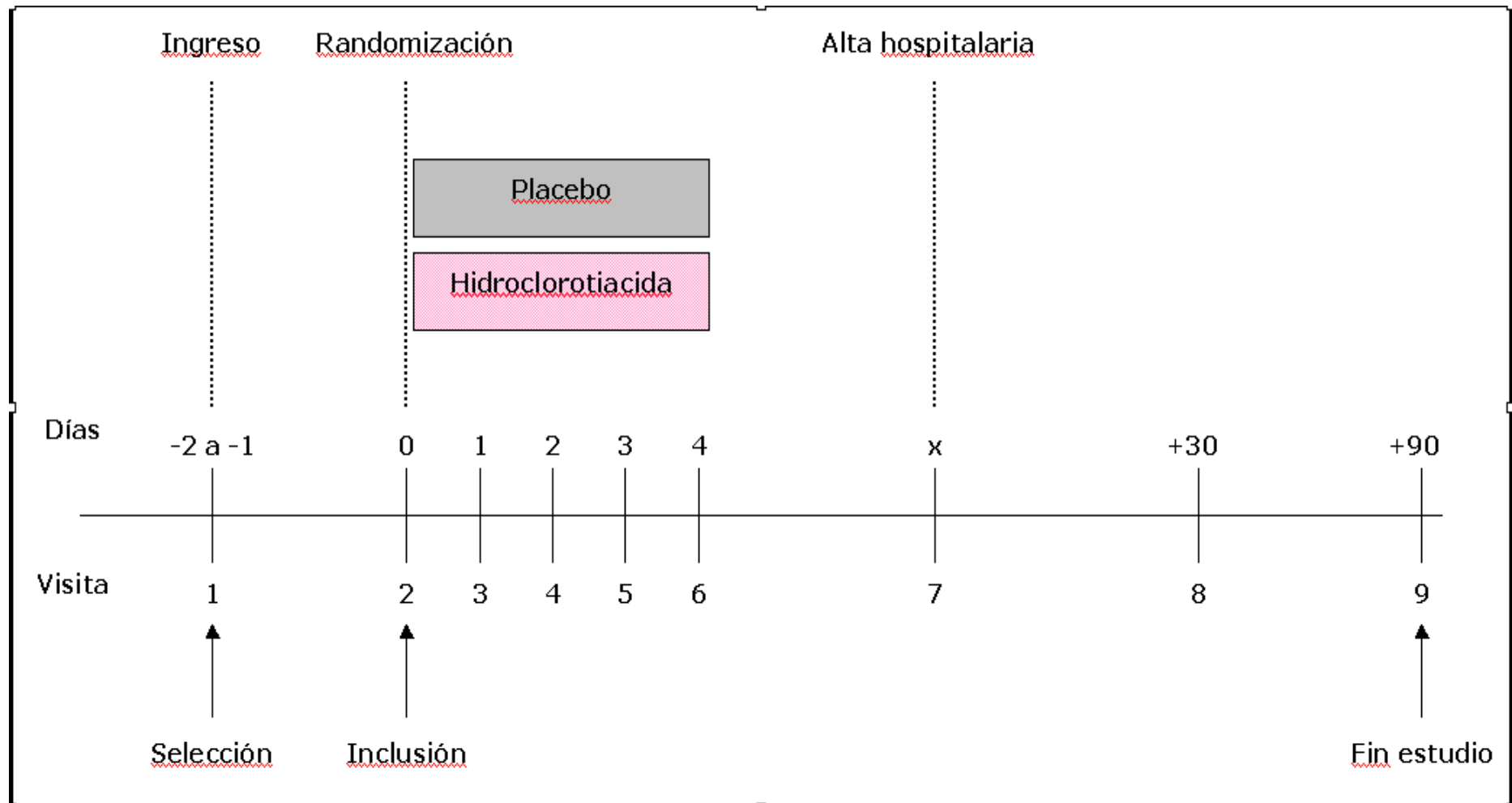
J Am Coll Cardiol 2010

Combinar diuréticos... Cuales

Diurético Tiacídico

- Unas 50 publicaciones
- Experiencia limitada a 300 pacientes y estudios pequeños
- Sin grupos control de comparación
- Escasos estudios randomizados controlados con placebo
- Importante aumento de diuresis y pérdida de peso
- Permite superar resistencia de diurético de asa
- Incluso cuando existe insuficiencia renal avanzada!!!: **AUMENTAR DOSIS.**
- NO existe un tiacídico superior a otro
- Especial atención a efectos adversos: riñón y electrolitos (K+)
- Estrategia muy económica

Estudio CLOROTIC



Opciones de tratamiento

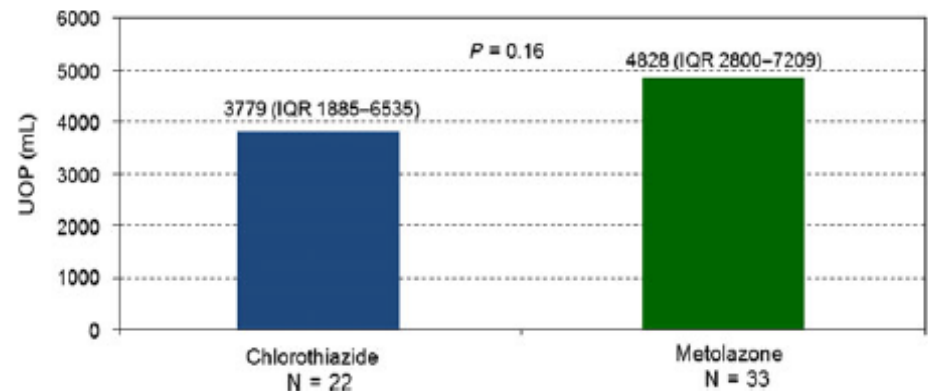
Comparison of Metolazone Versus Chlorothiazide in Acute Decompensated Heart Failure with Diuretic Resistance

Michael P. Moranville,¹ Suji Choi,² Jennifer Hogg,³ Allen S. Anderson⁴ & Jonathan D. Rich⁴

Combinar diuréticos... Cuales

Que diurético Tiacídico ??

- Retrospectivo
- Centro único. 55 pacientes.
- Clorotiazida IV Vs metazolona VO
- Resistencia a DIU de ASA (80mg/d)
- IR (FGe 15-50 mL/m)
- End point: diuresis en las primeras 72 horas



Opciones de tratamiento

The urinary sodium : potassium ratio and response to diuretics in resistant oedema

WILLIAM D. ALEXANDER*
M.R.C.P.

D. F. LEVINE
M.R.C.P.

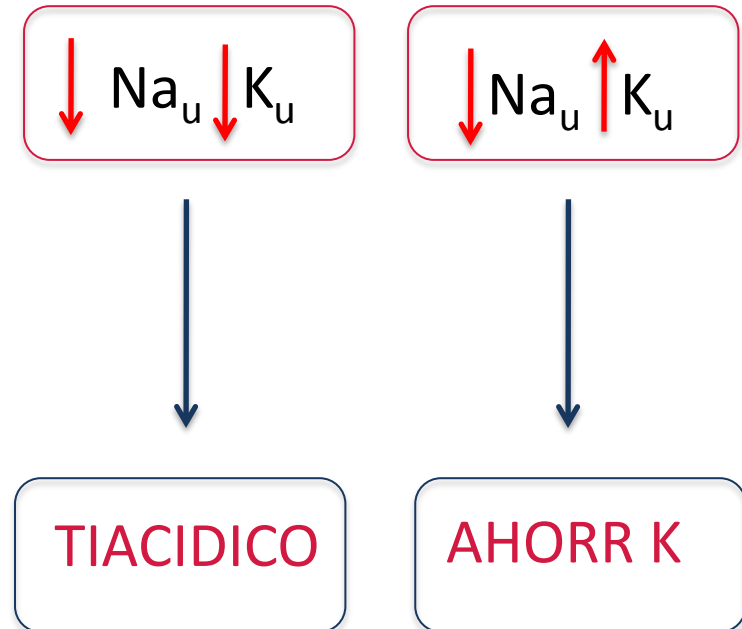
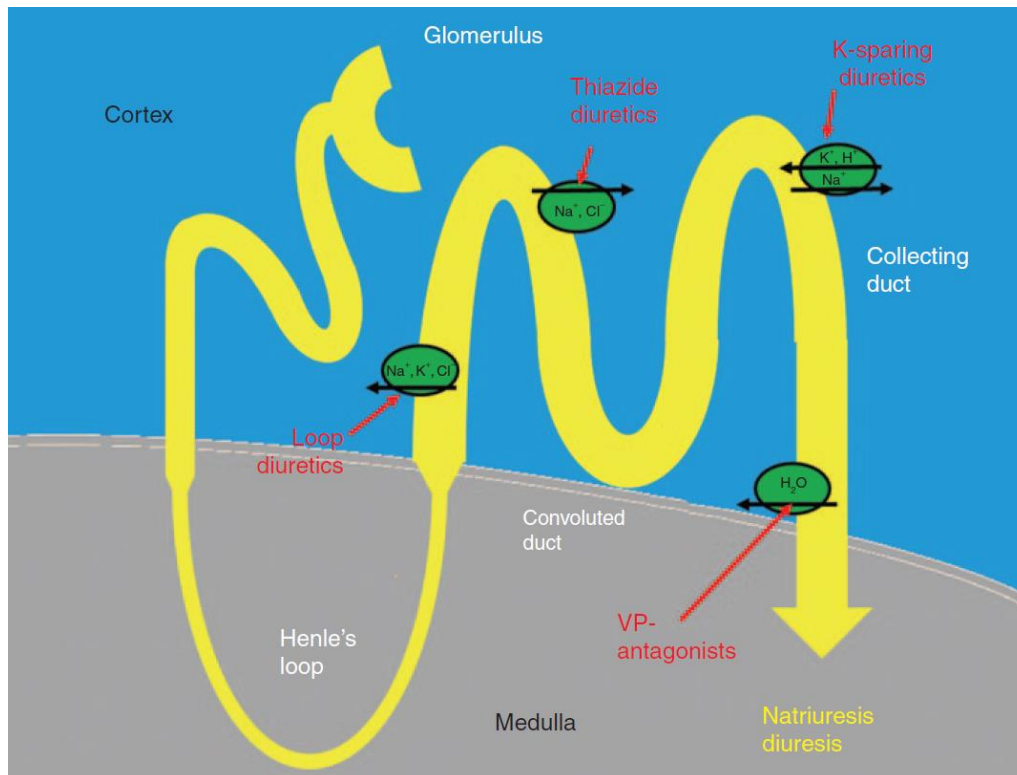
R. A. BRANCH†
M.R.C.P.

M. HARTOG
D.M., M.R.C.P.

University Department of Medicine, Bristol Royal Infirmary, Bristol

Combinar diuréticos... Cuales

Diurético Tiacídico vs Ahorrador de Potasio



Opciones de tratamiento

Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure

The EVEREST Outcome Trial

JAMA. 2007;297:1319-1331

Otras medidas: Acuaréticos o Vaptanes

- IC descompensada
- Tratamiento estándar + Tolvaptan o placebo
- No diferencias en Mortalidad / hospitalización por IC
- Tolvaptan mejora:
 - ✓ Disnea al día 1, pérdida de peso al día 1, edemas al día 7
 - ✓ Ascenso del Na⁺ en pacientes con hipoNa⁺

> 95% Diuréticos pero desconocemos la dosis

No queda claro si existe o no Resistencia a diuréticos

Resultados dudosamente extrapolables a Resistencia a diuréticos

Opciones de tratamiento

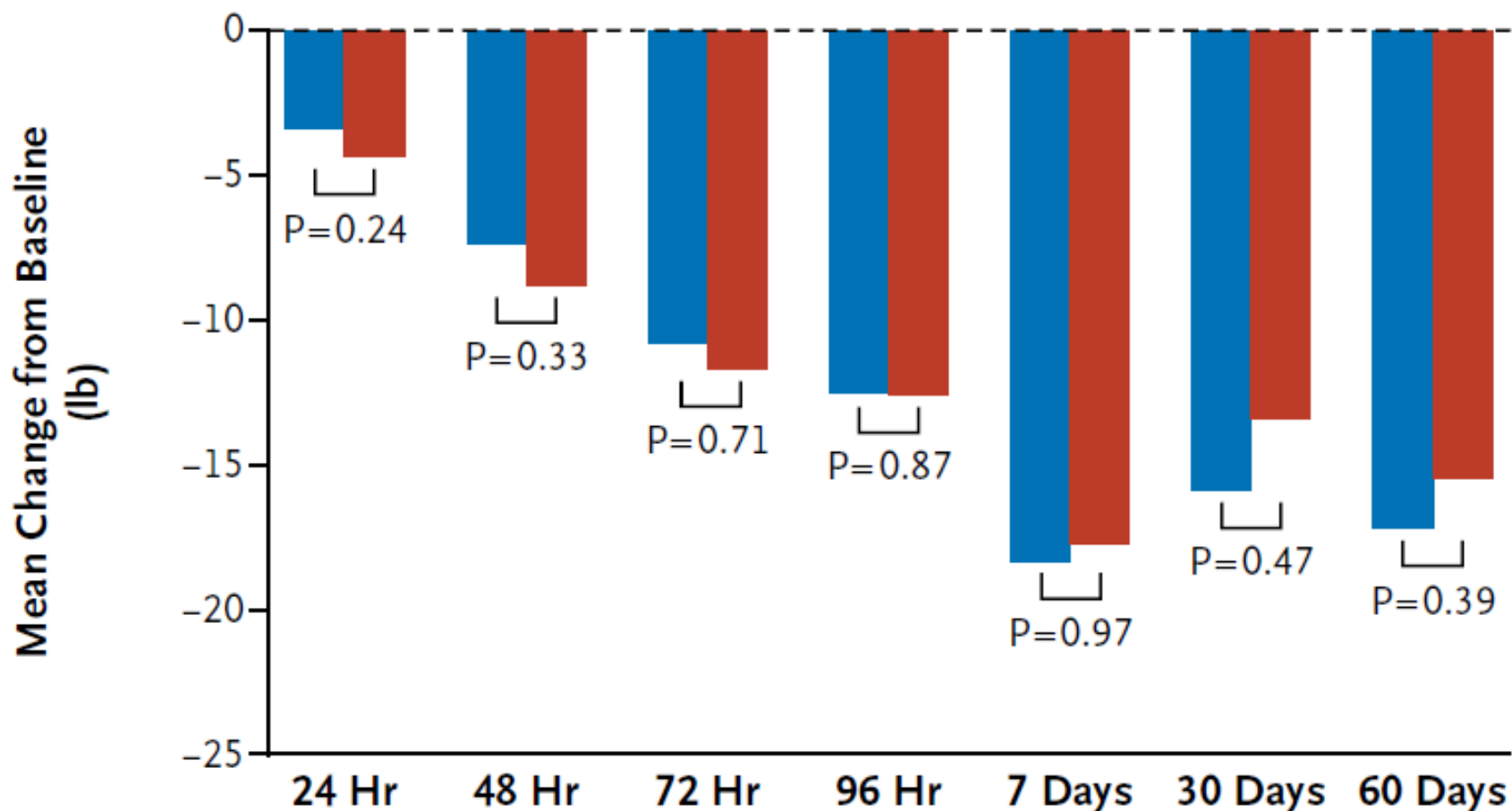
ORIGINAL ARTICLE

Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome

Otras medidas: Ultrafiltración

CARRESS-HF NEJM 2012

B Body Weight



Opciones de tratamiento

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)

American Journal of Medical Sciences 2011

Otras medidas: Suero salino hipertónico

N = 1771

Ingreso por IC descompensada

IC con FEVI < 40% en CF III

Ciego SIMPLE

Endpoint combinado reingresos-mortalidad

Randomización

```
graph TD; A([Randomización]) --> B[Grupo 1]; A --> C[Grupo 2];
```

Grupo 1

Furosemida 250 mg iv en 30min/12h

S.Hipertónico 150ml (según Na+)/12h

Restricción moderada de sodio (120mmol)

6-12 días

Grupo 2

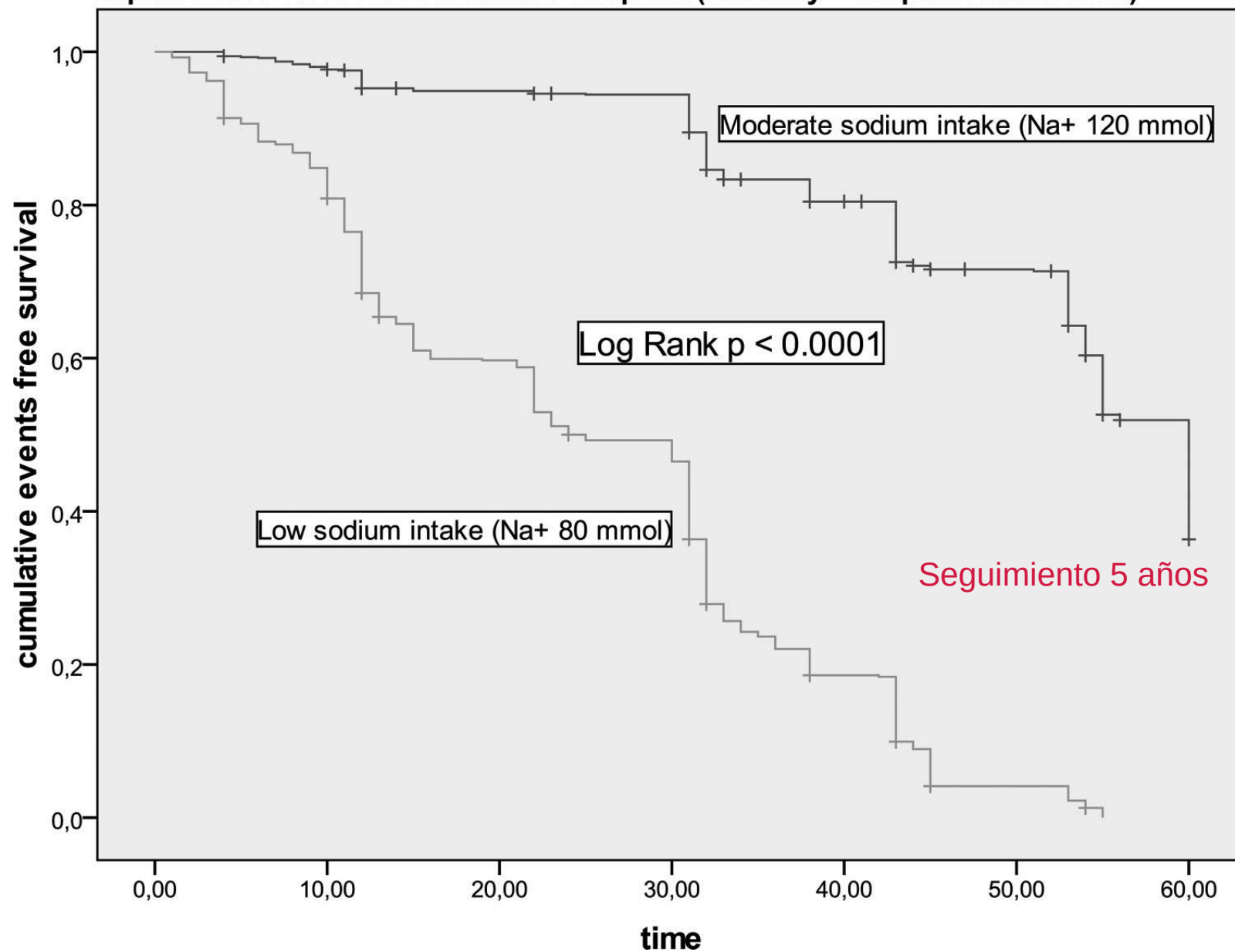
Furosemida 250 mg iv en 30min/12 h

SIN Suero Hipertónico

Restricción importante de sodio (80 mmol)

6-12 días

Kaplan Meier curves for cumulative endpoint (mortality + hospital readmission)





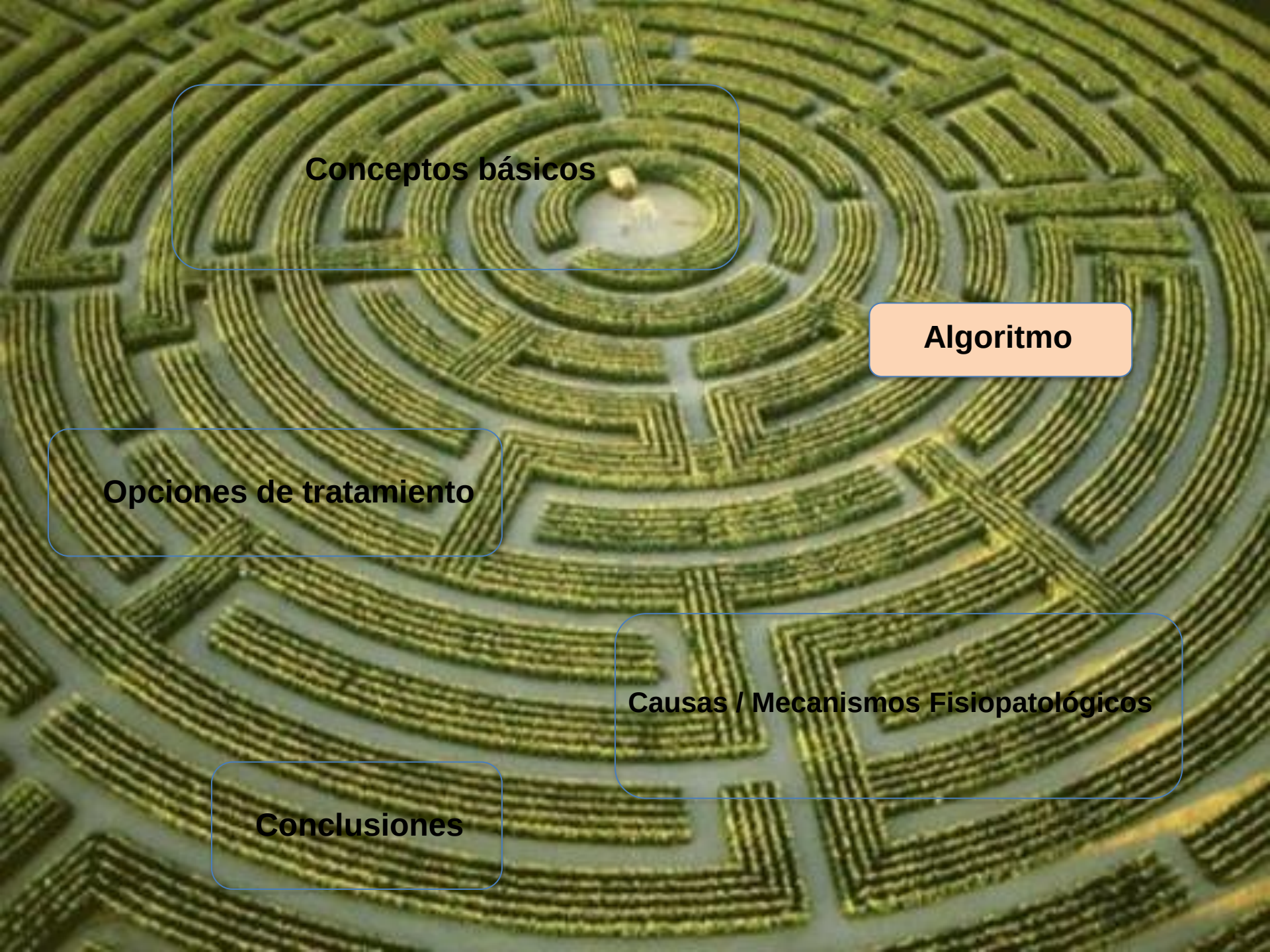
Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

**Causas / Mecanismos
Fisiopatológicos**

Conclusiones



Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

Conclusiones

Algoritmo

No respuesta a Diurético de asa VO

**¿Cumplimentación?
¿AINEs?**

**Dieta sin sal
IECAs / ARA-II
Beta-bloqueante
Antagonista aldosterona 25-50mg/día**

Aumento de dosis diurético de asa

Tratamiento diurético combinado

**Diurético de asa IV
Dosis x 2-2.5 veces la previa
Bolus o perfusión**

Mantener tratamiento diurético combinado

??

Suero hipertónico

Ultrafiltración

Tolvaptan



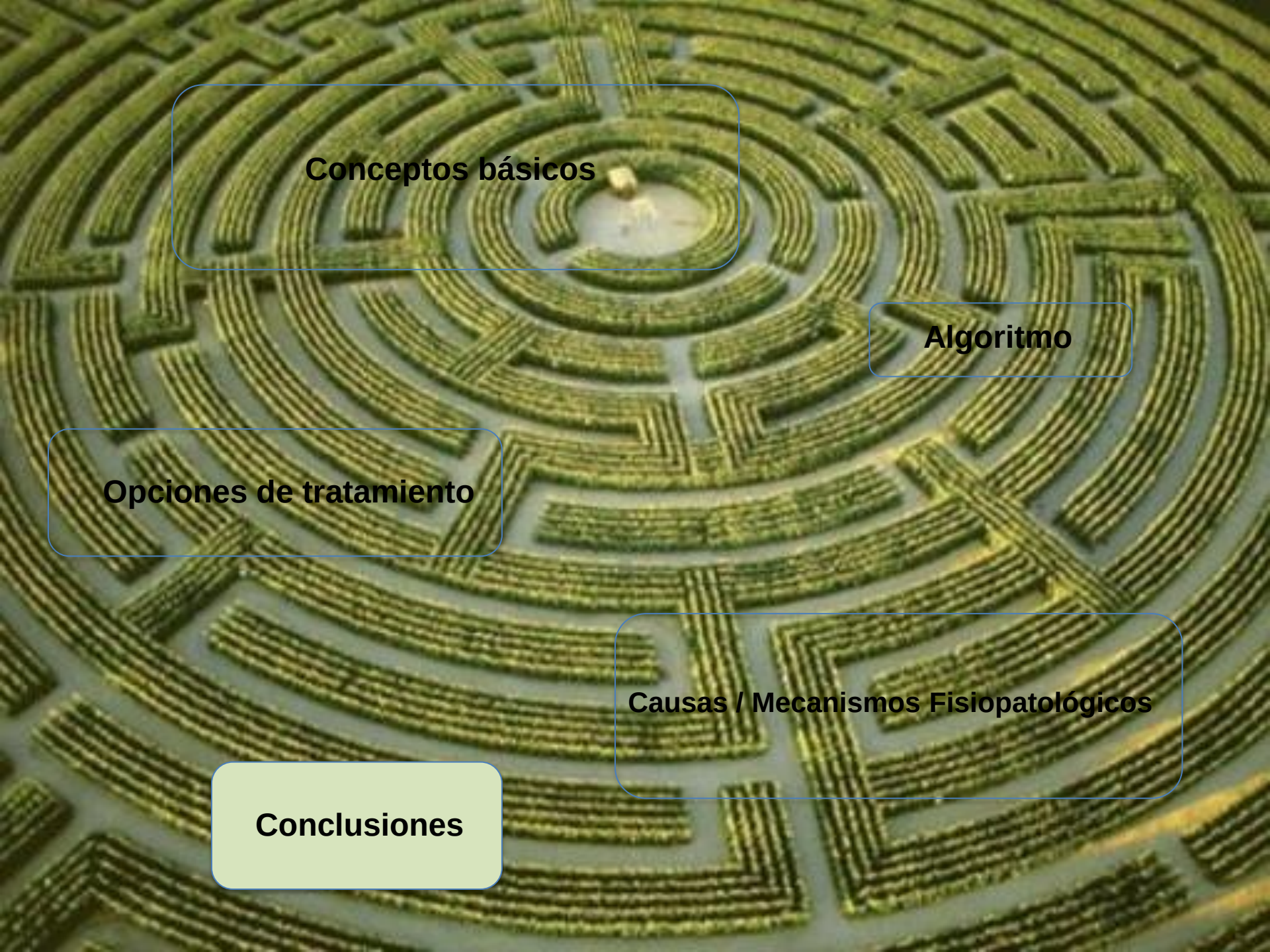
Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

**Causas / Mecanismos
Fisiopatológicos**

Conclusiones

An aerial photograph of a large, intricate circular hedge maze. The maze is composed of many concentric rings of hedges, with a central circular clearing where a person is standing. The hedges are a vibrant green color, and the paths are a light brownish-grey. The overall shape is circular, with a smaller circle in the center.

Conceptos básicos

Algoritmo

Opciones de tratamiento

Causas / Mecanismos Fisiopatológicos

Conclusiones

Conclusiones



- 1.- **No** existe una definición universal del concepto de Resistencia a diuréticos
- 2.- No existe una sola causa o mecanismo. **Multifactorial**
- 3.- Las soluciones terapéuticas basadas en las alteraciones fisiopatológicas **no** siempre se respaldan bien con los resultados de los ensayos clínicos.
- 4.- El **tratamiento diurético combinado** podría ser una estrategia útil y económica para superar la resistencia. Mucha experiencia clínica pero escasa evidencia
- 5.- No queda claro cual es la dosis y la mejor forma de administración de furosemida iv. En nuestra opinión preferible bolus de **dosis altas** (dosis habitual x 2-2.5 veces)
- 6.- **Tolvaptan**: Poca experiencia y elevado coste
- 7.- **Ultrafiltración**: No muy buenos resultados, elevado coste y terapia invasiva
- 8.- **Suero Hipertónico**: Buenos resultados y bajo coste



GRACIAS