

RESISTENCIA A DIURÉTICOS E HIPONATREMIA

José Carlos Arévalo Lorigo
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Zafra

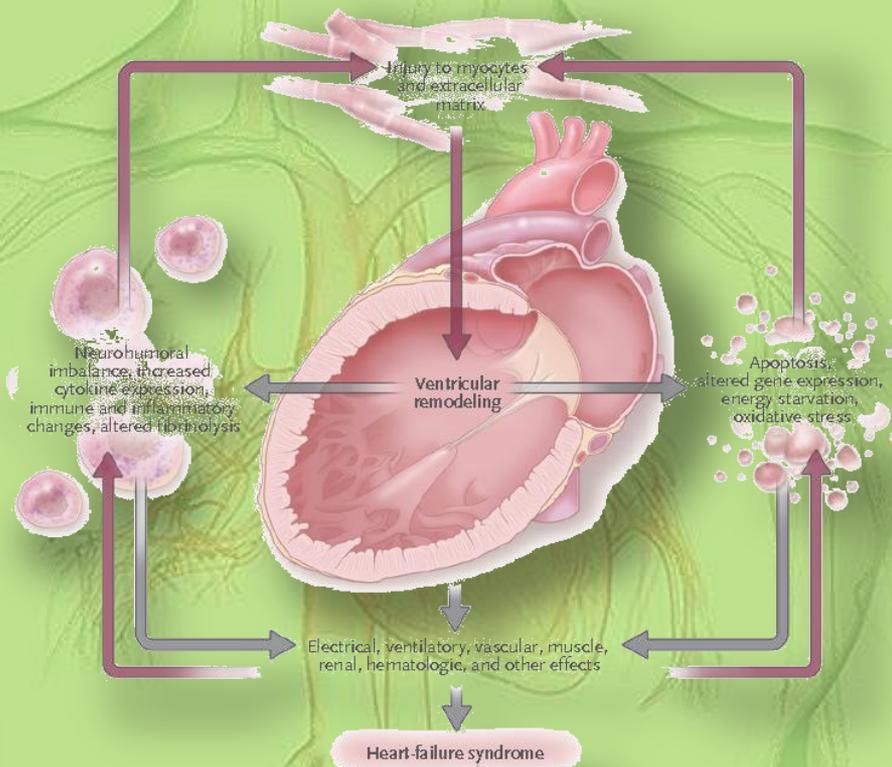
Josep Comín Colet
Servicio de Cardiología Hospital del Mar (BCN)

Luis Almenar Bonet
Oscar Aramburu Bodas
Juan Delgado Jiménez
Juan José Gavira Gómez
Amador López Granados
Nicolás Manito Lorite
Luis Manzano Espinosa
Manuel Méndez Bailón
Antonio Pose Reino

AGENDA

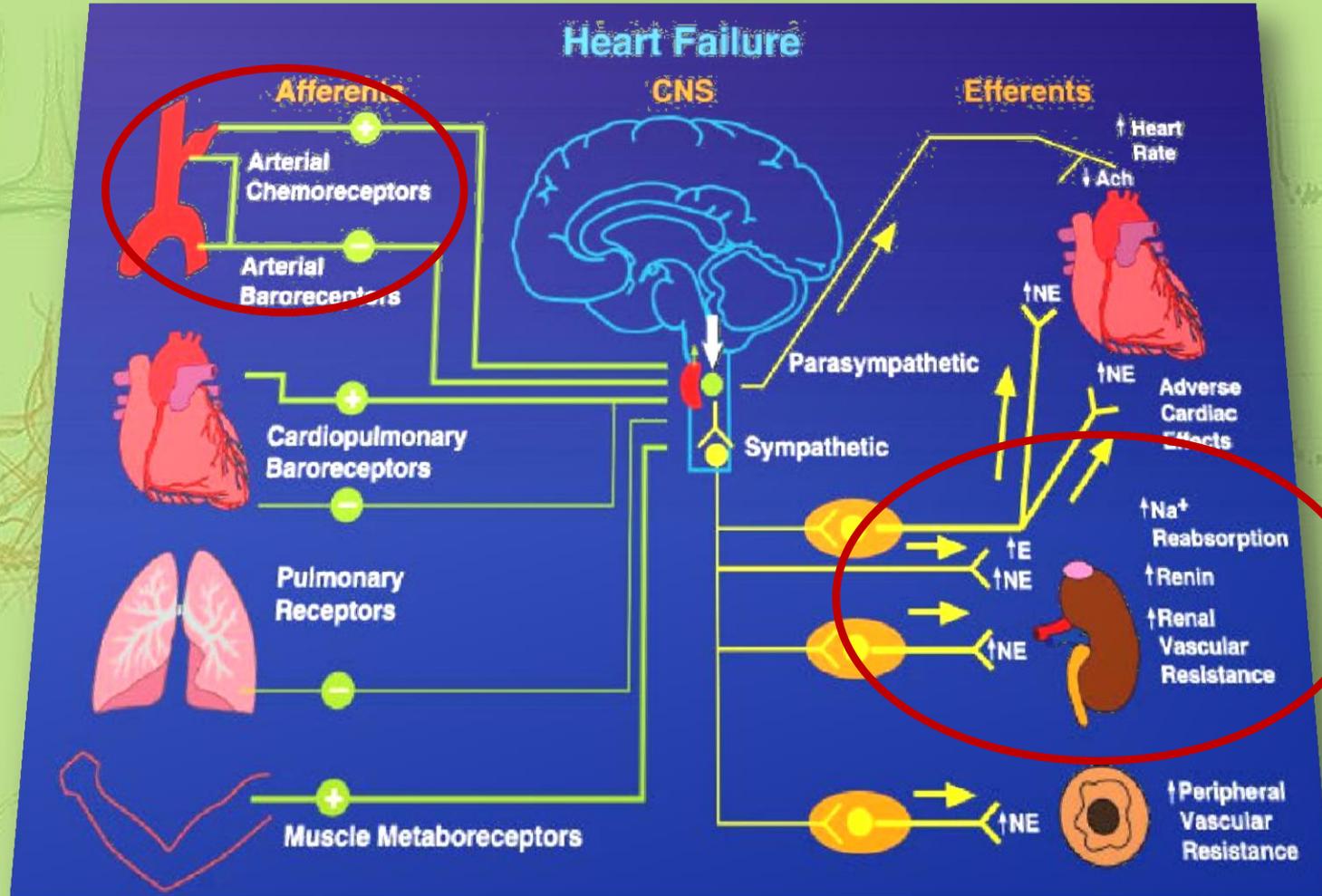
- **FISIOPATOLOGÍA DE LA CONGESTION EN LA I.C.**
- **REFRACTARIEDAD A DIURÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CONGESTIÓN.**
- **TRAYECTORIAS CLÍNICAS EN LA I.C.C. REFRACTARIA A DIURÉTICOS.**
- **ABORDAJE CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DE LA CONGESTIÓN.**

FISIOPATOLOGÍA DE LA CONGESTIÓN

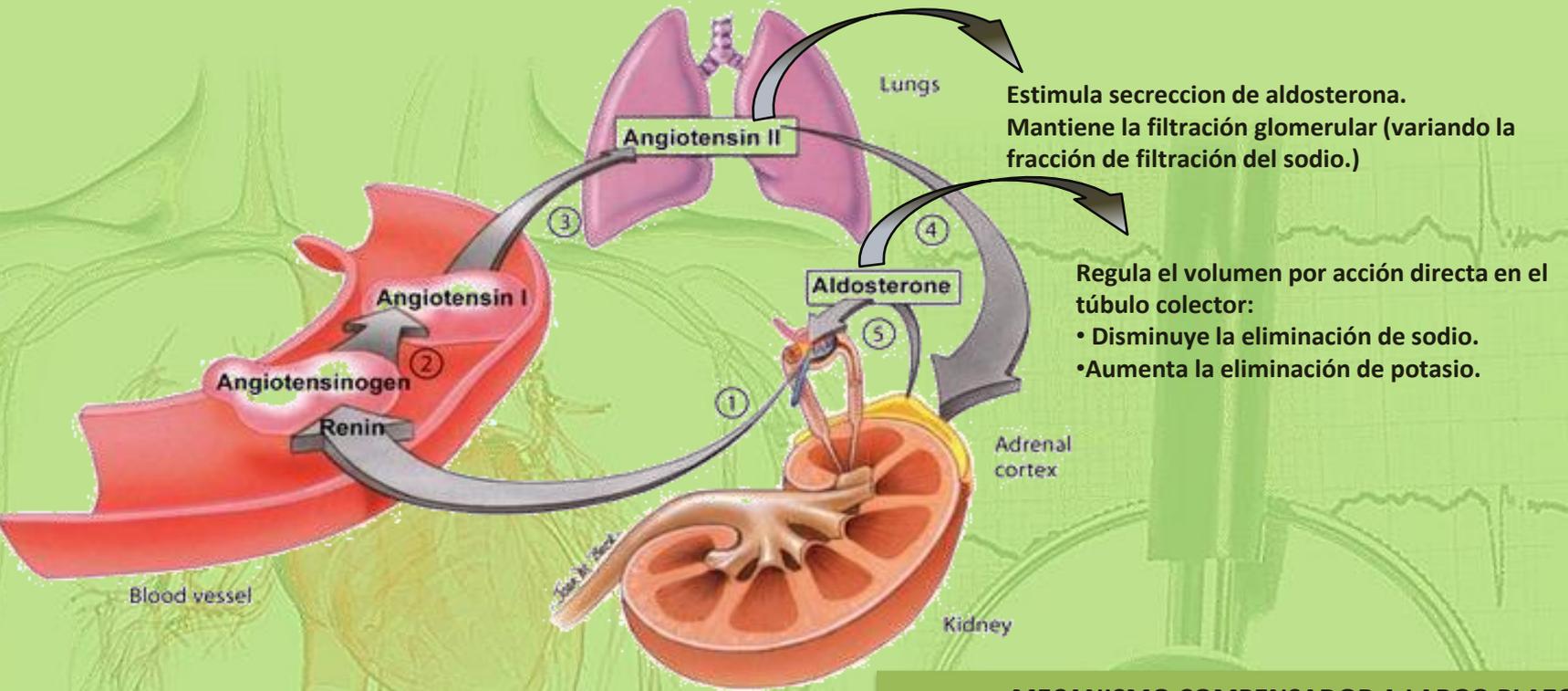


- Modelo fisiopatológico en el que intervienen numerosos sistemas biológicos.
- El principal elemento que determina el remodelado cardíaco es la activación neurohormonal que da lugar a la activación de los sistemas:
 - Sistema simpático.
 - SRAA
 - Vasopresina.
 - Péptidos natriuréticos.

FISIOPATOLOGIA DE LA CONGESTIÓN



FISIOPATOLOGIA DE LA CONGESTIÓN



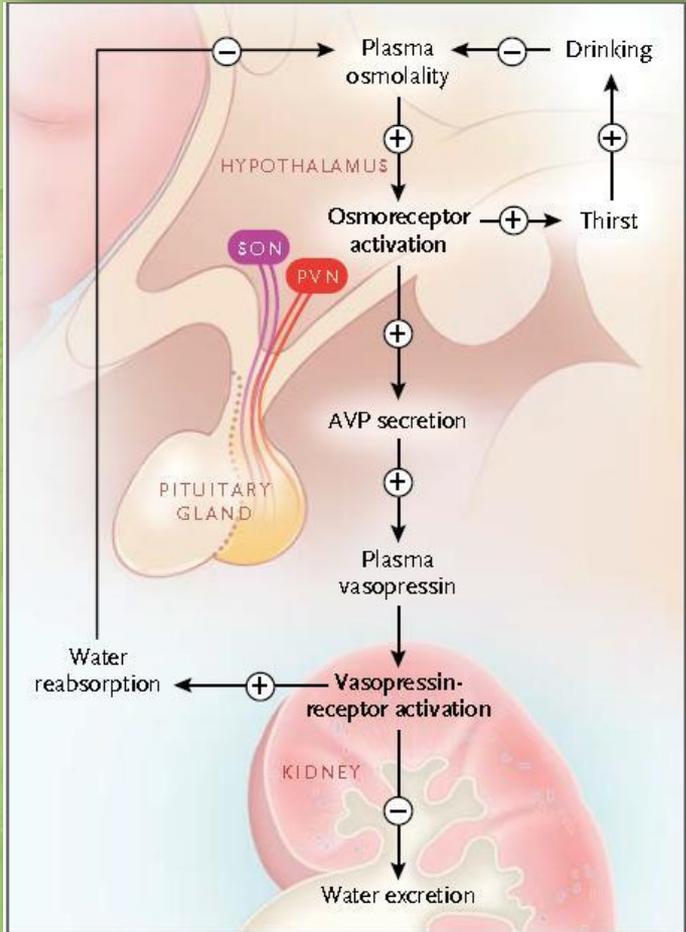
Estimula secreción de aldosterona.
Mantiene la filtración glomerular (variando la fracción de filtración del sodio.)

Regula el volumen por acción directa en el túbulo colector:
• Disminuye la eliminación de sodio.
• Aumenta la eliminación de potasio.

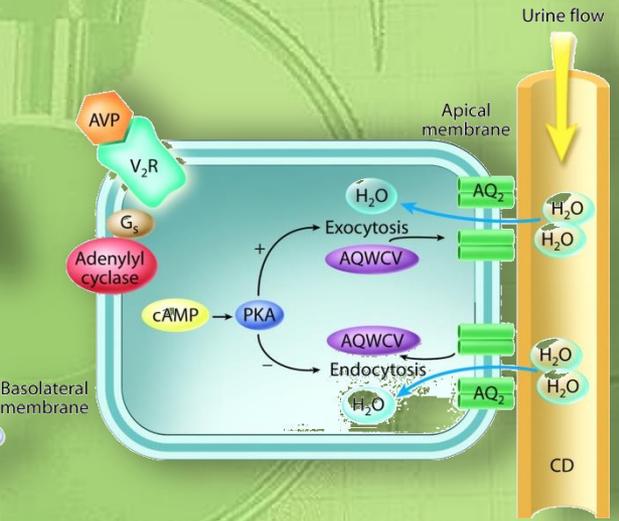
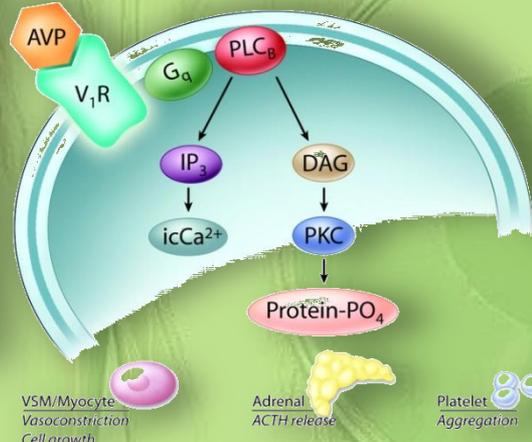
Los niveles de actividad de renina y los de aldosterona guardan relación con la severidad y el pronóstico de la IC. Además en estos pacientes está disminuido el fenómeno de escape a la acción sostenida de la aldosterona

MECANISMO COMPENSADOR A LARGO PLAZO	
ANGIOTENSINA II	ALDOSTERONA
Daño del endotelio vascular	Aumento del estrés oxidativo
Aumento radicales oxidativos	Disminuye producción de NO
Efecto mitógeno en cardiomiocitos	Fibrosis cardíaca
	Taquicardia y arritmias.

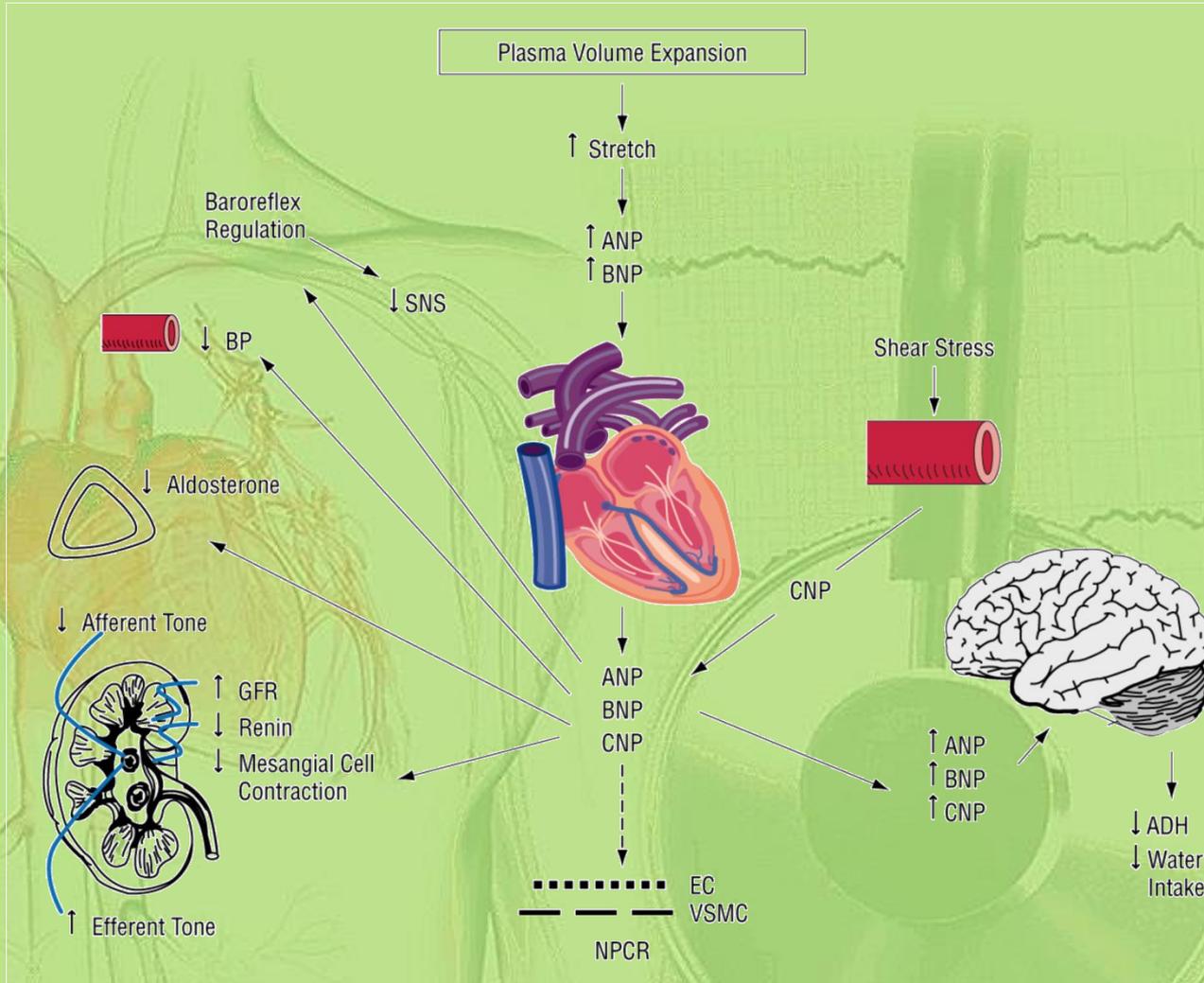
FISIOPATOLOGÍA DE LA CONGESTIÓN



	V1a	V1b	V2
Localización	Musc. Liso vascular	Pituitaria anterior	M. Basal tubo colector renal
Acción	Vasoconstricción Hipertrofia miocárdica	Liberación de ACTH	Expresión de acuaporinas en mb apical
Localización	Plaquetas		Endotelio vascular
Acción	Agregación		Liberación de FvW y Vector VIII
Localización	Miometrio		
Acción	Contracción uterina		



FISIOPATOLOGIA DE LA CONGESTIÓN



REFRACTARIEDAD A DIURÉTICOS

- Persistencia del edema pese a tratamiento diurético adecuado junto a restricción en el aporte de sal.
- 20-30% de los pacientes descompensados por IC.
- Se debe sospechar si aparece una pérdida menor de 0.5-1 Kg de peso/día ó menos de medio litro de líquido al día, a pesar de una adecuada terapia diurética.

Property	Furosemide	Bumetanide	Torsemide
Relative IV potency, mg	40	1	20
Bioavailability, %	10-100 (average, 50)	80-100	80-100
Oral to intravenous conversion	2:1	1:1	1:1
Initial outpatient total daily oral dose, mg	20-40	0.5-1	5-10
Maintenance outpatient total daily oral dose, mg	40-240	1-5	10-200
Maximum daily intravenous dose, mg	400-600	10	200
Onset, min			
Oral	30-60	30-60	30-60
Intravenous	5	2-3	10
Peak serum concentration after oral administration, h	1	1-2	1
Affected by food	Yes	Yes	No
Metabolism	50% renal conjugation	50% hepatic	80% hepatic
Half-life, h			
Normal	1.5-2	1	3-4
Renal dysfunction	2.8	1.6	4-5
Hepatic dysfunction	2.5	2.3	8
Heart failure	2.7	1.3	6
Average duration of effect, h	6-8	4-6	6-8
Approximate cost for oral 30-day supply (community pharmacy), \$	4	4	19-23

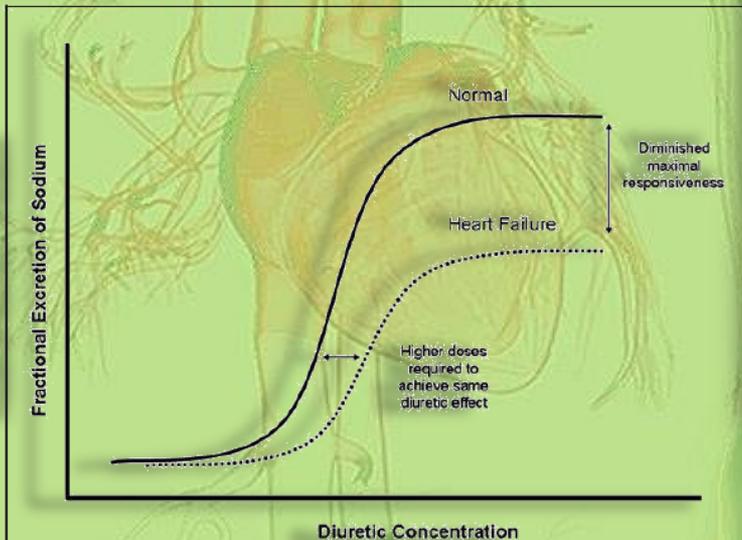


Figure 1. Schematic of Dose-Response Curve of Loop Diuretics in Heart Failure Patients Compared With Normal Controls

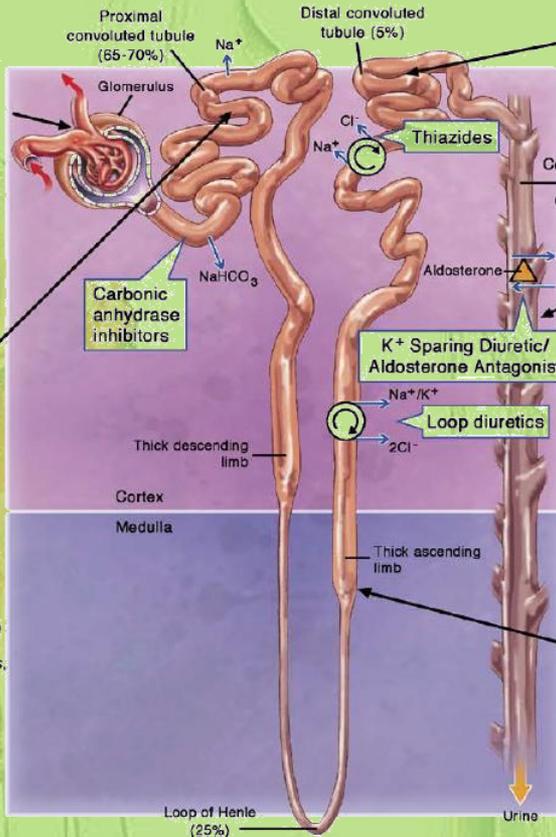
REFRACTARIEDAD A DIURÉTICOS

Reduced GFR:

Barriers	Potential solution
Abnormal glomerular hemodynamics	Discontinue NSAIDs, consider holding ACEI/ARB
Low cardiac output	Hemodynamic support
Chronic kidney disease or functional renal hypoperfusion	Increase LD dose

Proximal Tubule Hyperfunction:

Barriers	Potential solution
Neuro-hormonal activation	ACEI/ARB
Sodium-avid states	Increased LD doses, proximal tubule diuretics (i.e. acetazolamide)
Post-diuretic effect	Multiple daily doses, continuous LD infusion
Excessive daily sodium intake	Sodium restriction



Distal Tubule Hypertrophy:

Barriers	Potential solution
Rebound sodium retention	Sequential nephron blockade (Combination diuretic therapy)

Distal Nephron Hyperfunction:

Barriers	Potential solution
Excessive aldosterone-mediated sodium retention	Aldosterone antagonist, K ⁺ -sparing diuretic (ENaC blocker)
Excessive vasopressin-mediated water retention	Vasopressin antagonist, free water restriction

Loop of Henle Hyperfunction:

Barriers	Potential solution
Braking effect	Higher LD doses

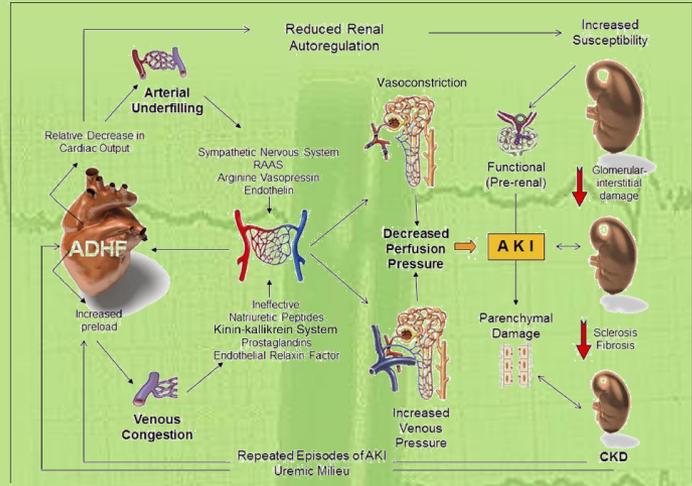
CAUSAS DE RESISTENCIA A DIURÉTICO

- Bajo nivel de diurético en la luz tubular de la nefrona.
- Uso concomitante de aspirina y AINEs.
- Aumento de la absorción de NA en el TCD.
- Hipertrofia e hiperplasia en las células de TCD (Braking phenomenon)
- Retención de sodio compensatoria tras natriuresis efectiva.
- Activación de SRAA y simpático.
- Dosis subterapéuticas de diuréticos.
- Absorción pobre por edema intestinal.
- Elevada ingesta de sal

REFRACTARIEDAD A DIURÉTICOS

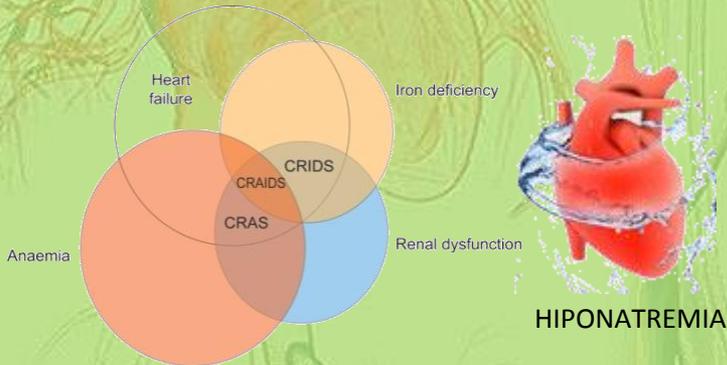
PERFIL CLÍNICO

		Presence of Congestion	
		← -	+ →
		<i>Diuresis Ultrafiltration</i>	
Adequacy of Perfusion	+	Warm & Dry	Warm & Wet
	-	Cold & Dry	Cold & Wet
		<i>Vasodilators Inotropes</i>	



DISFUNCIÓN RENAL

PERFIL ANALÍTICO



POLIFARMACIA

AINES

Thomas SS et al. Circ J 2012; 76: 278-286
Ronco C, et al. JACC 2012; 60: 1031-1042
Mc Dougall et al. Eur J Heart Fail 2012 Aug;14(8):882-6.

REFRACTARIEDAD A DIURÉTICOS

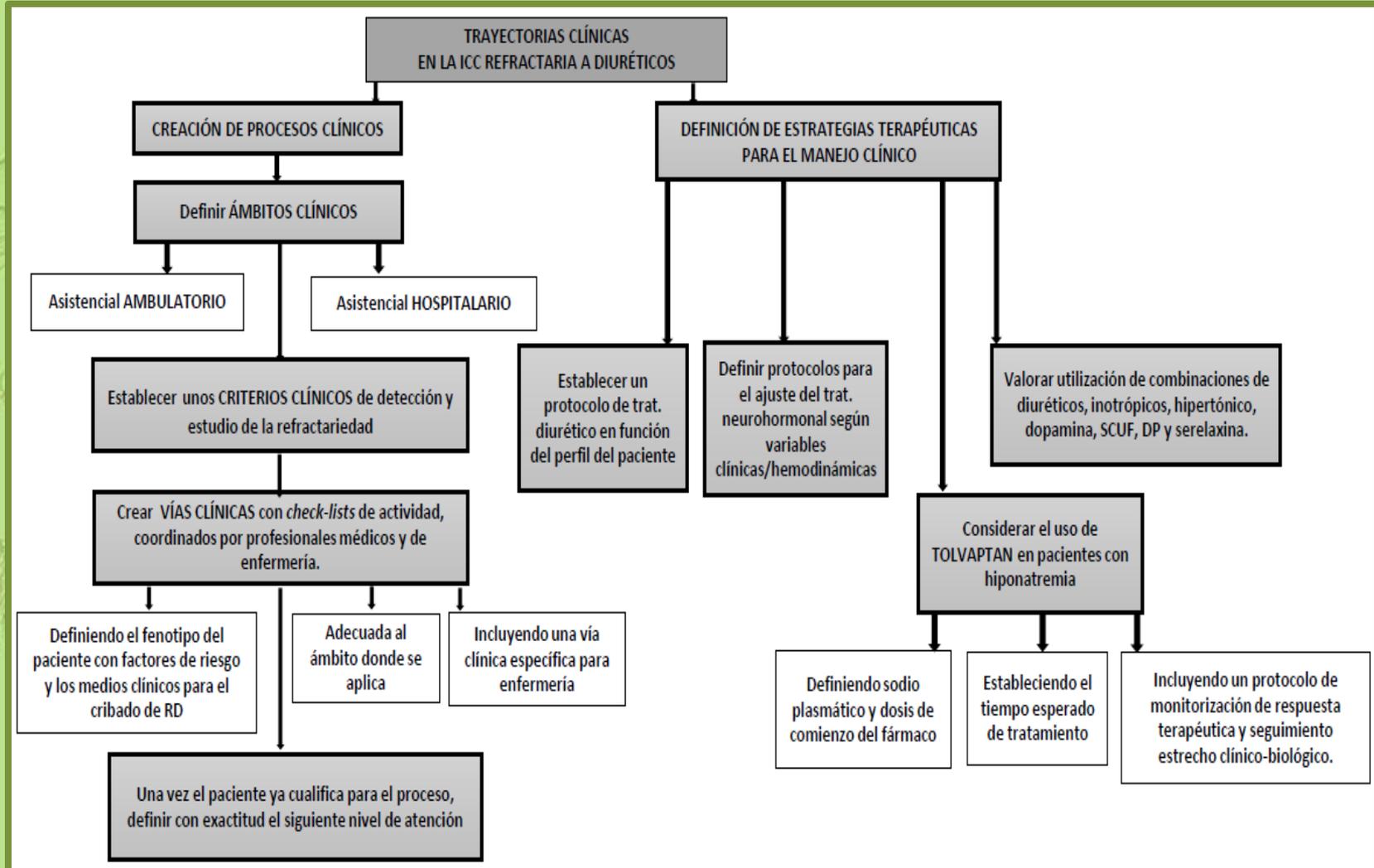
PARÁMETROS UTILIZADOS PARA DETERMINAR LA RESPUESTA A DIURÉTICOS:

- **PROGRESIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS:**
 - Ingurgitación yugular (< 8cms de agua)
 - Ortopnea
 - Edemas
- **DIURESIS Y MODIFICACIÓN DEL PESO**
 - Valorar cambios al tercer o cuarto día de tratamiento.
 - Mejor si se relacionan los cambios con la dosis de diurético.
- **BIOMARCADORES**
 - Aumento del hematocrito.
 - Disminución de péptidos natriuréticos y troponina T
 - Excreción fraccional de sodio.
 - Otros.
- **OTRAS TÉCNICAS**
 - Bioimpedancia
 - Eco (cava inferior).
 - Monitores implantables...

Trayectorias Clínicas en ICC Refractaria a Diuréticos



XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular



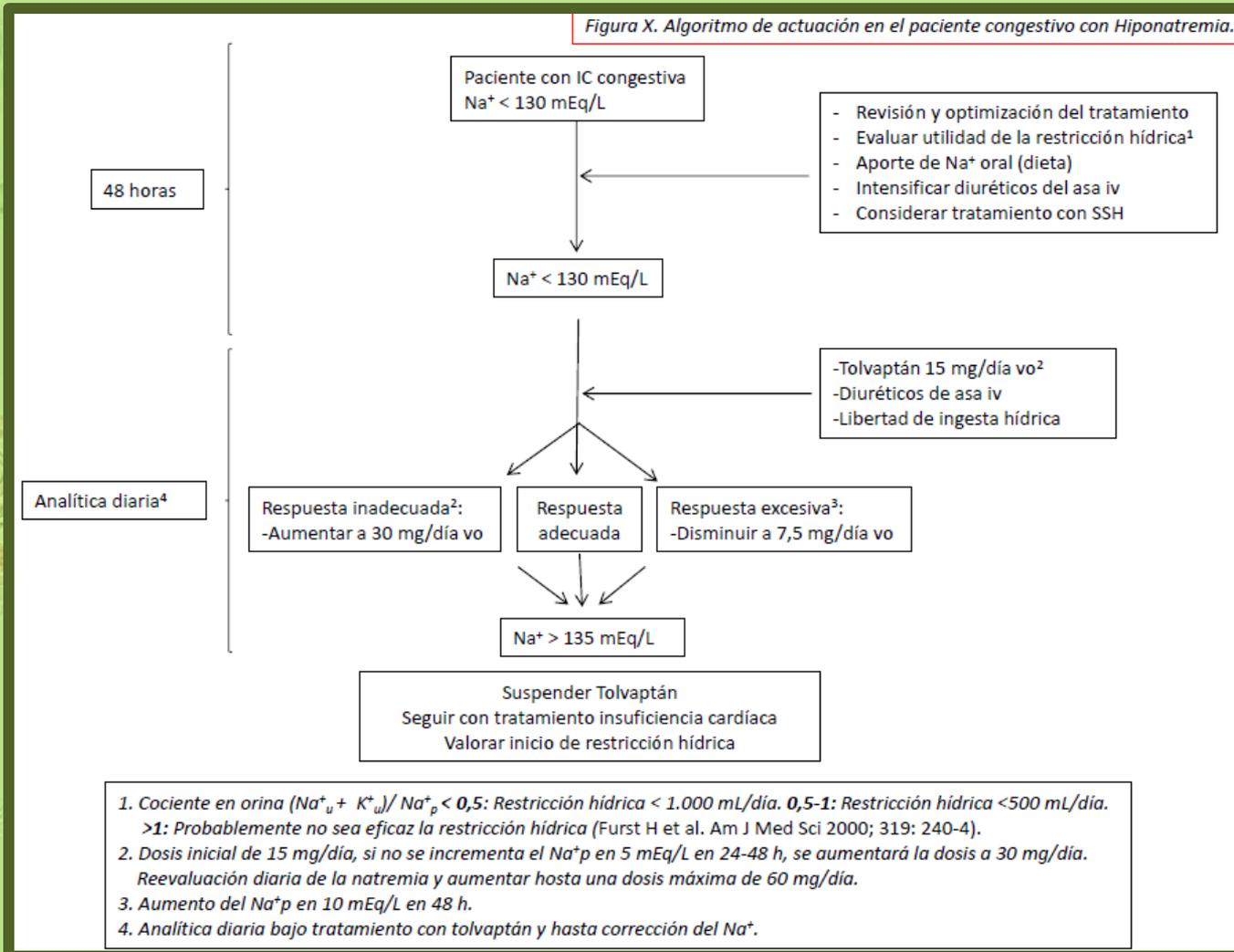
Abordaje Clínico y Terapéutico de la Congestión Refractaria a Diuréticos



Opciones Terapéuticas

- Diuréticos
- Diálisis Peritoneal
- Ultrafiltración
- Antagonistas de los Receptores de Vasopresina (Vaptanes)

Algoritmo de Actuación en el Paciente Congestivo con Hiponatremia



Decálogo Uso del Tolvaptán en Paciente Congestivo Con Hiponatremia

1. Se podrá utilizar **tolvaptán** en pacientes en los que persiste la clínica de **IC congestiva** y bajo tratamiento **óptimo con diuréticos** que presenten **hiponatremia**.
2. El tratamiento con tolvaptán se iniciará con el **paciente hospitalizado**.
3. Se considerará hiponatremia para uso de tolvaptán un valor de **sodio plasmático inferior a 130 mEq/L**.
4. **La dosis de inicio recomendable de tolvaptán será de 15 mg/día**, pudiendo alcanzar hasta una dosis **máxima de 60 mg/día**.
5. Tras la dosis de inicio, la **titulación** se hará en función de la respuesta obtenida a las **24hs del inicio** del tratamiento según si:- Respuesta insuficiente: si el aumento [Nap] es <3 mEq/L en 24hs o <8 mEq/L en 48hs: subir 15 mg/día la dosis tolvaptán.- Respuesta adecuada: si la [Nap] aumenta entre 3 – 5 mEq/L en 24hs o entre 5 – 8 mEq/L en 48hs: seguir con la misma dosis tolvaptán.- Respuesta excesiva: si el aumento [Nap] es >5 mEq/L en 24hs o >10 mEq/L en 48hs: bajar dosis tolvaptán o suspender tratamiento.
6. Se aconseja una **monitorización diaria de los iones y de la función renal** durante el tratamiento con tolvaptán.
7. Durante todo el tratamiento con tolvaptán se permitirá **una ingesta hídrica libre**.
8. La **duración habitual** del tratamiento será **5 - 7 días**.
9. **No será necesario ajustar dosis** en aquellos pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática leve a moderada. No hay información disponible en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática grave. Está contraindicado el uso de tolvaptán en pacientes anúricos, con cirrosis hepática o insuficiencias hepáticas graves.
10. Tras la **retirada de tolvaptán** valorar la reinstauración de la restricción hídrica y se recomiendan evaluaciones periódicas del paciente para evitar recurrencias.

Conclusiones

- La refractariedad a diuréticos puede aparecer hasta en un 20-30% de los pacientes congestivos.
- Aquellos sujetos con IC que desarrollan I. renal a pesar de la elevación de las dosis de diuréticos y persistan congestivos, serán pacientes que desarrollen resistencia y refractariedad diurética.
- Los pacientes con congestión recurrente o refractaria precisan de procesos clínicos bien definidos para su detección y manejo
- Existen diversas opciones terapéuticas para el paciente con IC congestiva que incluyen el uso de tolvaptan en aquellos con hiponatremia