

**CURSO BIANUAL
SOCIEDAD ARGENTINA DE
CARDIOLOGÍA**

CICLO 2024-2025

**TEMA: RESISTENCIA A LOS
DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU
DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO**

**Número de inscripción: 15
Año 2025**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
METODOLOGÍA.....	3
DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN	4
FISIOLOGÍA RENAL Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS.....	4
Eficacia diurética.....	6
Natriuresis.....	7
FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LAS MÉTRICAS DE EFICACIA DIURÉTICA	9
RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS	9
Mecanismos de resistencia a los diuréticos	12
• Resistencia diurética prerenal	12
• Resistencia diurética intrarrenal	13
PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.....	14
TRATAMIENTO DE LA RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS.....	15
Diuréticos de asa.....	15
Diuréticos tiazídicos	16
Acetazolamida.....	17
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2	17
Antagonistas de los receptores mineralocorticoides	19
Acarárticos.....	20
Furosemida más suero salino hipertónico (SSH)	20
Técnicas de ultrafiltración extracorpórea y diálisis peritoneal continua ambulatoria	21
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
TABLAS Y FIGURAS.....	36
AGRADECIMIENTOS	40

INTRODUCCIÓN

La expansión del volumen del líquido extracelular es fundamental para la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC). El aumento del líquido extracelular da lugar a una suma de signos y síntomas, comúnmente conocidos como congestión. Y los diuréticos se encuentran entre las piedras angulares de los tratamientos sintomáticos para la IC.

La mayoría de los tratamientos farmacológicos para la IC, al menos para la IC con fracción de eyección reducida, están respaldados por evidencia de grandes ensayos clínicos que demuestran una mejoría en la mortalidad y/o la hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD). La suma integrada de estos datos ha llevado al concepto de tratamiento médico óptimo (TMO) como un conjunto de medicamentos con claros beneficios en la morbimortalidad. Por el contrario, la evidencia sólida de ensayos clínicos para guiar el uso de agentes diuréticos es escasa.

Los diuréticos de asa se prescriben en el mundo entero con esta finalidad y suelen ser la única terapia aplicada en la mayoría de los casos. Aunque el tratamiento diurético de rutina de los pacientes con IC puede parecer sencillo, abundan las preguntas sobre cuál es la mejor manera de usar los agentes diuréticos, en particular en situaciones de descompensación aguda y más aún ante la resistencia a los diuréticos. Dado que a la inmensa mayoría de los pacientes se les prescriben diuréticos de asa intravenosos para lograr la descongestión, tiene sentido buscar y validar métricas de su eficacia.

La respuesta al tratamiento con diuréticos de asa se puede evaluar de muchas maneras, ya sea cualitativamente (es decir, desaparición de los signos clínicos de congestión o normalización de las presiones de llenado cardíaco) o cuantitativamente (es decir, natriuresis, diuresis, pérdida neta de líquido o pérdida de peso, etc). La evidencia emergente indica que la respuesta al tratamiento descongestivo es un factor pronóstico independiente en la ICAD.

La resistencia diurética (RD) es una entidad frecuente, de mal pronóstico y difícil manejo. Se caracteriza por la persistencia de congestión, con una respuesta diurética o natriurética inadecuada, a pesar de dosis óptimas de diuréticos, probablemente debido a una menor sensibilidad al mismo, lo que conlleva una disminución en la natriuresis.

Los pacientes con IC congestiva se caracterizan por presentar mayor avidez renal por el sodio a lo largo del túbulo renal. El aumento de la reabsorción proximal ocurre por cambios hemodinámicos y neurohormonales propios de la IC. En los pacientes con RD parece que el aumento en la reabsorción distal es clave. A este nivel, cabe destacar el fenómeno de frenado y el remodelado distal de la nefrona. Comprender las bases de la respuesta diurética y los principales mecanismos de RD es fundamental para administrar el tratamiento diurético más adecuado, de forma individualizada, segura y efectiva.

La RD es un reto clínico que necesita definirse con marcadores objetivos que permitan detectarla de manera precoz.

La siguiente revisión tiene como objetivo discutir el concepto de RD, con sus diferentes definiciones y mecanismos subyacentes, para proporcionar una mejor visión fisiopatológica, conocer su importancia pronóstica y sugerir un enfoque de tratamiento integrado.

METODOLOGÍA

La bibliografía utilizada para la confección de la siguiente monografía se basó en una búsqueda sistemática de revistas de interés médico publicadas en inglés y español en ediciones on-line desde 2005 hasta la actualidad.

Los artículos fueron obtenidos utilizando buscadores tales como Pubmed de MEDLINE y Lilacs empleando las palabras claves: “ Diuretic therapy” “ Acute heart failure” “Diuretic resistance”

Además, se utilizó la función de “artículos relacionados” de Pubmed y se realizó la búsqueda manual de citas bibliográficas consideradas relevantes.

Una vez analizados y clasificados los resultados de la primera búsqueda se la enriqueció con artículos adicionales que figuraban entre las referencias de los primeros artículos revisados. Se le dio prioridad a aquellos artículos más actuales.

DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

FISIOLOGÍA RENAL Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS

La fisiología renal es crucial para comprender los efectos de los diuréticos, dado que el riñón es el órgano objetivo de la terapia diurética.

Glomérulo y túbulos proximales: El flujo sanguíneo renal (FSR) representa aproximadamente el 20% del gasto cardíaco y su regulación depende principalmente de las diferencias en la presión arterial y venosa renal. La tasa de filtración glomerular (TFG) está determinada por el número de glomérulos funcionales y las diferencias de presión hidrostática y coloidosmótica entre los capilares glomerulares y el espacio de Bowman (fuerzas de Starling), lo que determina la filtración en el riñón. A pesar de los cambios en el flujo sanguíneo renal, el riñón mantiene mecanismos para preservar una TFG normal, aunque estos mecanismos alteran la relación entre TFG y FSR, lo que puede modificar la absorción tubular de sodio (Na^+)¹.

En el contexto de la insuficiencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco, las presiones de llenado elevadas y la congestión venosa renal conducen a un FSR reducido, lo que requiere un aumento en el TFG de nefrona única para mantener el TFG general. Este aumento compensatorio en la filtración de nefrona única acelera la pérdida de nefronas, afectando a la larga la TFG. Por lo tanto, a medida que disminuye el FSR, los riñones se autorregulan aumentando la fracción de filtración para mantener la TFG^{2,3,4}.

La circulación renal comprende dos lechos capilares: uno de alta presión en los capilares glomerulares, favoreciendo la filtración, y otro de baja presión en los capilares peritubulares, promoviendo la absorción. En condiciones normales, la reabsorción de Na^+ se mantiene estable gracias al equilibrio glomerulotubular. La IC facilita la reabsorción de Na^+ y agua proximalmente. En primer lugar, la fracción de filtración aumentada como consecuencia de la disminución del FSR, y el aumento de las presiones venosas aumenta la presión oncótica capilar peritubular (a medida que se filtra más agua, aumenta la concentración de proteínas en los capilares peritubulares que determinan la presión oncótica). En segundo lugar, los niveles elevados de angiotensina II y aldosterona en la IC, aumentan la reabsorción proximal y distal de Na^+ .

En resumen, se entregará significativamente menos Na^+ a las partes más distales de la nefrona, con importantes implicaciones terapéuticas para el uso de agentes diuréticos de asa^{2,3}.

El asa de Henle: El asa de Henle es esencial en la concentración de la orina mediante la creación de un gradiente hipertónico al eliminar más NaCl que agua del líquido tubular. Este proceso se ve facilitado por una velocidad muy lenta de flujo sanguíneo en contracorriente y un mayor transporte de urea hacia el intersticio. El hecho de que la orina final esté diluida o concentrada depende de la permeabilidad al agua de los segmentos distales de la nefrona, que está determinada por la actividad de los canales de acuaporina-2.

En la IC, la natriuresis y la excreción de agua libre disminuyen. Esto se debe a que menos líquido llega al asa de Henle debido a una mayor reabsorción proximal. Además, la activación neurohumoral estimula aún más la reabsorción activa de Na^+ y un flujo sanguíneo deficiente aumenta la presión oncótica intersticial renal al evitar el lavado de solutos de la médula renal, lo que limita aún más la capacidad de excretar agua⁵.

Mácula densa: La parte final del asa de Henle contiene la mácula densa y las células endocrinas en estrecha relación con la arteriola aferente. El FSR y la TFG están autorregulados por tres mecanismos principales: la respuesta miogénica, la retroalimentación tubuloglomerular y la secreción de renina. La respuesta miogénica ajusta la tensión de los músculos lisos de la arteriola aferente en respuesta a cambios de presión. La retroalimentación tubuloglomerular mediada por el cotransportador sodio-potasio-cloruro (NKCC-2) sensible al diurético de asa, mantiene la TFG cuando disminuye el suministro de solutos a los túbulos, como ocurre en la IC. Además, una disminución de solutos en la mácula densa, en especial de cloro, desencadena la liberación de renina que estimulará aún más la producción de angiotensina II, aumentando así la vasoconstricción de las arteriolas eferentes. Estos mecanismos mantienen constante la TFG, pero a expensas de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁵.

Túbulo contorneado distal y conducto colector: Aunque casi el 90% del Na + filtrado ya se ha reabsorbido antes de llegar a las partes distales, la reabsorción distal de Na + determinará la concentración urinaria final de Na+ y la osmolaridad. La reabsorción depende de la velocidad de flujo tubular y de los niveles de aldosterona y vasopresina arginina (AVP)^{6,7}. Los canales epiteliales de Na+ sensibles a la aldosterona y el simportador Na+/Cl- sensible a tiazidas, favorecen la absorción de Na+, mientras que la AVP facilita la reabsorción de agua al insertar canales de acuaporina⁸. En los pacientes con IC con consumo crónico de diuréticos de asa en dosis promueve la hipertrofia tubular distal, lo que aumenta aún más la retención de sodio.

En conclusión en la IC, el flujo tubular reducido en los segmentos distales de la nefrona, combinado con un flujo sanguíneo reducido en los capilares peritubulares y una mayor reabsorción de sodio, crea un intersticio medular hipertónico. Este gradiente osmótico, junto con la liberación de arginina-vasopresina estimulada por la angiotensina II, promueve la retención de agua libre en los conductos colectores, lo que perjudica la capacidad de dilución del riñón⁹.

RESPUESTA A LOS DIURÉTICOS

Definición

La respuesta a los diuréticos debe evaluarse considerando la dosis, el tipo de agente diurético administrado, el grado de congestión, la composición corporal y la función renal. Es fundamental contar con un indicador objetivable que permita evaluar la respuesta diurética y para ello se han propuesto dos enfoques: la eficacia diurética (ED) y la natriuresis.

Eficacia diurética

La ED se define como la relación entre el volumen urinario o pérdida de peso y la dosis de diurético administrado. Es un parámetro que mostró una asociación entre la respuesta diurética y la evolución clínica en los pacientes con ICAD, pudiendo de esta manera identificar de manera precoz a aquellos pacientes con un pronóstico desfavorable, permitiendo la optimización del manejo terapéutico^{10,11,12}.

El ensayo ASCEND-HF, evalúo la pérdida neta de diuresis o peso por unidad de 40 mg de furosemida en pacientes hospitalizados por ICAD, desde la admisión hasta las 48 horas posteriores. Considero como valor de corte para pérdida de peso de **0,42 Kg/40 mg** y en la diuresis de **1375 ml/40 mg**. Los autores encontraron que los pacientes con baja respuesta eran los que tenían presión arterial más baja, diabéticos, uso prolongado de diuréticos de asa, peor función renal basal y menor diuresis (todos P < 0,01). Es interesante remarcar que la buena respuesta diurética se asoció de forma independiente con un riesgo significativamente menor de mortalidad por cualquier causa a los 30 días o rehospitalización por IC (P < 0,001)¹³.

En publicaciones realizadas en nuestro país, Scatularo C y col, consideraron la relación entre el balance negativo y la dosis de furosemida dentro de las primeras 24 hs de internación y propusieron **11ml/mg** como el valor de eficacia diurética. Ellos demostraron que una menor ED se asoció al punto final combinado de mortalidad cardiovascular intrahospitalaria, mortalidad cardiovascular y reinternaciones por ICAD a 60 días (P = 0,025). También, evidenciaron mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria (P = 0,003), persistencia de congestión a 48 horas (P = 0,007), mayor dosis de furosemida a 72 horas (P = 0,001) y empeoramiento de la ICAD en la internación (P = 0,004)¹⁴.

Valente et al, consideraron la pérdida de peso por cada 40 mg de furosemida, como una métrica objetivable. Encontraron que una reducción inferior a **0.38 kg/40 mg de furosemida** se asoció de forma independiente con presión arterial sistólica baja, niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre, diabetes y enfermedad aterosclerótica (P < 0,05). Además, esta menor respuesta diurética se correlacionó de manera independiente con mayor mortalidad a 180 días (P = 0,005), así como con un aumento del riesgo de muerte o rehospitalización por enfermedad renal o por insuficiencia cardiaca a 60 días (P < 0,001)¹⁵.

La principal limitación de este enfoque radica en que la cuantificación de orina y peso solo refleja cambios en el agua corporal total, sin considerar que la acumulación inicial de sodio precede al aumento del volumen extracelular. La retención de líquidos es un fenómeno pasivo y secundario, pero llamativamente, varios de los parámetros utilizados para monitorizar la respuesta diurética en la ICAD miden el equilibrio de

líquidos en lugar del de sodio, comprometiendo su precisión ya que se basa en la suposición controvertida de que el contenido de sodio en la orina es constante¹⁶.

Natriuresis

Es otra forma para evaluar la respuesta a los diuréticos y consecuentemente la resistencia a los mismos. El ensayo ROSE-AHF analizó la excreción de sodio en 24 horas en 316 pacientes con ICAD tratados con diuréticos, encontraron que una mayor natriuresis se asoció significativamente con menor mortalidad a 6 meses ($P = 0,01$), independientemente del balance de líquidos¹⁷.

Martens P, et al, (2022) realizaron un análisis post-hoc del ensayo ROSE-AHF, con el objetivo de evaluar la relación entre la avidez renal intrínseca de sodio (ARIS) a través de una muestra aleatoria de NaU y la efectividad la respuesta congestiva en pacientes con ICAD. Se clasificó a los pacientes en terciles según la concentración de NaU (ARIS alto un rango entre 19-40 mmol/L, ARIS intermedio un rango entre 41-69 mmol/L, ARIS bajo un rango entre 69-139 mmol/L. Observando que aquellos con ARIS alta mostraron menor pérdida de peso, menor reducción de NT-proBNP, menor respuesta natriurética y una mayor duración de hospitalización. Aunque la intensificación de diuréticos mejoró la natriuresis en este grupo, su respuesta siguió siendo inferior. Estos hallazgos destacan el valor clínico de una muestra aleatoria de NaU para predecir la respuesta a la descongestión y optimizar el tratamiento¹⁸.

Luck A, et al, propusieron que una **natriuresis <60 mmol/L** a las 2 horas de la primera dosis de furosemida, indica una menor respuesta diurética. Estos pacientes presentaron presión arterial de admisión más baja, menor uso previo de antagonistas neurohormonales y más del doble de riesgo de experimentar el punto final primario compuesto de muerte a los 90 días, asistencia circulatoria mecánica y necesidad de inotrópicos al alta ($P = 0,045$). Además, el deterioro de la función renal fue más frecuente en este grupo ($P = 0,05$) y tuvieron hospitalizaciones más prolongadas ($P < 0,006$)¹⁹.

Scaturalo C, y col, proponen como valor de corte una natriuresis de **70 mEq/L** a las 2 horas de la primera dosis de furosemida. Encontraron que una natriuresis basal baja se asoció con RD (44% vs 12%; $P = 0,0001$), persistencia de congestión (26,5% vs 11,4%; $P = 0,05$), mayor dosis acumulada de furosemida a las 72 horas (220 vs 160 mg; $P = 0,0001$), requerimiento de bloqueo tubular (20,6 vs 4,9%; $P = 0,008$), terapia de reemplazo renal (11,8 vs 1,6%; $P = 0,02$), empeoramiento de la ICAD (27% vs 9%; $P = 0,01$), uso de inotrópicos (21% vs 7%; $P = 0,48$), asistencia respiratoria (12% vs 2%; $P = 0,02$) así como mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria (12% vs 4%; $P = 0,1$)²⁰.

Verbrugge, et al (2015), realizaron un estudio de cohorte prospectivo, unicéntrico, de 54 pacientes con ICAD con FEVI menor o igual a 45%, tratados con terapia diurética guiada por protocolo hasta la resolución de la congestión. Se recogió orina durante tres intervalos consecutivos de 24 horas. La respuesta natriurética se definió como natriuresis absoluta (mmol) por mg de bumetanida intravenosa administrada. Se observó que una mayor eficacia natriurética se asoció a una mejor descongestión, mayores reducciones de NT-proBNP ($P = 0,025$) y mejores resultados clínicos, independientemente de la función renal ($P = 0,045$). En contraste, una menor eficacia natriurética se asoció con niveles plasmáticos más altos de aldosterona ($P = 0,013$) y actividad plasmática de renina ($P = 0,033$)²¹.

El ensayo PUSH-AHF (2023) evaluó 310 pacientes con ICAD, asignados aleatoriamente a terapia guiada por natriuresis o tratamiento estándar. En el grupo guiado por natriuresis, la intensificación del tratamiento se aplicó si la natriuresis era menor de **70 mmol/L**. Con este protocolo se logró un mayor nivel de excreción de sodio en 24 h en el grupo guiado (409 ± 178 mmol vs. 345 ± 202 mmol, $P = 0,0061$), pero no hubo diferencias significativas en la mortalidad o rehospitalización a 180 días ($P = 0,6980$). Un hallazgo clave es que en el grupo guiado por natriuresis, la intensificación del tratamiento resultó en dosis más altas de diuréticos de asa, lo cual resultó seguro y no presentó efectos adversos renales o electrolíticos. Los resultados del estudio PUSH-AHF proporcionan la primera evidencia aleatorizada que respalda el uso de la terapia guiada por natriuresis en pacientes con ICAD ²². Aunque el punto de corte coincidió con el estudio de Scatularo, los hallazgos sobre mortalidad y rehospitalización fueron discordantes.

El ensayo ENACT-HF (2024), es un estudio prospectivo, no aleatorizado, abierto, de 2 fases, multicéntrico, internacional. Evaluó la viabilidad y eficacia de un protocolo estandarizado guiado por natriuresis en pacientes con ICAD, comparándolo con el tratamiento estándar de cada centro. Utilizando un punto de corte de **50 meq/L**, los resultados mostraron una natriuresis significativamente mayor en el grupo del protocolo tras un día (282 frente a 174 mmol; $P < 0,001$) y tras dos días (538 vs. 365 mmol; $P < 0,001$), así como una mayor diuresis (5776 vs. 4381 mL; $P < 0,001$). Además, el grupo del protocolo tuvo una estancia hospitalaria más corta ($5,8$ frente a $7,0$ días; $P = 0,036$). La mortalidad intrahospitalaria fue baja en ambos grupos, sin diferencia estadística ²³.

En el ensayo EASY-HF (2024), es un estudio abierto, unicéntrico que aleatorizó a 60 pacientes a un grupo de atención estándar o a un protocolo de aumento de la dosis de diuréticos guiado por enfermeras. Las concentraciones de NaU se midieron en la cama del paciente, lo que proporcionó un resultado de lectura inmediata que permitió ajustes directos al protocolo diurético en caso de una eficacia diurética o natriurética insuficiente (definida como una concentración de NaU inferior a 70 mmol/L, 2 h después de la administración del diurético o una producción de orina por debajo de 3 L después de 24 h). Este ensayo demostró que la titulación individualizada mejoró significativamente la natriuresis (657 ± 273 mmol frente a 820 ± 279 mmol, $P < 0,05$) y la diuresis ($6,0 \pm 1,9$ L frente a $7,3 \pm 2,4$ L, $P < 0,05$) en 48 h sin intervención médica ²⁴.

En conclusión, el protocolo guiado por natriuresis es factible, seguro y efectivo en todos los subgrupos, con un beneficio aún mayor en pacientes con menor TFG y en aquellos que recibían dosis más altas de diuréticos de asa de mantenimiento por vía oral. Es decir, en pacientes que presentan inherentemente una mayor resistencia a los diuréticos. El estudio PUSH-AHF, ENACT-HF y EASY-HF son los primeros de una serie de ensayos sobre descongestión guiada por natriuresis. Se esperan más datos de ESCALATE (tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda guiado por la química urinaria) ²⁵ y DECONGEST (tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda con sobrecarga de volumen guiado por la evaluación seriada del sodio en orina) ^{25,26} (**ver Tabla N° 1**).

FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LAS MÉTRICAS DE EFICACIA DIURÉTICA.

- **Error de medición:** Las métricas utilizadas en el manejo de la ICAD presentan limitaciones significativas. La producción de orina, el balance neto de líquidos y la pérdida de peso son susceptibles a errores de medición, especialmente en pacientes frágiles o sin sonda vesical. Además, el balance de líquidos es complejo de evaluar, y su correlación con la pérdida de peso es deficiente incluso en ensayos clínicos rigurosos ²⁷.
- **Conveniencia/complejidad:** Algunas métricas requieren más esfuerzo para medirlas (por ejemplo, el balance neto de líquidos) o necesitan análisis y/o cálculos de laboratorio (por ejemplo, natriuresis, excreción fraccional de sodio, relación natriuresis/furosemida) por lo cual su uso para guiar el tratamiento diario de pacientes con ICAD puede ser engorroso y/o impreciso.
- **Plausibilidad biológica:** Una limitación importante de la producción de orina, la pérdida de peso y el balance neto de líquidos es que estas métricas no distinguen entre deshidratación y descongestión, siendo esta última la eliminación de agua y sodio. Esta distinción es relevante, ya que los antagonistas de la vasopresina arginina que inducen la excreción de agua pura sin impacto en la natriuresis, alivian los signos clínicos de congestión, pero no tienen impacto en los resultados a largo plazo en un paciente con una ICAD ²⁸. Es importante reconocer que la mayoría de los pacientes con ICAD en realidad tienen una osmolalidad sérica normal a alta ^{28,29}. Como el volumen extracelular está gobernado por la homeostasis del sodio y no del agua, la natriuresis puede captar mejor los efectos a largo plazo de la terapia con diuréticos de asa respecto el estado del volumen ³⁰.
- **Tasa de filtración glomerular en contexto de tratamiento diurético:** La TFG es un indicador clave de la función renal, reflejando la capacidad de depuración de desechos tóxicos de los riñones. La homeostasis del sodio y el volumen está predominantemente influenciada por la función tubular renal ³⁰. Tal es así, que durante el tratamiento descongestivo en la ICAD, solo se ha encontrado una correlación modesta entre el empeoramiento de la TFG y los biomarcadores de lesión tubular ^{31,32}. Esto explica por qué la eficacia de los diuréticos de asa no se corresponde con el empeoramiento incidental de la función renal durante la descongestión ^{10,33}. Cabe aclarar que en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, con TFG más baja, la resistencia a los diuréticos es mucho más frecuente ^{10,33,34,35}. (ver Tabla N° 2)

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS

La resistencia a los diuréticos de asa en la ICAD es un fenómeno multifactorial. Se asocia con alteraciones en la farmacocinética del fármaco, perfusión renal y el volumen circulatorio efectivo deteriorados, activación neurohumoral, retención de sodio post-diurético, el fenómeno de frenado y las adaptaciones funcionales y estructurales en la nefrona. Sabemos que éste es un fenómeno clínico complejo, de difícil abordaje terapéutico y con mal pronóstico, pero, llamativamente hasta el día de hoy, carecemos de una definición

universalmente aceptada. Se suele definir como la incapacidad para conseguir la descongestión, con una respuesta diurética o natriurética insatisfactoria, a pesar de administrar un régimen diuretico óptimo ³⁶.

Diferentes autores han propuesto criterios específicos para su identificación. Gerald W. et al y Trullas, et al, la definen como congestión persistente a pesar de un requerimiento de furosemida **mayor a 80 mg/día** ^{37,38}. Scatularo C, y col, establecen un umbral de requerimiento de furosemida mayor o igual a **240 mg/día** en infusión continua durante las primeras 72 horas del ingreso ^{14,20}. El estudio DAPA-RESIST, la define como una disminución de peso menor a 1 kg o balance hídrico negativo menor a 1 litro en 24 horas pese al requerimiento endovenoso de furosemida mayor o igual a **160 mg/día** ³⁹. En el ensayo 3T, se define como una diuresis total menor a 2 litros en 12 h a pesar de recibir una dosis equivalente de furosemida mayor o igual a **240 mg/día** ⁴⁰. El estudio RICA mantiene el criterio de congestión persistente a pesar de una dosis de furosemida mayor a **80 mg/día** ³⁸. El estudio SECRET of CHF, define la resistencia a los diuréticos como una diuresis menor o igual a **125 ml/h tras una dosis mayor o igual a 40 mg de furosemida endovenosa** ⁴¹.

Otros estudios proponen criterios basados en sodio urinario. El ensayo DECONGEST establece un punto de corte de **NaU menor o igual a 80 mmol/L post diurético**, aunque sus resultados aún no están publicados ^{25,26}. El estudio P-Value-AHF (2024) introduce el criterio combinado de diuresis **<300 mL en 2 horas y sodio urinario <70 mmol/L**, posterior a la primera dosis de furosemida endovenosa, que podría ser de 40 mg, en pacientes sin tratamiento previo con diuréticos y en aquellos que tomaban torasemida oral <40 mg, u 80 mg en pacientes que tomaban torasemida oral ≥40 mg al día ⁴².

Pellegrino M, et al, (2024) propusieron una nueva definición de ED basada en la excreción de NaU y la dosis de diurético de asa administrada, estableciendo un umbral de **31 mmol NaU por cada 40 mg de furosemida**, por debajo del cual se diagnosticó la RD. El estudio evaluó 53 pacientes con ICAD y comparó su nueva definición contra criterios utilizados históricamente para definir la eficacia diurética, basados en peso, diuresis y natriuresis a las 2 horas. Los valores de corte para las distintas métricas fueron:

- ED basada en la relación peso/furosemida: **0.42 Kg/40 mg**
- ED basada en la diuresis/furosemida: **1375 ml/40 mg**
- ED basada en Natriuresis (muestra de NaU tomada a las 2 horas de la 1ra administración de furosemida): **70 mmol/L**
- ED basada en la relación de natriuresis/furosemida: **31 mmol/40 mg**

Tales puntos de corte de ED se utilizaron para identificar pacientes con o sin RD, encontrado discrepancias significativas. La definición basada en NaU localizada no logró diferenciar entre pacientes resistentes y no resistentes, mientras que otras métricas, como la basada en peso, mostraron una mejor capacidad discriminativa. La definición basada en diuresis solo encontró una TFG más baja ($P = 0,023$) y una mejor FEVI ($P = 0,05$) en los pacientes con RD; sin diferencias en otros parámetros antes, durante o después del tratamiento con diuréticos intravenosos. Por otro lado, la definición basada en peso mostró una mejor discriminación de los pacientes con RD, evidenciada por una TFG más baja ($P < 0,001$) y un mayor uso crónico de diuréticos de asa (40 mg, 20–75 frente a 22,5 mg, 0–40, $P = 0,022$). Los pacientes identificados como RD fueron tratados con dosis acumuladas más altas de furosemida (1560 mg, 1020–2600 vs 480 mg,

240–720, P = 0,001) durante un período de tiempo similar, con una diuresis total comparable (P = 0,54), pero con una tendencia hacia una menor pérdida de peso (4 kg, 1,5–6,5 vs 6 kg, 4–8, P = 0,06) durante la terapia diurética guiada por protocolo ⁴³.

Al aplicar la nueva definición de ED (**31 mmol/40 mg de furosemida**), se observó que los pacientes con RD recibieron dosis más altas de diuréticos de asa (P = 0,002), con mayor frecuencia de uso de una segunda clase de diuréticos (P = 0,007), y presentaron una TFG más baja (P < 0,001). No se encontraron diferencias significativas en la FEVI basal, valores de BNP, peso corporal, ni prevalencia de IC de novo.

El análisis univariable mostró que la IC de novo, el uso de otros diuréticos, la dosis de diurético de asa y la enfermedad renal crónica (ERC) se asociaron significativamente con RD, pero en el análisis multivariable sólo para la ERC y la dosis habitual de diurético de asa mantuvieron una asociación significativa ⁴³.

Los pacientes con RD recibieron dosis acumuladas de diuréticos e.v. comparables, pero durante un período de tiempo más corto (P = 0,033. Así también tuvieron una menor diuresis total (P = 0,007) y menor pérdida de peso (P = 0,023) durante la terapia diurética protocolizada. Además, se observó una tendencia hacia una menor incidencia de empeoramiento de la función renal en los pacientes con RD (P = 0,09). Al momento del alta, no se encontraron diferencias en la incidencia de descongestión satisfactoria o en la duración media de la hospitalización al utilizar la definición basada en NaU, así como las otras definiciones. Entre los resultados exploratorios, el compuesto de mortalidad a los 6 meses u hospitalizaciones por IC fue más frecuente en pacientes con RD cuando se aplicó la definición basada en NaU (P = 0,008) ⁴³.

La nueva definición de respuesta diurética basada en NaU, identifica con precisión a los pacientes con RD, quienes se caracterizan por un uso habitual de dosis más altas de diuréticos en el hogar y una menor TFG basal. Una menor TFG podría perjudicar el suministro de diuréticos al túbulo y disminuir la respuesta a este, mientras que el uso crónico de diuréticos de asa podría causar hipertrofia tubular distal, promoviendo la avidez y retención de sodio distal. Estos pacientes muestran una menor efectividad a los diuréticos de asa intravenosos en dosis altas, incluso cuando se aplica un protocolo de aumento rápido de la dosis ⁴³.

En comparación con las métricas históricas, la nueva definición supera a las basadas en NaU puntual y diuresis, las cuales no discriminaron adecuadamente a los pacientes con RD. En este sentido, el peor desempeño de la definición derivada de la diuresis podría explicarse por el hecho de que es bien sabido que la recolección de orina en la práctica clínica a menudo es de baja fidelidad e incompleta ^{17,27}. En cambio, la definición basada en el peso mostró una mejor capacidad de estratificación de los pacientes que las otras dos definiciones históricas, lo que respalda la importancia de incluir la dosis de furosemida administrada en la definición de RD. Los pacientes con RD según la definición basada en el peso recibieron dosis más altas de diuréticos, mientras que aquellos identificados mediante la nueva definición basada en NaU fueron seleccionados rápidamente como no respondedores y sugería cambiar la estrategia de descongestión en vez de permitir un mayor aumento de la furosemida.

Solo la nueva definición de resistencia a los diuréticos identificó a pacientes con mayor riesgo de mortalidad a los 6 meses y hospitalizaciones por IC. Es así como esta nueva definición propuesta, basada en NaU puede considerarse una métrica eficaz para evaluar ED y a su vez identificar rápidamente pacientes con RD inicial. Esta métrica cuantitativa, que refleja la excreción de NaU y la dosis de diurético administrada, es

más precisa que parámetros sustitutos como el peso corporal o la diuresis. Además, estudios recientes demuestran que la terapia diurética guiada por natriuresis mejora la descongestión a corto plazo con respecto al tratamiento estándar, al inducir un aumento rápido de la dosis de diuréticos de asa o promover la terapia combinada^{22,44}.

Magallón B, et al, siguiendo la recomendación de las guías europeas, evaluaron la diuresis y natriuresis tras la primera administración de furosemida. Y definieron como resistencia diurética temprana, a la diuresis menor a **600 ml en 6 horas y/o natriuresis menor a 70 mEq/L**⁴⁵.

En conclusión, la RD en ICAD se puede definir de varias maneras, incluyendo la respuesta diurética, natriurética y la necesidad de altas dosis de diuréticos. Sin embargo, la capacidad de poder identificar tempranamente una respuesta diurética ineficaz posterior a la primera dosis de furosemida se traduce como RD temprana y varios estudios han relacionado su aparición con un pronóstico desfavorable. Al definir de esta manera la RD, nos permite identificar de manera precoz a los pacientes que se beneficiarán de estrategias terapéuticas alternativas e intensivas, para lograr una adecuada descongestión.

Mecanismos de resistencia a los diuréticos

Al abordar la RD, es crucial reconocer que la capacidad del riñón para generar resistencia a los diuréticos es la razón principal por la cual los diuréticos de asa no son peligrosamente inseguros. Si la respuesta diurética inicial se mantuviera, la infusión continua de diurético de asa resultaría en la pérdida de una gran cantidad de NaCl y orina en un paciente con función renal normal. El frenado diurético, previene lo que de otro modo probablemente sería una diuresis fatal. Se desconoce, pero es bastante probable, que muchos de los mecanismos subyacentes de la RD sean efectos del frenado diurético.

La RD se puede dicotomizar en prerenal e intrarrenal, siendo esta última subdividida según los segmentos anatómicos de la nefrona en donde se origina el mecanismo de resistencia (**ver Tabla N° 3**).

- **Resistencia diurética prerenal**

Hipocloremia: El cloro desempeña un rol esencial en el equilibrio ácido-base, gracias a su relación inversa con el bicarbonato y en la regulación de la presión osmótica. La hipocloremia, ya sea por dilución, uso de diuréticos, restricción dietética, o absorción reducida debido al edema intestinal, influye significativamente en la resistencia diurética, independiente de los niveles séricos de sodio, como se demostró en un análisis post hoc del estudio ROSE⁴⁶. Además, se asocia de manera independiente con mayor mortalidad en diversas cohortes de pacientes⁴⁷. La hipocloremia induce la expresión del cotransportador sodio-cloro (NCC) y favorece la aparición y mantenimiento de la alcalosis metabólica a través del intercambiador cloro-bicarbonato vía pendrina. A diferencia del sodio, el cloro es el principal regulador de la producción de renina en el aparato yuxtaglomerular, aumentando la reabsorción de sodio en presencia de hipocloremia⁴⁸. También tiene efectos adicionales en la regulación del volumen de agua intraeritrocitario y en la distribución de líquido entre el espacio intersticial e intravascular⁴⁹. La reposición de cloro podría tener beneficios clínicos. Además, si

tenemos en cuenta que aproximadamente el 90% del cloro aportado en la dieta es en forma de sal, esto podría explicar la escasa evidencia a favor de la restricción de sal en la dieta⁵⁰.

Alteraciones hemodinámicas: En pacientes con ICAD, la aparición de RD se debe principalmente a mecanismos intrarrrenales, más que a alteraciones hemodinámicas leves a moderadas. El tratamiento con vasodilatadores, dopamina y milrinona no aumentó la diuresis, natriuresis o la pérdida de peso en pacientes sin perfiles hemodinámicos graves^{51,52,53}. Por lo tanto, los trastornos hemodinámicos clínicamente significativos, como la hipotensión o la IC de bajo gasto, deben recibir tratamiento específico y probablemente así, mejoren la RD. Sin embargo, el uso de inotrópicos solo para mejorar la diuresis sin un objetivo hemodinámico específico ha demostrado ser ineficaz.

Alteración en la ingestión y absorción: Los diuréticos de asa se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal, sin embargo, en la IC su absorción se ralentiza debido a la congestión de las asas intestinales⁵⁴, perjudicando la natriuresis, especialmente cuando aumenta el umbral natriurético, como ocurre en la ICAD⁵⁵. En pacientes con IC, la curva dosis-respuesta se desplaza hacia abajo y hacia la derecha. El eje x para la dosis de diurético está en la escala logarítmica, lo que sugiere que se requieren aumentos sustanciales en la dosis para lograr un aumento en el efecto diurético. (**ver Figura N° 1**). La relación logarítmica subyace a la recomendación común de duplicar la dosis si no se obtiene respuesta con una dosis inicial. Una vez que se alcanza el techo, aumentar las dosis del diurético para lograr niveles pico más altos no aumentará la natriuresis, sin embargo, probablemente tendrá un efecto natriurético adicional, porque una dosis más alta mantendrá las concentraciones séricas del diurético por encima del umbral durante más tiempo.

Alteración en la distribución y metabolismo: La furosemida está fuertemente unida a la albúmina (>90%), impidiendo su acceso al lumen tubular por filtración glomerular desde los capilares peritubulares. Para llegar al líquido tubular y, por lo tanto a sus sitios de acción, utilizan varios transportadores de aniones orgánicos. Por lo tanto, la hipoperfusión renal, así como la hipoalbuminemia pueden provocar un menor efecto diurético y consecuentemente RD. No obstante, mientras la albúmina sérica sea superior a 2,5 g/dl, la infusión de albúmina no parece mejorar significativamente la eficacia natriurética⁵⁶. En cuanto al metabolismo, la furosemida tiene una vida media relativamente corta, por lo tanto, la natriuresis disminuye entre 3 a 6 horas tras su administración, lo que justifica su administración dos veces al día. En pacientes con IC estable, la natriuresis se equilibra con la ingesta diaria de sodio. Sin embargo, en la descompensación de la IC, la excreción urinaria de sodio disminuye, lo que reduce la eficacia de los diuréticos.

- **Resistencia diurética intrarrrenal**

Adaptaciones renales en pacientes con IC: Aunque el sodio se filtra libremente a través del glomérulo renal, se reabsorbe un 99% en los túbulos renales, principalmente en el túbulo proximal y el asa de Henle. En la IC las alteraciones hemodinámicas y la estimulación neurohumoral aumentan la avidez renal de sodio, de una forma más desproporcionada en relación con la retención de agua. Además, el uso crónico de diuréticos de asa genera adaptaciones en la nefrona que pueden reducir su eficacia. Estos fármacos inhiben la reabsorción de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle, lo que inicialmente aumenta la natriuresis.

Sin embargo, con el tiempo, se desarrolla un mecanismo compensatorio de absorción distal de NaCl. Mecanismo conocido como "**Fenómeno de frenado**", que disminuye progresivamente la excreción neta de sal. Si este proceso se mantiene a largo plazo por el uso crónico de diuréticos de asa, se produce una remodelación estructural de la nefrona, caracterizada por hipertrofia del túbulito contorneado distal y del conducto colector. Entre los mecanismos involucrados en esta adaptación destacan:

- Activación del SRAA, que estimula el canal epitelial de sodio y aumenta la reabsorción luminal de Na⁺.
- Síntesis de nuevas proteínas, favoreciendo la absorción transepitelial de solutos.
- Mayor activación del cotransportador sodio-cloruro, impulsado por la alcalosis metabólica y la hipocalcemia. (**ver Figura N° 2**)

Enfermedad renal crónica: Los diuréticos llegan al espacio luminal utilizando unos transportadores orgánicos ácidos (diuréticos de asa, tiazida y acetazolamida) presentes en el túbulito contorneado proximal. Por ello en situación de acidosis metabólica o en pacientes con hiperuricemia secundaria a insuficiencia renal, la entrada al túbulito de los diuréticos de asa, tiazídicos y acetazolamida puede estar disminuida por competencia. Por lo tanto, es razonable incrementar la dosis del diurético de asa para que, por ley de masas, éste desplace a la urea para ser transportado. Así mismo en la ERC existe proteinuria significativa, como resultado de daño glomerular o tubular, lo que aumenta la unión de los diuréticos de asa a proteínas en la luz tubular, impidiendo su acción farmacológica. Además, en la ERC existe un menor número de nefronas funcionales y un FSR reducido, provocando concentraciones tubulares de diurético bajas, con la consiguiente menor respuesta⁵⁷. Esto explica el desplazamiento de la curva dosis-respuesta de los diuréticos de asa en pacientes con ERC.

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

La prevalencia real de RD es probablemente desconocida debido a la falta de una definición consensuada y estudios centrados en esta cuestión. El estudio RICA³⁸ es el primero en describir la prevalencia de RD en una cohorte de 2037 pacientes ancianos con descompensación aguda de IC crónica, utilizando la definición de congestión persistente a pesar de una dosis diaria de furosemida > 80 mg. Reveló una prevalencia del 21%. Además, observaron que la presencia de RD se asoció de forma independiente con el aumento del riesgo de muerte a un año en 1,37 veces (P = 0,018). Los pacientes con RD presentaron con mayor frecuencia una etiología isquémica de IC (P = 0,01), valores más bajos de FEVI (P = 0,006), clase funcional más avanzada (P < 0,001), ERC (P < 0,001)^{37,38} y más comorbilidades como hipercolesterolemia (P = 0,01), diabetes mellitus (P = 0,05), y cáncer (P = 0,03). También mostraron un peor estado funcional medido con el índice de Barthel (P < 0,001), el cual se asocia con mortalidad en pacientes con IC, tanto en el contexto crónico como agudo^{58,59}. Es interesante e importante observar que los pacientes tratados previamente con diuréticos de asa antes del ingreso recibieron con mayor frecuencia diuréticos adicionales, como tiazidas o diuréticos ahorreadores de

potasio. El bloqueo secuencial de la nefrona mediante la adición de una segunda clase de diuréticos es una estrategia atractiva para evitar y/o superar la RD, pero el momento óptimo de indicarlo sigue sin determinarse.

Magallón B, et al, en su estudio publicado en el año 2022, evaluó la prevalencia de la resistencia diurética temprana tras la primera administración de diuréticos de asa en pacientes con ICAD. Se observó que

el 28,8% de pacientes presentaron RD temprana. Estos pacientes presentaron presión arterial sistólica más baja, peor TFG, niveles más elevados de aldosterona, mayor uso ambulatorio de furosemida ambulatoria y durante el ingreso estos pacientes requirieron con mayor frecuencia tiazidas e inotrópicos. Es decir, mostraron algunas características tradicionalmente descritas en pacientes con RD en otros entornos⁴⁵.

El estudio P-Value-AHF (2024), es un estudio prospectivo que investigó la prevalencia y las características de la RD temprana de 93 pacientes con ICAD. Observaron que solo el 2,2 % de pacientes presentaron RD, lo que afectó los análisis estadísticos. En un análisis post-hoc de las características basales de los pacientes con respuesta diurética suficiente (n = 91) comparándolos con aquellos con RD (n = 8). Evidenció que los pacientes con RD presentaron presión arterial y frecuencia cardiaca más baja, mayor prevalencia de enfermedades renales o hepáticas crónicas, y niveles séricos más altos de creatinina y potasio, con sodio sérico más bajo. Los signos clínicos de congestión y FEVI fueron similares entre ambos grupos. Este subestudio indicó que la prevalencia de RD temprana en una población no seleccionada con ICAD es muy baja, afectando a menos del 5% de los pacientes⁴².

En la literatura médica múltiples autores mencionan una prevalencia de resistencia a los diuréticos en contexto de ICAD que va desde 20 al 50 %^{60,61}. A pesar de las diferencias en los estudios, los resultados sugieren que la RD es un problema común en la práctica clínica.

TRATAMIENTO DE LA RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS

El objetivo del tratamiento diurético es generar un balance natriurético que supere las adaptaciones antinatriuréticas propias del riñón y las relacionadas con el tratamiento diurético. Detallaremos a continuación los fármacos propuestos, así como las estrategias para optimizar su uso, evitar y/o superar la RD.

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa son la piedra angular del tratamiento de la ICAD; tal es así que todas las definiciones de RD, hasta el momento, parten de la falta de eficacia de estos fármacos. Sin embargo, durante décadas, las recomendaciones sobre la titulación del tratamiento diurético en la ICAD se han basado en la opinión de expertos como consecuencia de la falta de ensayos controlados aleatorizados (ECA) concluyentes.

El ensayo DOSE-HF empezó a dilucidar el paradigma al evaluar diferentes estrategias de administración de furosemida iv, comparando bolos (2 veces al día) versus infusión continua, y dosis bajas (equivalentes a la dosis oral previa) versus dosis altas (2,5 veces la dosis oral previa). Con respecto al método de administración, entre bolos o infusión continua, no se encontraron diferencias significativas en la mejoría sintomática informada por el paciente ($P = 0,47$), ni tampoco en el punto final primario de seguridad, medido

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

por cambios en la creatinina sérica a las 72 horas ($P = 0,45$). Por otro lado, la estrategia de dosis altas se asoció con una mayor probabilidad de transición a diuréticos orales a las 48 horas ($P < 0,001$), mejoría sintomática ($P = 0,04$), mayor pérdida neta de fluidos a las 72 horas ($P = 0,01$) y mayor reducción de peso ($P = 0,001$). La dosis total media de furosemida en 72 horas fue de 358 mg en el grupo de dosis bajas y 773 mg en el de dosis altas ($P < 0,001$), sin diferencias significativas en seguridad renal ($P = 0,21$) ⁶².

Como se mencionó anteriormente, los diuréticos de asa tienen una biodisponibilidad variable y siguen una curva logística dosis-respuesta, definida por un umbral natriurético y un techo. En la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), este umbral es mayor y el techo más bajo, lo que, junto con el fenómeno de frenado, reduce su eficacia. Por ello, en pacientes congestivos, la administración intravenosa de dosis altas es necesaria, ya que la vía oral puede ser insuficiente para superar el umbral natriurético. Así, estudios como el DOSE ⁶² o el CARRESS-HF ⁶³, demuestran que dosis altas de diurético son seguras y efectivas para alcanzar la euolemia.

En casos de resistencia a dosis elevadas de furosemida, para alcanzar un balance natriurético deseado, es fundamental contrarrestar la avidez por sodio en otros segmentos de la nefrona mediante terapia combinada. Esto incluye el uso de acetazolamida o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) a nivel proximal y tiazidas, antialdosterónicos o tolvaptán a nivel distal. (ver **Figura N° 3**)

Diuréticos tiazídicos

Para superar la resistencia a los diuréticos de asa, la adición de un segundo diurético, como los tiazidas o sus análogos, se ha convertido en una práctica común. Estos fármacos inhiben el cotransportador de sodio-cloruro en el túbulo contorneado distal, produciendo un potente efecto en el aumento de la excreción de sodio. Su uso es relevante en pacientes con exposición crónica a dosis altas de diuréticos de asa, quienes pueden desarrollar hipertrofia en la nefrona distal con el subsecuente aumento de la reabsorción de sodio, mecanismos asociados a la RD. El ensayo CLOROTIC ⁶⁴ respaldó esta estrategia. En este ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, evaluaron a 230 pacientes hospitalizados por ICAD que recibían habitualmente una media de 80 mg/día de furosemida vía oral. Importante mencionar que el uso habitual de dicha dosis es considerada como RD según varios autores ³⁸. Los pacientes se aleatorizaron para recibir hidroclorotiazida (HCTZ) o placebo, además de un régimen protocolizado de furosemida endovenosa. Como era de esperar, los resultados mostraron que el grupo tratado con HCTZ tuvo una mayor pérdida de peso a las 72 y 96 horas ($P = 0,002$ y $P = 0,001$, respectivamente) y un aumento significativo de la diuresis a las 24 horas ($P = 0,05$). Sin embargo, también se observó una mayor incidencia de hipopotasemia ($P = 0,001$) y deterioro de la función renal ($P = 0,001$), aunque, al igual que en el estudio DOSE-HF, esto no se tradujo en un peor pronóstico. Un subestudio reciente del CLOROTIC confirmó que la combinación de diuréticos de asa con tiazidas es una estrategia eficaz y segura en todo el espectro de función renal ⁶⁵.

Repasando un poco la historia, ya desde el ensayo CARRESS-HF en el año 2012, las tiazidas han sido utilizadas como tratamiento de primera línea en pacientes con baja producción de orina a pesar del ajuste de la dosis de diuréticos de asa ⁶³. Este estudio comparó la ultrafiltración contra un tratamiento farmacológico escalonado que incluía furosemida y metazolona en 188 pacientes con ICAD y síndrome

cardiorrenal. Los resultados mostraron que la creatinina sérica aumentó significativamente en el grupo de ultrafiltración hasta las 96 horas ($P = 0,002$), mientras que la pérdida de peso media y la tasa de descongestión clínica fueron similares en ambos grupos ($P = 0,58$ y $P = 0,83$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a los 60 días ($P = 0,55$) ni en la tasa de rehospitalización por ICAD ($P = 0,97$). Sin embargo, los eventos adversos graves a los 60 días fueron mayores en el grupo de ultrafiltración ($P = 0,03$), principalmente debido a un aumento en la incidencia de ICAD, insuficiencia renal, complicaciones hemorrágicas y problemas relacionados con el catéter ⁶³.

Por lo tanto, las tiazidas se pueden considerar una opción eficaz para el manejo de la resistencia a los diuréticos, aunque su uso debe ser monitoreado debido al riesgo de alteraciones metabólicas asociadas.

Acetazolamida

La acetazolamida (ACZ) es un diurético que actúa en el túbulo contorneado proximal inhibiendo la enzima anhidrasa carbónica, lo que interfiere con la reabsorción de sodio, aumentando la natriuresis que es sensada por mácula densa, frenando el estímulo sobre el SRAA. Además, reduce la alcalosis metabólica y preserva la cloremia, imprescindible para la adecuada función tubular, reduciendo así el riesgo de RD ⁶⁰. Un argumento para inhibir la nefrona proximal es que la mayor parte del sodio filtrado se reabsorbe en este lugar, potenciado en el contexto de activación neurohormonal, como ocurre en la insuficiencia cardíaca. Presentar más sodio, cloruro y agua a la rama ascendente gruesa del asa de Henle amplía el efecto de los diuréticos de asa.

El ensayo clínico ADVOR ⁶⁶, evaluó la administración de ACZ en 519 pacientes con ICAD, comparando su uso combinado con diuréticos de asa endovenosos frente a placebo. Los resultados mostraron una mayor descongestión exitosa a los 3 días ($P = 0,001$), mayor natriuresis ($P = 0,001$) y diuresis ($P = 0,006$), así como una reducción en el tiempo de hospitalización ($P = 0,016$). Sin embargo, no se observaron beneficios en la reducción de hospitalizaciones ni mortalidad a los 3 meses. El uso inicial de ACZ fue bien tolerado y mejoró la respuesta descongestiva, previniendo en parte la resistencia a los diuréticos de asa. Por ello, podría considerarse como terapia inicial junto con tratamiento intensivo con diuréticos de asa ya que reduce el umbral diurético para invocar la natriuresis, con varios mecanismos teóricos por los cuales podría prevenir el desarrollo de RD ⁶⁷. Una limitación del estudio ADVOR fue la exclusión de pacientes en tratamiento con iSGLT2, los cuales forman parte del manejo contemporáneo de la ICAD.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Tanto la acetazolamida como los iSGLT2 actúan en la nefrona proximal, inhibiendo el transporte de sodio y agua. Más allá de los efectos cardiorrenales positivos de los iSGLT2 ⁶⁸, su papel como diurético es limitado, ya que su efecto es predominantemente acuaréítico con una acción natriurética moderada. Además, estos fármacos aumentan el cloro sérico gracias a su efecto acuaréítico, a la activación de la aldosterona, el descenso en la reabsorción urinaria de bicarbonato y al aumentar la reabsorción tubular de cloro. Esto podría contrarrestar la RD al reducir la hipocloremia, mecanismo asociado a la ineficacia de los diuréticos de asa. La eficacia de los iSGLT2 en la ICAD ha sido respaldada por múltiples ensayos clínicos cuyo objetivo principal fue analizar el efecto en el pronóstico, con un interés secundario en su efecto diurético.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

El ensayo SOLOIST-WHF, realizado en pacientes diabéticos, evaluó la eficacia y seguridad de sotagliflozina frente a placebo. Sus resultados demostraron que el inicio temprano del tratamiento, antes o poco después del alta hospitalaria, presentó un perfil de seguridad favorable y redujo significativamente la mortalidad cardiovascular, así como el número de hospitalizaciones y visitas urgentes por ICAD⁶⁹.

El ensayo DICTATE-AHF evaluó la eficacia y seguridad de la dapagliflozina en pacientes ICAD, iniciando el tratamiento dentro de las primeras 24 horas. En este ensayo prospectivo, multicéntrico, abierto y aleatorizado, 238 pacientes fueron asignados a recibir dapagliflozina 10 mg/día o tratamiento estándar hasta el día 5. El punto final primario, la eficacia diurética, expresada como el cambio acumulativo en el peso dividido por dosis acumulativa de diurético, no alcanzó significación estadística ($P = 0,06$). A pesar de esto, los resultados mostraron una mayor diuresis ($P = 0,005$) y natriuresis ($P = 0,025$)⁷⁰.

El ensayo EMPULSE evaluó los efectos de la empagliflozina en 530 pacientes hospitalizados con ICAD en 118 centros de 15 países. Los pacientes fueron aleatorizados precozmente para recibir empagliflozina 10 mg diarios o placebo, con un seguimiento de 90 días. El tratamiento con empagliflozina se asoció con una mayor pérdida de peso a los 15, 30 y 90 días ($P = 0,0001$; $P = 0,0007$; $P = 0,014$, respectivamente) y una reducción significativa de NT-proBNP. El punto final primario se evaluó mediante una tasa de victorias estratificada que incluyó una combinación de muerte, número de eventos de IC, tiempo hasta el primer evento de IC y cambio en la puntuación total de síntomas del cuestionario de Kansas City (KCCQ-TSS) desde el inicio hasta los 90 días. El beneficio clínico favoreció a la empagliflozina frente a placebo (53,9 % vs. 39,7 %, respectivamente, $P = 0,0054$). Además, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron mejoras significativas en los síntomas, limitaciones físicas y calidad de vida, evidentes desde los 15 días y se mantuvieron durante todo el seguimiento^{64,71}.

El estudio más relevante hasta la fecha sobre el efecto diurético de los iSGLT2 en pacientes con RD es el DAPA-RESIST que comparó dapagliflozina (10 mg/día) frente a metolazona (5-10 mg) durante 3 días en 60 pacientes hospitalizados con ICAD y RD (ver definición en apartado resistencia a los diuréticos). Los pacientes fueron aleatorizados en las primeras 24 horas de su hospitalización y el punto final primario fue evaluar el efecto diurético mediante la variación media de peso a las 96 horas. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la pérdida de peso entre ambos grupos ($P = 0,08$). Sin embargo, el grupo tratado con dapagliflozina requirió una mayor dosis acumulada de furosemida, resultando en una eficacia diurética inferior a la metolazona, aunque sin significancia estadística. ($P = 0,10$). A pesar de no demostrar superioridad en la descongestión, la dapagliflozina presentó un perfil de seguridad favorable en términos de función renal y equilibrio electrolítico. Destaca en este estudio el uso de ecografía pulmonar como herramienta para evaluar congestión, complementando los métodos tradicionales como la eficacia diurética (pérdida de peso por cada 40 mg de furosemida), la valoración de volumen, y el cambio en el NT-proBNP³⁹.

Con la sólida evidencia que respalda el uso de los iSGLT2 para mejorar el pronóstico en la IC, independientemente de la FEVI, es esperable que su inicio temprano sea una estrategia habitual. Varios estudios han demostrado seguridad y eficacia diurética al iniciar estos fármacos dentro de las primeras 12-24 horas de hospitalización en pacientes con ICAD. Ejemplo son los estudios EMPA-RESPONSE-AHF⁷² y

EMPAG-HF⁷³, ambos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, demostraron que los iSGLT2 aumentan significativamente la diuresis en pacientes con IC, sin afectar la presión arterial ni la función renal. El primero mostró un aumento de la diuresis hasta el día 4 ($P < 0,01$), mientras que el segundo evidenció un incremento del 25% en la diuresis acumulada durante 5 días ($P = 0,003$), con una mayor eficacia diurética ($P < 0,041$). Por otro lado, el ensayo DAPA-RESIST⁷⁴ desafía la práctica convencional de usar fármacos tiazidas o simil tiazidas como primera opción adicional a los diuréticos de asa, sugiriendo que los iSGLT2 podrían ser una alternativa válida para la optimización de combinaciones diuréticas.

Estos fármacos no solo modifican el curso de la enfermedad y tienen un perfil de seguridad adecuado, sino que también ofrecen beneficios diuréticos, lo que respalda su consideración como tratamiento de primera línea. Actualmente, las guías clínicas nacionales e internacionales, otorgan a los iSGLT2 un nivel de indicación IA para la insuficiencia cardiaca, tanto aguda como crónica, independientemente de la FEVI^{71,75}. En base a todo lo ya mencionado, se recomienda iniciar con ISGLT2 en ICAD al momento del ingreso o continuarlos en pacientes sin contraindicaciones para los mismos.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides

El efecto de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) sobre la respuesta diurética en la ICAD es controvertido. Teóricamente inducen natriuresis al modular la actividad de los canales NK en la nefrona distal, sin embargo, como funcionan como profármacos, tienen un inicio de acción lento y solo actúan 48 a 72 horas después de la ingesta oral. El estudio clínico más importante sobre el tema es el ATHENA-HF⁷⁶, que incluyó a 360 pacientes y comparó espironolactona (100 mg/día) frente a placebo o dosis bajas (12,5 o 25 mg/día) junto con un diurético de asa durante 96 horas. Aunque la espironolactona mostró un perfil de seguridad favorable, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de NT-proBNP, la eficacia diurética, la mortalidad ni en las tasas de descompensación de IC. Importante mencionar que la terapia con dosis alta resultó segura, ya que no provocaron hiperpotasemia ni empeoramiento de la función renal, siendo útiles en pacientes que entran en el circuito de pérdida de potasio debido al tratamiento diurético. Una posible explicación para estos resultados podría ser la conversión lenta de la espironolactona a sus metabolitos activos, además de que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en el grupo placebo recibieron 25 mg de espironolactona. Sin embargo, se ha planteado que desempeñan un papel importante en el manejo de la RD, al contrarrestar los efectos del hiperaldosteronismo secundario. Además, en pacientes con ERC, la pérdida de nefronas y la activación del SRAA limitan la excreción de sodio, lo que puede ser abordado mediante el uso de ARM para mejorar la excreción urinaria de sodio y controlar la sobrecarga de volumen. Así mismo, estos fármacos reducen hiperkaliuria asociada al tratamiento diurético⁷⁷. Es importante destacar que los ARM son parte del tratamiento médico óptimo en todos los pacientes con IC sintomática por lo cual su inicio temprano es fundamental. Con los hallazgos expuestos el uso de los ARM podría ser considerado en aquellos pacientes con respuesta diurética insuficiente, a pesar de recibir una combinación de diurético de asa, tiazidas y/o diuréticos proximales, fundamentalmente en pacientes con hipopotasemia⁷⁵.

Acuaréticos

El tolvaptán es un antagonista directo del receptor de la vasopresina 2. Se ha evaluado su eficacia en dosis de 30 mg vía oral en el contexto de ICAD, en tres ensayos clínicos: EVEREST²⁸, TACTICS-HF⁷⁸ y SECRET-HF⁴¹. En estos estudios, cuando se administró junto con el tratamiento diurético estándar, el tolvaptán logró una mayor reducción de peso y un aumento significativo de la diuresis en comparación con el placebo a corto plazo. Sin embargo, no se evidenciaron beneficios en términos de mortalidad o reducción de hospitalizaciones a mediano y largo plazo²⁸. Un subestudio del EVEREST sugiere un incremento significativo de los valores de sodio plasmático, además de favorecer una mayor descongestión y reducción de eventos adversos en pacientes con hiponatremia⁷⁹.

En 2020, Zachary L, et al. publicaron el ensayo 3T, un estudio aleatorizado, doble ciego en 60 pacientes hospitalizados con ICAD y RD. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con metolazona, clorotiazida o tolvaptán. El punto final primario fue la ED, expresada como pérdida de peso a las 48 horas. Los 3 tratamientos mejoraron significativamente la eficacia diurética ($P < 0,001$), con un aumento no significativo, aunque notable, de la mediana de diuresis acumulada en el grupo que recibió tolvaptán ($P = 0,160$). En conclusión, la pérdida de peso fue excelente con la adición de metolazona, clorotiazida o tolvaptán a los diuréticos de asa, sin una diferencia detectable entre los grupos⁴⁰. Es un fármaco que no produce cambios hemodinámicos significativos y podría ser una opción terapéutica cuando coexiste hiponatremia. Además, puede administrarse de forma segura y eficaz en pacientes con ERC avanzada⁸⁰.

Furosemida más suero salino hipertónico (SSH)

Clásicamente se ha postulado que el aumento de la osmolaridad extracelular, influenciada por el sodio, es el principal mecanismo implicado en el movimiento de agua desde el espacio intracelular, lo que es útil en un paciente con ICAD con fenotipo de congestión tisular. Sin embargo, se ha observado que el cloro podría ser un factor clave en la regulación del volumen plasmático. Este abordaje cloro-centrista abre la puerta a estrategias terapéuticas que corrijan la hipocloremia, así como el aporte de cloro libre de sodio. Es así como el SSH contrarrestaría la depleción de volumen intravascular inducida por los diuréticos, reduciendo la mayor activación del SRAA y del sistema simpático. El aumento del volumen circulante reduciría la vasoconstricción de las arteriolas aferentes renales, mejorando la perfusión renal y preservando la TFG, permitiendo que una mayor cantidad de diurético llegue a la nefrona, potenciando así su efecto.

Un ensayo clínico doble ciego, realizado en 94 pacientes con ICAD refractaria con FEVI menor 35% comparó la administración de dosis altas de furosemida endovenosa (500 -1.000 mg/día) frente a las mismas dosis de furosemida más infusión de SSH. Los resultados mostraron un aumento significativo de la diuresis ($P < 0,0001$), natriuresis ($P < 0,001$), mayor pérdida de peso al sexto día ($P < 0,0001$), mayor reducción de péptidos natriuréticos, estancia hospitalaria más corta y menor riesgo de reingreso a 30 días en el grupo tratado con SSH⁸¹. Por otro lado, el ensayo SMAC-HF⁸², que incluyó a 1.927 pacientes con ICAD, FEVI reducida y clase funcional III de la NYHA, mostró que los pacientes que recibieron SSH durante la hospitalización presentaron una mayor diuresis, reducción de la estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad a 57 meses en comparación con aquellos tratados con placebo, demostrando seguridad clínica⁸².

En el año 2020 se publicó un metaanálisis que incluyó 4 estudios observacionales y 10 aleatorizados, con un total de 3398 pacientes con ICAD, para evaluar la eficacia de la combinación de SSH y furosemida en términos de mortalidad, readmisiones, estadía hospitalaria, función renal, diuresis, peso, BNP. La estrategia doble demostró mejorar todos los parámetros evaluados, excepto los valores de péptidos natriuréticos. Cabe aquí aclarar que hubo heterogeneidad y probablemente sesgo entre los estudios, diferentes protocolos de administración del SSH, entre otras cosas, pero los resultados fueron prometedores⁸³.

El ensayo SALT-HF⁸⁴ (2024), es un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego que comparó el tratamiento con furosemida i.v. versus furosemida más SSH en 167 pacientes ambulatorios con ICAD que recibían habitualmente 80 mg o más de furosemida. En el grupo asignado a terapia con SSH, los pacientes con sodio en plasma entre 135 y 145 mEq/l recibieron 100 ml de solución fisiológica de NaCl al 0,9% más 10 ml de NaCl al 20% (SSH 2,6%); y los pacientes con niveles de sodio entre 125 y 135 mEq/L recibieron 100 ml de solución fisiológica de NaCl al 0,9% más 15 ml de NaCl al 20% (SSH 3,4%). En los resultados, no se encontraron diferencias significativas en la diuresis ($P = 0,963$), natriuresis ($P = 0,559$), o pérdida de peso ($P = 0,920$) a las 3 horas. Sin embargo, a los 7 días, los pacientes con furosemida + SSH mostraron una reducción significativa de peso ($P = 0,048$), aunque no hubo cambios en el puntaje de congestión clínica. El estudio SALT-HF no logró demostrar diferencias significativas al agregar SSH a los diuréticos de asa en pacientes con ICAD. Las posibles explicaciones incluyen la heterogeneidad en la concentración de cloruro sódico utilizado (1.4% a 7.5%) y el pequeño tamaño de la muestra. En el análisis post-hoc del SALT-HF⁸⁵, se evaluó el papel del cloruro sérico. Y se observó que en pacientes con hipocloremia, definida como cloruro sérico menor a 96 mmol/L, el tratamiento con SSH + furosemida se asoció a un aumento significativo en la natriuresis ($P = 0,008$) y una tendencia a la mejoría de la diuresis y parámetros de congestión, aunque estos últimos sin una diferencia significativa. Con todo ello, se concluye del estudio SALT-HF, que la infusión de furosemida i.v. más SSH no resultó en una mejora de la diuresis, la natriuresis u otros parámetros de congestión a corto plazo en comparación con la furosemida i.v. sola, a excepción de pacientes con hipocloremia. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con cloruro puede ayudar a superar la RD en estos pacientes y cabe resaltar que esta terapia mostró un perfil de seguridad adecuado.

Técnicas de ultrafiltración extracorpórea y diálisis peritoneal continua ambulatoria

Las guías europeas de práctica clínica más recientes recomiendan utilizar el tratamiento renal sustitutivo en pacientes con resistencia diurética y persistencia de la sobrecarga hidrosalina o con marcado deterioro de la función renal⁸⁶. La ultrafiltración (UF) es una técnica que elimina agua plasmática mediante una membrana semipermeable con un gradiente de presión transmembrana⁸⁷. Se puede realizar mediante las técnicas convencionales de hemofiltración, hemodiálisis y diálisis peritoneal, o con dispositivos de UF con acceso venoso periférico. Entre las potenciales ventajas de la UF, comparada con los diuréticos, destaca la mayor eliminación de sodio y una tasa de eliminación de líquido más controlada⁸⁷. Un reciente metaanálisis que incluye los principales ensayos clínicos que comparan ambas estrategias concluye que la UF es segura, pero no disminuye el riesgo de mortalidad ni de rehospitalización⁸⁸.

DISCUSIÓN

Las guías recomiendan el uso de diuréticos de asa para aliviar los síntomas eliminando el exceso de líquido, sin embargo, muchos pacientes son dados de alta con congestión persistente, siendo este uno de los principales impulsores de los reingresos hospitalarios. Los fármacos con propiedades diuréticas, como los diuréticos de asa, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos tiazídicos, iSGLT2, antagonistas del receptor de vasopresina y ARM, actúan en diferentes partes de la nefrona para aumentar la natriuresis y la diuresis con el objetivo de conseguir la euvoolemia. Los diuréticos de asa continúan siendo una herramienta fundamental en el manejo de la sobrecarga de volumen, pero su eficacia está influenciada por diversos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. La variabilidad en la absorción, la curva de dosis-respuesta logarítmica, la activación del SRAA y los mecanismos adaptativos de la nefrona deben considerarse para optimizar su uso clínico. El monitoreo estrecho de la respuesta terapéutica y la individualización de la dosis son estrategias clave para maximizar su eficacia y minimizar los riesgos asociados. Actualmente, se sugieren varios enfoques para evaluar la respuesta inicial a los diuréticos de asa y de este modo reconocer la resistencia diurética temprana, permitiendo una rápida intensificación del tratamiento.

Uno de los enfoques más comunes para medir la respuesta a los diuréticos es la ED, que es la relación entre el volumen urinario o pérdida de peso y la dosis de diurético administrado. Estudios como el ASCEND-HF y el realizado por Scatularo C. et al., han identificado que una menor ED (por ejemplo, <0,42 kg/40 mg o 11 ml/mg) está asociada con peores resultados clínicos, incluyendo mayor mortalidad y rehospitalizaciones. Además, la ED ha mostrado ser un predictor independiente de mortalidad, lo que subraya la importancia de monitorizar este parámetro para optimizar la intervención terapéutica. Sin embargo, la medición de la eficacia diurética tiene limitaciones inherentes. El principal inconveniente es que esta métrica refleja principalmente cambios en el volumen corporal total, sin diferenciar entre los líquidos y el sodio acumulados en el cuerpo. Dado que la retención de líquidos es un fenómeno pasivo y secundario a la acumulación de sodio, los cambios en el peso y el volumen urinario pueden no reflejar con precisión el impacto en la homeostasis del sodio, lo que puede influir en la eficacia del tratamiento.

El otro enfoque para evaluar la respuesta diurética es la medición de la natriuresis. Esta estrategia evalúa la eficacia de los diuréticos en términos de su capacidad para promover la excreción de sodio, un factor clave en la regulación del volumen extracelular. El ensayo ROSE-AHF demostró que los pacientes con mayor excreción de sodio tuvieron una mortalidad significativamente menor a los seis meses, independientemente del balance neto de líquidos. Varios estudios han propuesto que valores específicos de natriuresis, como una excreción urinaria de sodio inferior a 50-70 mmol/L a las dos horas de la administración de diuréticos, están asociados con un peor pronóstico, incluyendo mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, rehospitalización y mortalidad. Estos resultados han llevado a varios investigadores y guías internacionales a sugerir la medición de la natriuresis como un marcador fundamental para guiar el tratamiento diurético de los pacientes con ICAD. Es importante mencionar que tanto el estudio PUSH-AHF y el EASY-HF usaron como punto de corte 70 mmol/L logrando una mayor respuesta diurética, en comparación

al estudio ENACT-HF que usó como punto de corte 50 mmol/L. Por lo tanto, parece ser más acertado el uso de corte de 70 mmol/L como guía de tratamiento.

Ambos enfoques, ED y natriuresis, tienen sus ventajas y limitaciones, pero su combinación podría ofrecer una imagen más completa de la respuesta al tratamiento diurético. La medición de la ED es sencilla y objetiva, pero se ve limitada por la incapacidad de distinguir entre deshidratación y descongestión, mientras que la natriuresis proporciona información más directa sobre el impacto del tratamiento en la homeostasis del sodio.

La RD es un fenómeno clínico multifactorial y con un pronóstico desfavorable, ya que es una causa importante de descongestión insuficiente, estadía hospitalaria prolongada y aumento en la mortalidad. Es un desafío terapéutico debido a sus diversas causas subyacentes, que incluyen alteraciones farmacocinéticas, disfunción renal, activación neurohumoral, hipocloremia y adaptaciones estructurales en la nefrona, entre otras. Este fenómeno es particularmente difícil de abordar, ya que su definición y los métodos para identificarlo siguen siendo objeto de debate en la comunidad médica.

Algunos autores han definido la RD como la persistencia de congestión pese a dosis crecientes de furosemida. Gerald W. y Trullas et al. la establecen con una dosis >80 mg/día, mientras que Scatularo C. y colaboradores fijan el criterio en ≥ 240 mg/día en infusión continua en las primeras 72 horas. Asimismo, el estudio RICA utiliza un umbral similar (furosemida >80 mg/día) para identificar la persistencia de la congestión. El estudio DAPA-RESIST define la RD como una pérdida de peso <1 kg en 24 horas a pesar de dosis iguales o mayores de 160 mg de furosemida IV, mientras que el ensayo ASCEND-HF establece un valor de corte de 0,42 kg por cada 40 mg de furosemida administrada. En términos de diuresis, el estudio SECRET of CHF considera RD una diuresis ≤ 125 ml/h tras 40 mg o más de furosemida IV, mientras que el ensayo P-Value-AHF usa un criterio de diuresis menor a 300 mL en 2 horas posterior a 40 u 80 mg de furosemida iv.

En cuanto a la natriuresis, el estudio DECONGEST propone un umbral de ≤ 80 mmol/L tras diuréticos, y P-Value-AHF añade el criterio combinado de diuresis <300 mL y sodio urinario <70 mmol/L a las 2 horas posterior a 40 u 80 mg de furosemida iv. El estudio de Pellegrino et al. (2024), propone una definición basada en la relación entre la excreción de sodio urinario y la dosis de diuréticos, con un umbral de 31 mmol de NaU por cada 40 mg de furosemida. Esta nueva definición parece ser capaz de discriminar mejor entre pacientes con y sin RD.

Las definiciones basadas en la pérdida de peso y la diuresis son prácticas, pero pueden verse afectadas por errores de medición o variabilidad individual. En contraste, la natriuresis parece ser un marcador más preciso de la respuesta a los diuréticos. Este enfoque permite una estratificación más precisa de los pacientes y podría guiar estrategias terapéuticas más eficaces. Sin embargo, actualmente las guías europeas recomiendan la evaluación temprana de la diuresis y natriuresis después de la primera administración de un diurético para identificar a los pacientes con una respuesta diurética insuficiente que se traduce en paciente con resistencia diurética temprana.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

En el análisis de los mecanismos fisiopatológicos, se reconocen dos grandes categorías: resistencia prerrenal e intrarrenal. En la resistencia prerrenales los trastornos hemodinámicos clínicamente significativos deben recibir tratamiento específico y probablemente así, mejoren la respuesta diurética. Sin embargo, la RD no parece ser consecuencia de alteraciones hemodinámicas, y el uso de inotrópicos solo para mejorar la diuresis sin un objetivo hemodinámico específico ha demostrado ser ineficaz. Se ha descrito que otros factores como la hipocloremia y alteración en la absorción de los diuréticos pueden desempeñar un papel en la RD. La deficiencia de cloro afecta el equilibrio ácido-base y regula la presión osmótica, lo que a su vez afecta la eficacia de los diuréticos. La hipocloremia también induce la expresión del cotransportador sodio-cloro (NCC), lo que aumenta la reabsorción de sodio y favorece la retención de agua, contribuyendo a la resistencia.

En la resistencia diurética intrarrenal la disfunción renal es un factor determinante. Los pacientes con IC tienen un mayor estímulo neurohumoral, lo que incrementa la avidez renal por sodio, además en caso de presentar un uso crónico de diuréticos de asa, se genera el fenómeno de frenado diurético, con la subsecuente remodelación de las nefronas distales, lo que incrementa la capacidad de reabsorción de sodio, dificultando la acción de los diuréticos. En la ERC, el transporte hacia la luz tubular de los diuréticos se ve comprometida por la competencia con la urea, para el uso de los transportadores orgánicos ácidos. Además, la proteinuria, consecuencia de daño glomerular o tubular, incrementa la unión de los diuréticos a proteínas en la luz tubular, lo que reduce su efectividad. La disminución del número de nefronas funcionales y el flujo sanguíneo renal reducido también contribuyen a una menor concentración tubular de diurético, desplazando la curva dosis-respuesta y disminuyendo la eficacia terapéutica de estos fármacos.

El tratamiento de la RD es crucial en ICAD, donde el objetivo principal es lograr un balance natriurético que supere las adaptaciones antinatriuréticas tanto del riñón como del propio tratamiento diurético. En este contexto, la elección de los fármacos adecuados y la optimización de su uso son esenciales para abordar la resistencia y mejorar los resultados clínicos. A continuación, se discuten los diferentes fármacos propuestos y las estrategias que se utilizan para optimizar su eficacia.

Los diuréticos de asa, como la furosemida, son fundamentales en el manejo de la ICAD. Sin embargo, la resistencia a los mismos es un desafío frecuente, especialmente cuando las dosis bajas no son suficientes para superar el umbral natriurético. El ensayo DOSE-HF evaluó la administración de furosemida en bolos versus infusión continua, sin diferencias significativas en los resultados clínicos. No obstante, el uso de dosis altas mostró mayor eficacia en la pérdida de peso y mejoría sintomática. Este resultado es consistente con la idea de que los pacientes con ICAD requieren dosis altas de diuréticos por vía intravenosa para superar los umbrales natriuréticos elevados y la disminuida respuesta a los diuréticos orales. Sin embargo, dado que la RD es multifactorial, el ajuste de dosis no siempre es suficiente. En tales casos, es necesario combinar los diuréticos de asa con otros fármacos que actúan en diferentes segmentos de la nefrona, como los diuréticos tiazídicos, los ARM, la acetazolamida o los inhibidores de cotransportadores sodio-glucosa tipo 2.

Los diuréticos tiazídicos son una opción comúnmente utilizada para tratar la RD. Se administran debido a su capacidad para mejorar la excreción de sodio en el túbulo contorneado distal. Este efecto es

particularmente útil en pacientes con hipertrofia del túbulo distal, un mecanismo postulado para la RD. Estudios como el CLOROTIC, respaldan el uso de tiazidas como agente de primera línea. Aunque la adición de hidroclorotiazida se asoció con una mayor pérdida de peso y mayor diuresis, como era predecible al compararlo con placebo, también se observó una mayor incidencia de hipopotasemia y deterioro en la función renal, aunque estos efectos no se tradujeron en un peor pronóstico. Esto indica que, si bien los diuréticos tiazídicos son efectivos, su uso debe ser cuidadosamente monitorizado debido a los riesgos metabólicos que implican, como el desequilibrio electrolítico.

La acetazolamida también ha mostrado efectos prometedores en la superación de la RD debido a su mecanismo de acción. Un beneficio adicional es que ayuda a prevenir la alcalosis metabólica, efecto secundario común de los diuréticos de asa. El ensayo ADVOR, demostró que este fármaco mejoró la descongestión y redujo el tiempo de hospitalización sin incrementar la mortalidad. Dado su efecto sobre el umbral de natriuresis, la acetazolamida debe considerarse un agente de primera línea en pacientes con ICAD y resistencia a los diuréticos de asa. A pesar de que el estudio ADVOR fue realizado con administración EV, en la Argentina la presentación oral es la única disponible. Se puede realizar el tratamiento con un nivel de evidencia menor, a una dosis de 250 mg cada 12 horas durante un límite máximo de 72 horas.

Los iSGLT2 han emergido como una estrategia terapéutica clave en la IC, independientemente de la FEVI. Su mecanismo de acción favorece una diuresis osmótica más sostenida y con menor activación neurohormonal en comparación con los diuréticos convencionales. Aunque su efecto diurético es menos potente que el de los diuréticos de asa, su acción equilibrada sobre la diuresis y natriuresis favorece la estabilidad hemodinámica y renal. Además, la evidencia clínica ha demostrado que mejoran el pronóstico al reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones recurrentes. Su inicio temprano durante la hospitalización optimiza la descongestión y minimiza el riesgo de hiperkalemia y disfunción renal. Su capacidad para preservar la función renal y mejorar la evolución de la IC es la razón de que su uso temprano se consolidó como un estándar en la práctica clínica. El estudio DAPA-RESIST no encontró diferencias significativas en la eficacia diurética entre la dapagliflozina y la metolazona, pero destacó que la dapagliflozina tenía un perfil de seguridad favorable. Esto sugiere que, aunque su efecto diurético no sea tan marcado, su capacidad para mejorar los resultados clínicos y la seguridad renal en pacientes con ICAD lo convierte en una opción terapéutica indiscutible.

Los ARM tienen un papel controvertido en el tratamiento de la RD. Aunque teóricamente inducen natriuresis, el estudio ATHENA-HF no encontró diferencias significativas en cuanto a eficacia diurética. No obstante, estos resultados se pueden atribuir posiblemente a su conversión lenta a metabolitos activos y el uso de espironolactona en el grupo control. A pesar de estos hallazgos, los ARM podrían desempeñar un papel en el manejo de la RD al contrarrestar el hiperaldosteronismo secundario, especialmente en pacientes con ERC, donde la pérdida de nefronas y la activación del SRAA limitan la excreción de sodio. Además, pueden reducir la hiperkaliuria asociada al uso de diuréticos. Dado su perfil de seguridad y su inclusión en el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca sintomática, su uso podría considerarse en pacientes con respuesta diurética insuficiente a pesar del tratamiento combinado con diuréticos de asa, tiazidas y/o

diuréticos proximales, especialmente en aquellos con hipopotasemia. En cuanto a la dosis no se observó beneficios ni efectos adversos al comparar dosis altas frente a dosis bajas.

El tolvaptán, también ha sido evaluado en pacientes con ICAD. Aunque en estudios a corto plazo se asoció con mayor diuresis y pérdida de peso, su impacto en la mortalidad y la reducción de hospitalizaciones no ha sido significativo. Con base en estos resultados, se sugiere que esta estrategia podría ser más adecuada para pacientes con congestión refractaria que reciban tratamiento diurético intensivo y de preferencia en casos de hiponatremia o fenotipo de congestión tisular predominante.

Integrando los hallazgos previamente mencionados y en la búsqueda del mejor esquema de tratamiento diurético para superar la RD, se analizó cuál tiene mayor efecto sobre la descongestión y mejor perfil de seguridad. Varios ensayos evaluaron la **reducción del peso corporal**. En cuanto a los inhibidores de SGLT2, la dapagliflozina (DICTATE-AHF) no mostró reducción significativa a los 5 días ($P = 0,06$), mientras que la empagliflozina (EMPA-RESPONSE-AHF) tampoco tuvo efecto a las 72 horas ($P = 0,37$). Entre los antagonistas de la vasopresina, el tolvaptán en TACTICS no presentó cambios a las 72 horas ($P = 0,07$), aunque redujo el peso a las 24 y 48 horas ($P = 0,005$ y $P = 0,004$); sin embargo, en el estudio SECRET-HF disminuyó el peso a las 72 horas ($P = 0,006$) y en el estudio EVEREST desde el primer día ($P < 0,001$). Respecto a los diuréticos de asa, en DOSE-HF no hubo diferencias entre bolo e infusión continua ($P = 0,20$), pero las dosis altas fueron más efectivas que bajas a las 72 horas ($P = 0,01$); En el estudio ADVOR, la ACZ demostró pérdida de peso significativa a las 36 horas, pero no persistió tras 3-4 días. Sobre los diuréticos tiazídicos, la hidroclorotiazida en CLOROTIC redujo el peso a las 72 horas ($P = 0,002$), mientras que la espironolactona en ATHENA-HF no mostró cambios a las 96 horas ($P = 0,33$). Finalmente, el SSH demostró una reducción significativa del peso a los 6 días en el ensayo de Paterna et al. ($P < 0,0001$), y un metaanálisis de Covic et al., con 12 ensayos, confirmó una mayor pérdida de peso frente al grupo control ($P < 0,00001$). En conclusión, solo la intensificación de los diuréticos de asa o la adición de un diurético tiazídico, un antagonista de la vasopresina o SSH se asociaron consistentemente con la reducción del peso corporal.

Varios estudios evaluaron los **signos físicos de retención de líquidos**, aunque la definición de congestión varió mucho entre los ensayos. Se informaron cambios entre grupos a las 96 horas en ATHENA-HF y a las 72 horas en los otros ensayos. ADVOR informó alivio de la retención de líquidos con acetazolamida en comparación con placebo ($P < 0,001$). En el estudio TACTICS, no se observó ningún beneficio con tolvaptán ($P = 0,12$). En el estudio DOSE, tampoco hubo diferencia respecto a la forma de administración ni las dosis. ($P = 0,78$ y $0,09$ respectivamente). En el estudio ATHENA-HF, no se observó ningún beneficio con la espironolactona en dosis altas para el alivio de la retención de líquidos ($P = 0,41$). En conclusión, solo la ACZ demostró un beneficio, cabe nuevamente recordar que se comparó con placebo.

En cuanto al análisis de los ensayos que evaluaron la repercusión en la **diuresis**, los diuréticos tiazídicos, en CLOROTIC aumentaron la diuresis a las 24 horas ($P = 0,05$). Entre los iSGLT2, la dapagliflozina (DICTATE-AHF) mostró un incremento significativo a las 24 horas ($P = 0,005$), mientras que la empagliflozina aumentó la diuresis a las 96 horas en EMPA-RESPONSE-AHF ($P < 0,01$) y a las 120 horas en EMPAG-HF ($P = 0,003$). En cuanto a la espironolactona en dosis altas, en ATHENA-HF, no presentó efecto sobre la diuresis

a las 96 horas ($P = 0,57$). Dentro de los antagonistas de la vasopresina, el tolvaptán en TACTICS mostró un aumento significativo de la diuresis a las 24 horas ($P = 0,006$) y a las 48 horas ($P = 0,01$). La acetazolamida también evidenció un incremento significativo de la diuresis a las 48 horas ($P = 0,006$) en ADVOR. Respecto a los diuréticos de asa, el estudio DOSE-HF no mostró diferencias en la diuresis a las 72 horas entre bolo e infusión continua ($P = 0,89$), pero las dosis altas fueron más efectivas que las bajas ($P = 0,01$). Finalmente, el metaanálisis de Covic et al., basado en 8 ensayos, confirmó que la solución salina hipertónica incrementó significativamente la diuresis ($P < 0,00001$). En conclusión, la intensificación de los diuréticos de asa, junto con la hidroclorotiazida, la acetazolamida, los iSGLT2, el tolvaptán y el SSH, ha demostrado producir un aumento significativo de la producción de orina a corto plazo.

Respecto a la **respuesta natriurética**, el ensayo ADVOR mostró que la acetazolamida aumentó la natriuresis a las 48 horas ($P = 0,001$). En DICTATE-AHF la dapagliflozina también lo hizo a los 5 días ($P = 0,025$). En contraposición, en el estudio CLOROTIC, la hidroclorotiazida no lo demostró a las 96 horas ($P = 0,842$). La información sobre la respuesta natriurética es limitada.

Para evaluar la seguridad de los fármacos en ICAD, se analizaron los **cambios en la creatinina sérica**. Entre los inhibidores de SGLT2, en EMPAG-HF el aumento de creatinina $>26,5$ mmol/L fue más frecuente en el grupo placebo que en el de empagliflozina en el día 5 (32,1 % vs. 11,5 %), sin alcanzar significación estadística. En los antagonistas de la vasopresina, TACTICS mostró un aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl a las 72 horas con tolvaptán frente a placebo ($P = 0,037$), mientras que en EVEREST hubo un incremento significativo en el día 7 ($P < 0,01$), pero no en SECRET of CHF ($P = 0,66$). En los diuréticos de asa, DOSE-HF no halló diferencias entre bolo e infusión continua ($P = 0,64$), aunque sí entre dosis altas y bajas a las 72 horas ($P = 0,04$). En los diuréticos tiazídicos, CLOROTIC mostró un aumento significativo de creatinina ($P < 0,001$), al igual que ADVOR con acetazolamida hasta las 96 horas ($P < 0,001$). En ATHENA-HF, la espironolactona no mostró diferencias frente a placebo ($P = 0,64$). Finalmente, en el metaanálisis de Covic et al., concluyeron que la SSH preservó la función renal y redujo la creatinina sérica significativamente ($P < 0,00001$). En conclusión, varias estrategias diuréticas se asociaron con aumentos transitorios de creatinina a corto plazo, a excepción de los iSGLT2, la espironolactona y el SSH.

En el análisis a largo plazo, los iSGLT2 fueron los únicos fármacos con beneficios pronósticos. EMPA-RESPONSE-HF mostró una reducción significativa en el combinado de mortalidad por todas las causas, hospitalización por IC o empeoramiento de la IC ($P = 0,014$), así como en el combinado de hospitalización por IC o empeoramiento de la IC ($P = 0,037$) con empagliflozina durante un seguimiento de 9 semanas. En contraste, DICTATE-AHF no evidenció diferencias en la tasa de empeoramiento de la IC o mortalidad por todas las causas con dapagliflozina a 30 días. Entre los antagonistas de la vasopresina, SECRETS of CHF, con un seguimiento de 4 semanas, no mostró diferencias significativas con tolvaptán frente a placebo en el resultado compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC ($P = 0,740$), ni en mortalidad por todas las causas ($P = 0,972$). Respecto a espironolactona en dosis altas, ATHENA-HF tampoco halló diferencias en hospitalización por IC, visitas a emergencias o mortalidad frente a placebo ($P = 0,50$). En cuanto a los diuréticos de asa, DOSE-HF, con un seguimiento de 8 semanas, no evidenció reducción del riesgo de muerte, hospitalización o visitas a emergencias con dosis altas frente a bajas, ni con

bolo versus infusión continua. Finalmente, los estudios de acetazolamida en ADVOR y de hidroclorotiazida en CLOROTIC, con un seguimiento de 12 semanas, tampoco mostraron beneficios. En conclusión, las estrategias de potenciación diurética a corto plazo no han mejorado consistentemente los resultados cardiovasculares, a excepción de los iSGLT2, que han demostrado beneficios pronósticos.

En los ensayos que investigan el impacto de las estrategias diuréticas en pacientes con ICAD, se destacan varios hallazgos claves. En primer lugar, se informó una reducción notable del peso corporal con la intensificación de los agentes diuréticos de asa, la adición de un diurético tiazídico, antagonista de la vasopresina, los primeros días con ACZ y con la adición de SSH. En segundo lugar, la mayoría de las estrategias de potenciación diurética no se acompañaron siempre de un alivio de los signos de retención de líquidos durante los primeros 3-7 días de tratamiento. En tercer lugar, la hidroclorotiazida, el tolvaptán, los iSGLT2, la ACZ, el SSH y la intensificación de los agentes diuréticos de asa llevaron a aumentos significativos de la producción de orina durante la primera semana de tratamiento. El único fármaco que no aumentó la diuresis fue la espironolactona. En cuarto lugar, varias estrategias diuréticas, a excepción de los iSGLT2, espironolactona y SSH, se asociaron con aumentos a corto plazo de la creatinina sérica.

Por último, todas las estrategias de potenciación diurética a corto plazo, a excepción de los iSGLT2, no han producido una mejora en los resultados cardiovasculares.

Teniendo en cuenta estos puntos claves y en base a esta revisión, se plantea una propuesta de algoritmo de tratamiento para la descongestión en ICAD, basado en diferentes consensos de práctica clínica 75,89,90 (**ver Figura N° 4**):

1. **Dieta:** Evitar la ingesta alta en sodio y agua.
2. **Vía de administración de la furosemida:** Vía endovenosa
3. **Ajuste de la primera dosis de furosemida en bolo:** dependerá del consumo previo o no. Antes de administrar el bolo de furosemida es recomendable que el paciente micione y vacíe la vejiga.
 - a. Sin consumo previo: 40 mg o 80 mg en caso de TFG <60ml/min/1.73m².
 - b. Consumo previo: Doble de la dosis habitual.
4. **Inicio temprano o mantenimiento de iSGLT2:** para aumentar la diuresis y natriuresis a corto plazo y por su efecto beneficioso en el pronóstico a mediano y largo plazo.
5. **Inicio temprano de ARM:** para disminuir la activación del SRAA, evitar la hipocalémia secundaria al tratamiento diurético y como parte del TMO en pacientes con IC sintomática, con mayor nivel de evidencia en IC FEVI reducida, en quienes conocemos el beneficio pronóstico de los mismos.
 - a. Se puede considerar altas dosis de ARM, en situaciones donde existe mayor activación del SRAA (ej. Hipertensión Portal)
6. **Inicio temprano de diuréticos tiazídicos:** en caso de uso crónico de furosemida para contrarrestar el fenómeno de frenado. La dosis dependerá de la TFG; si TFG > 50 ml/min: 25 mg/día; 25 - 50 ml/min: 50 mg/día; <25 ml/min: 100 mg/día.
7. **Terapia diurética guiada según la natriuresis:** Objetivo >70mmol/L. Valoración a las 2-6-12-18-24 hs
8. **Terapia guiada según la diuresis:** en caso de no poder guiarse por natriuresis.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

9. **Conducta en caso de aparición de RD inicial** (diuresis < 100 - 150 ml/h o la natriuresis < 70 mEq/L a las 2 hs de la furosemida)
 - a. **Duplicar dosis de furosemida.** Administración en bolos cada 12 horas de preferencia.
 - i. Dosis máxima por bolo 200 mg.
 - ii. Dosis máxima 600 mg/día y en pacientes con ERC 1 gramo/día.
 - b. **Bloqueo secuencial de la nefrona:** diuréticos de asa +/- tiazidas +/- ACZ +/- tolvaptán. Se valorará de manera individual los siguientes parámetros para la elección del nuevo diurético:
 - i. Hipocloremia (<98 mmol/L): Evitar tiazidas y considerar ACZ, tolvaptán y SSH.
 - ii. Alcalosis metabólica hipoclorémica: Preferir acetazolamida
 - iii. Normonatremia (135-145 mmol/L): Preferir tiazidas
 - iv. Hiponatremia (<135 mmol/L): Considerar tolvaptán
 - v. Si depleción intravascular: SSH .
10. **Conducta en caso de RD persistente:** Terapias avanzadas como la ultrafiltración y la diálisis peritoneal.
11. **Terapia guiada según diuresis a partir del 2do día:** Objetivo de diuresis en el día de 3-4 litros.
12. **Conducta en caso de respuesta favorable:** Reducción progresiva de los diuréticos de asa y su posterior transición a vía oral, cuando se haya obtenido un balance hídrico negativo significativo.
13. **Conducta a largo plazo:** Establecer la dosis de diurético más baja posible antes del alta, para evitar la congestión.
14. **Optimizar el TMO y condiciones comórbidas previo al alta**

CONCLUSIONES

La RD es un fenómeno clínico altamente relevante en el manejo de la ICAD, con una prevalencia que varía de 20 al 50%. Presentado importantes implicaciones en la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados. Es un proceso multifactorial influenciado por alteraciones como la hipoperfusión renal secundaria a la disminución del gasto cardíaco, aumento presión venosa central, congestión venosa renal, la activación del SRAA y alteraciones electrolíticas, que facilitan la retención de sodio y agua. A nivel intrarrenal, mecanismos como el "frenado diurético" y la hipertrofia de la nefrona distal reducen la eficacia de los diuréticos de asa.

A pesar de su relevancia, su definición y los métodos para identificarlo siguen siendo objeto de debate. Generalmente, se define cualitativamente como la incapacidad para alcanzar una descongestión adecuada a pesar del uso de dosis crecientes de diuréticos de asa, lo que sugiere alteraciones fisiopatológicas subyacentes que comprometen la efectividad de estos agentes. Diversos estudios han intentado establecer umbrales cuantitativos para su identificación, con el uso de distintos enfoques basados en la dosis de furosemida administrada, la reducción del peso corporal, la diuresis, la excreción de sodio urinario en respuesta a los diuréticos de asa o el cociente natriuresis/dosis de furosemida. Investigaciones recientes han demostrado que la terapia guiada por natriuresis optimiza la descongestión y el uso diurético, además se correlaciona fuertemente con la mortalidad a los 6 meses. Este enfoque ha mostrado una mejor capacidad para discriminar entre pacientes con y sin resistencia diurética, lo que permite una personalización del tratamiento, mejorando los resultados clínicos y reduciendo las tasas de rehospitalización y la mortalidad.

En base a esta monografía se puede definir a la resistencia a los diuréticos temprana como la diuresis menor a 100-150 ml/h o la natriuresis menor a 70 mEq/L a las 2 horas de administrada la primera dosis de diurético de asa. Tal dosis se ajustará dependiendo si usaba habitualmente diuréticos de asa, duplicando la misma o en caso de presentar ERC donde se iniciará con una dosis más alta.

En conclusión, la RD representa un desafío terapéutico significativo en la ICAD. La importancia de tener una definición de RD y una adecuada métrica de respuesta diurética es que permite implementar conductas terapéuticas tempranas en el manejo de sobrecarga hídrica y reducir el mal pronóstico que conlleva una deficiente descongestión. El desarrollo de estrategias personalizadas, que incluyan un enfoque multimodal combinando diferentes diuréticos y nuevas herramientas de monitorización, junto con una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes es esencial para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes con ICA. Esta revisión es una herramienta de mucha utilidad para protocolizar la actuación ante el paciente con resistencia diurética, con las ventajas de basarse en evidencia científica, reduciendo la variabilidad de la práctica médica y permitiendo una mejor medición de nuestras actuaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J* 2017;38(24):1872-82.
2. Hanberg JS, Sury K, Perry Wilson F, et al. Reduced cardiac index is not the dominant driver of renal dysfunction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(19):2199-208.
3. Mullens W, Nijs P. Cardiac output and renal dysfunction: Definitely more than impaired flow. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(19):2209-12.
4. Mullens W, Verbrugge FH, Dupont M, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(6):485-95.
5. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(2):405-511.
6. Lote CJ, Snape BM. Collecting duct flow rate as a determinant of equilibration between urine and renal papilla in the rat in the presence of a maximal antidiuretic hormone concentration. *The journal of physiology* 1977;270(2):533-44.
7. Allen GG, Barratt LJ. Effect of aldosterone on the transepithelial potential difference of the rat distal tubule. *Kidney International* 1981;19(5):678-86.
8. Jamison RL, Oliver RE. Disorders of urinary concentration and dilution. *Am J Med* 1982;72(2):308-22.
9. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WHW, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(5):480-92.
10. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, et al. Loop Diuretic Efficiency. *Circulation: Heart Failure* 2014;7(2):261-70.
11. Palazzuoli A, Testani JM, Ruocco G, Pellegrini M, Ronco C, Nuti R. Different diuretic dose and response in acute decompensated heart failure: Clinical characteristics and prognostic significance. *Int J Cardiol* 2016;224:213-9.
12. Kiernan MS, Stevens SR, Tang WHW, et al. Determinants of diuretic responsiveness and associated outcomes during acute heart failure hospitalization: An analysis from the NHLBI heart failure network clinical trials. *J Card Fail* 2018;24(7):428-38.
13. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MA, et al. Diuretic response in acute heart failure—an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J* 2015;170(2):313-21.
14. Scatularo CE, Battioni L, Guazzone A, et al. Eficiencia diurética inicial como predictor de resistencia a diuréticos y evolución clínica en insuficiencia cardíaca aguda descompensada: pp. 397-406. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(6):397-406.
15. Valente MAE, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 2014;35(19):1284-93.
16. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(4):378-88.
17. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival: Insights from the ROSE-AHF trial. *JACC Heart Fail* 2019;7(5):383-91.
18. Martens P, Chen HH, Verbrugge FH, Testani JT, Mullens W, Wilson Tang WH. Assessing intrinsic renal sodium avidity in acute heart failure: implications in predicting and guiding decongestion. *Eur J Heart Fail* 2022;24(10):1978-87.
19. Luk A, Groarke JD, Desai AS, et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J* 2018;203:95-100.
20. Scatularo CE, Battioni L, Guazzone A, Esperón G, Corsico L, Grancelli HO. Basal natriuresis as a predictor of diuretic resistance and clinical evolution in acute heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2024;49(8):102674.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

21. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol* 2015;70(3):265-73.
22. ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nature Medicine* 2023;29(10):2625-32.
23. Dauw J, Charaya K, Lelonek M, et al. Protocolized Natriuresis-Guided Decongestion Improves Diuretic Response: The Multicenter ENACT-HF Study. *Circulation: Heart Failure* 2024;17(1):e011105.
24. Meekers E, Martens P, Dauw J, et al. Nurse led diuretic titration via a point of care urinary sodium sensor in patients with acute decompensated heart failure (EASY-HF): A single-centre, randomized, open-label study. *Eur J Heart Fail* 2024;26(10):2129-39.
25. Cox ZL, Siddiqi HK, Stevenson LW, et al. Randomized controlled trial of urine chemistry guided acute heart failure treatment (ESCALATE): Rationale and design. *Am Heart J* 2023;265:121-31.
26. Vanhentenrijk S, Verbeeck J, Kalpakos T, et al. Rationale and Design of the DECONGEST (Diuretic Treatment in Acute Heart Failure With Volume Overload Guided by Serial Spot Urine Sodium Assessment) Study Diuretic Treatment in Acute Heart Failure With Volume Overload Guided by Serial Spot Urine Sodium Assessment) Study. *J Card Fail* 2024;(24):360-9.
27. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med* 2015;128(7):776-83.e4.
28. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297(12):1319-31.
29. Verbrugge FH. Decongestion: more than meets the eye! *Eur J Heart Fail* 2016;18(2):192-4.
30. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur J Heart Fail* 2014;16(2):133-42.
31. Dupont M, Shrestha K, Singh D, et al. Lack of significant renal tubular injury despite acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14(6):597-604.
32. Verbrugge FH, Dupont M, Shao Z, et al. Novel urinary biomarkers in detecting acute kidney injury, persistent renal impairment, and all-cause mortality following decongestive therapy in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2013;19(9):621-8.
33. ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19(8):1014-22.
34. Aronson D, Burger AJ. Diuretic Response: Clinical and Hemodynamic Predictors and Relation to Clinical Outcome. *J Card Fail* 2016;22(3):193-200.
35. Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7(4):379-89.
36. Mullens W, Damman K, Harjola V-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;21(2):137-55.
37. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure,. *Am Heart J* 2002;144(1):31-8.
38. Trullàs J-C, Casado J, Morales-Rull J-L, et al. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure. *Intern Emerg Med* 2019;14(4):529-37.
39. Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC BK, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *Eur Heart J* 2023;44(31):2966-77.
40. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Jm. T. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC: Heart Fail* 2020;8(3):157-68.
41. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(11):1409-19.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

42. Baumberger J, Dinges S, Lupi E, et al. Prevalence and characteristics of upfront diuretic resistance in acute heart failure: The P-Value-AHF study. *ESC Heart Failure* 2025;12(1):688-94.
43. Pellegrino M, Villaschi A, Gasparini G, Maccallini M, Pinto G, Pini D. Diuretic resistance in acute heart failure: proposal for a new urinary sodium-based definition. *Int J Cardiol* 2024;415:132456.
44. Dauw J, Charaya K, Lelonek M, et al. Protocolized natriuresis-guided decongestion improves diuretic response: The multicenter ENACT-HF study. *Circ Heart Fail* 2024;17(1):e011105.
45. García-Magallón B, Cobo-Marcos M, Martiarena AD, et al. Role of Early Assesment of Diuresis and Natriuresis in Detecting In-Hospital Diuretic Resistance in Acute Heart Failure. *Front Physiol* 2022;13:887734.
46. Grodin JL, Sun J-L, Anstrom KJ, et al. Implications of serum chloride homeostasis in acute heart failure (from ROSE-AHF). *Am J Cardiol* 2017;119(1):78-83.
47. ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circulation: Heart Failure* 2016;9(8):e003109.
48. Kataoka H. The «chloride theory», a unifying hypothesis for renal handling and body fluid distribution in heart failure pathophysiology. *Medical Hypotheses* 2017;104(1):170-3.
49. Kataoka H. Chloride in Heart Failure Syndrome: Its Pathophysiologic Role and Therapeutic Implication. *Cardiology and Therapy* 2021;10(2):407-28.
50. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, et al. Medium Term Effects of Different Dosage of Diuretic, Sodium, and Fluid Administration on Neurohormonal and Clinical Outcome in Patients With Recently Compensated Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 2009;103(1):93-102.
51. Gottlieb SS, Stebbins A, Voors AA, et al. Effects of nesiritide and predictors of urine output in acute decompensated heart failure: results from ASCEND-HF (acute study of clinical effectiveness of nesiritide and decompensated heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2013;62(13):1177-83.
52. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(12):1541-7.
53. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, 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(23):2533-43.
54. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int* 1984;26(2):183-9.
55. Kaojarern S, Day B, Brater DC. The time course of delivery of furosemide into urine: an independent determinant of overall response. *Kidney Int* 1982;22(1):69-74.
56. Lee TH, Kuo G, Chang C-H, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: An updated systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2021;16(12):e0260312.
57. Al LP, Nuñez J MG, Ruiz R, et al. Comparison of chlorthalidone and spironolactone as additional diuretic therapy in patients with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;11(4):350-5.
58. Formiga F, Chivite D, Conde A, et al. Basal functional status predicts three month mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients - the prospective RICA study. *Int J Cardiol* 2014;172(1):127-31.
59. Miró O, Rossello X, Gil V, et al. Predicting 30-Day Mortality for Patients With Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017;167(10):698-705.
60. Siddiqi TJ, Packer M, Fonarow GC, et al. Diuretic potentiation strategies in acute heart failure. *Heart Failure* 2025;13(1):14-27.
61. Orso D, Tavazzi G, Corradi F, et al. Comparison of diuretic strategies in diuretic-resistant acute heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2971-80.
62. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364(9):797-805.
63. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N*

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

Engl J Med 2012;367(24):2296-304.

64. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. Eur Heart J 2023;44(5):411-21.
65. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop and thiazide diuretics for acute heart failure across the estimated glomerular filtration rate spectrum: A post-hoc analysis of the CLOROTIC trial. Eur J Heart Fail 2023;25(10):1784-93.
66. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. N Engl J Med 2022;387(13):1185-95.
67. Martens P, Verbrugge FH, Dauw J, et al. Pre-treatment bicarbonate levels and decongestion by acetazolamide: the ADVOR trial. Eur Heart J 2023;44(22):1995-2005.
68. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. Nature Reviews Nephrology 2022;18(5):294-306.
69. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med 2021;384(2):117-28.
70. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. Am Heart J 2021;232(232):116-24.
71. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nat Med 2022;28(3):568-74.
72. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). Eur J Heart Fail 2020;22(4):713-22.
73. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of early empagliflozin initiation on diuresis and kidney function in patients with acute decompensated heart failure (EMPAG-HF). Circulation 2022;146(4):289-98.
74. Mullens W, Schulze PC, Westphal J, Bogoviku J, Bauersachs J. Great debate: in patients with decompensated heart failure, acetazolamide in addition to loop diuretics is the first choice. Eur Heart J 2023;44(24):2159-69.
75. Llacer P, Romero G, Trullàs JC, et al. Consenso sobre el abordaje de la sobrecarga hidrosalina en insuficiencia cardiaca aguda. Recomendaciones SEMI/SEC/S.E.N. Revista Española de Cardiología 2024;77(7):556-65.
76. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: The ATHENA-HF randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2017;2(9):950-8.
77. Agarwal R, Verma A, Georgianos PI. Diuretics in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2025;21(1):264-78.
78. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2017;69(11):1399-406.
79. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. J Card Fail 2013;19(6):390-7.
80. Komiya S, Katsumata M, Ozawa M, et al. Efficacy of tolvaptan on advanced chronic kidney disease with heart failure: a randomized controlled trial. Clinical and Experimental Nephrology 2022;26(9):851-8.
81. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide Levels and Bioelectrical Impedance Measurements After Treatment With High-Dose Furosemide and Hypertonic Saline Solution Versus High-Dose Furosemide Alone in Refractory Congestive Heart Failure: A Double-Blind Study. J Am Coll Cardiol 2005;45(12):1997-2003.
82. Paterna S, Fasullo S, Parrinello 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) hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

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(1):27-37.

83. Covic A, Copur S, Tapoi L, et al. Efficiency of Hypertonic Saline in the Management of Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. American Journal of Cardiovascular Drugs 2020;21(3):331-47.
84. Marcos MC, de la Espriella R, Comín-Colet J, et al. Efficacy and safety of hypertonic saline therapy in ambulatory patients with heart failure: The SALT-HF trial. Eur J Heart Fail 2024;26(10):2118-28.
85. Núñez J, Miñana G, de la Espriella R, et al. Salt repletion and diuretic response: The role of serum chloride. A post-hoc analysis of the SALT-HF trial on furosemide and hypertonic saline solution administration in ambulatory patients with worsening heart failure. Eur J Heart Fail [Internet] 2025;Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.3597>
86. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42(48):3599-726.
87. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. J Am Coll Cardiol 2017;69(19):2428-45.
88. Ullah W, Sana MK, Mustafa HU, Shah M, Brailovsky L Y, Rajapreyar IN. Safety and efficacy of ultrafiltration versus diuretics in patients with decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Internal Medicine 2022;104:41-8.
89. Meekers E, Dauw J, Ter Maaten JM, et al. Urinary sodium analysis: The key to effective diuretic titration? European Journal of Heart Failure expert consensus document. Eur J Heart Fail [Internet] 2025;Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.3632>
90. Nuñez Cristian J, Manfredi CE, Elisa C, et al. Guía práctica del Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la congestión en pacientes con insuficiencia cardíaca. Federación Argentina de Cardiología 2025;54(1):3-18.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

TABLAS Y FIGURAS

Comparación de los protocolos actuales de diuréticos guiados por sodio urinario						
	PUSH-AHF	ENACT-HF	EASY-HF			
Métodos						
Diseño del estudio	Unicéntrico, abierto	Multicéntrico, abierto	Unicéntrico, abierto			
Aleatorio	+	-	+			
Tamaño de la muestra	310	401	60			
Población de pacientes	ICAD	ICAD con uso crónico de diurético de asa en el hogar	ICAD			
Criterios de exclusión	IR grave que recibe diálisis o requiere UF	• Choque cardiogénico o PAS <90 mmHg • Uso de terapia de reemplazo renal o UF • Uso o uso previsto de inotrópicos e.v.	• TFG <20 ml/min/1,73 m ² • Pacientes que actualmente están recibiendo o tienen antecedentes de terapia de reemplazo renal			
Intervención	Intensificación diurética si: NaU+<70 mmol/L 2, 6, 12, 18, 24 y 36 h Diuresis <150 mL/h a las 6, 12, 18, 24 y 36 h	Intensificación diurética si: NaU+<50 mmol/L después 2h Diuresis <100 mL/h después 6h Diuresis <3 L después 1 dia	Intensificación diurética si: NaU+<70 mmol/L después 2h Diuresis <3 L después 24h			
Criterio de valoración principal	• Excreción urinaria de sodio durante 24 h • Punto final combinado de tiempo hasta mortalidad por cualquier causa o rehospitalización por IC a los 180 días	Natriuresis después de 1 día (primera administración de diurético hasta la mañana siguiente 8-10am)	Natriuresis de 48 h			
Características de pacientes						
Edad	74 (65-82)	70±14	80±8			
Sexo	55%	250 (62%)	45 (75%)			
FEVI %	38±14	39±15	43±16			
FEVI < 40%	124 (54%)	223 (56%)	24(40%)			
Tratamiento habitual						
Diuréticos de asa en casa	114 (37%)	401 (100%)	31 (52%)			
Dosis de furosemida oral o equivalente a (mg/día)	80 (40-160)	60 (40-90)	40 (40-80)			
IECA/ARA/ARNI	109 (35%)	270 (67.3%)	23 (38%)			
BB	139 (45%)	317 (79.1%)	39 (65%)			
ARM	69 (22%)	207 (51.6%)	15 (25%)			
iSGLT2	13 (17%)	68 (17.0%)	13 (22%)			
Laboratorio						
TFG (ml/min/1.73 m ²)	53 (35-73)	49 (32-74) 5	51±18			
NT-proBNP (ng/L)	4710 (2553-8750)	5888 (3200-11 934)	5888 (3200-11 934)			
Diuréticos	Intervención	Control	Intervención	Control	Intervención	Control
Diuréticos de asa después de 2 días (Equivalente de furosemida)	640 (400-960)	320 (200-560)	640 (320-760)	240 (195-391)	320 (160-480)	240 (200-320)
Uso de tiazidas	24%	3%	18.9%	5.7%	0%	0%
Acetazolamida	0.4%	1%	0.7%	1.6%	0%	17%
Número de titulación ascendente	85%		35%		30%	
Resultado	Intervención	Control	Intervención	Control	Intervención	Control
Natriuresis al cabo de 1 día (mmol)	409±178	345±202	282 (254-312)	174 (154-196)	475±161	420±181
Natriuresis al cabo de 2 día (mmol)	653±249	575±290	538 (493-587)	365 (330-403)	820±279	657±273
Diuresis al día siguiente (L)	3.9 (3.2-4.9)	3.3 (2.5-4.5)	3.1 (2.3-4.0)	2.2 (1.5-3.1)	4.2±1.5	3.6±1.3
Diuresis al segundo día (L)	6.7 (5.4-7.8)	5.9 (4.6-7.4)	5.8 (5.4-6.2)	4.4 (4.1-4.7)	7.3±2.4	6.0±1.9
Duración de la estancia (días)	6 (5-9)	7 (5-10)	6 (5-7)	7 (6-8)	7 (3-16)	8 (4-17)

Tabla N° 1. Comparación de los protocolos diuréticos actuales guiados por NaU. Obtenida y traducida de Meekers E, Dauw J, Ter Maaten JM, et al. Urinary sodium analysis: The key to effective diuretic titration? European Journal of Heart Failure expert consensus document. European Journal of Heart Failure [Internet] 2025; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.3632>

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

Fortalezas y debilidades de diferentes métricas de eficacia de los diuréticos de asa			
Métrica	Error de medición	Conveniencia	Plausibilidad
Natriuresis	++++/++*	+	+++
Diuresis	++++/+*	++	++
Pérdida neta de fluidos	-	+	++
Pérdida de peso	++	+++	+
Excreción fraccional de sodio	++++	+	+++
Concentración urinaria de sodio/furosemida	++++	-	++++

* Con/sin sonda vesical

Tabla N° 2. Fortalezas y debilidades de las diferentes métricas de eficacia diurética. Adaptada de Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2018;7(4):379-89

Mecanismo de Resistencia	Efecto
Alta ingesta de sodio y líquidos	Mayor cantidad de sodio y agua que eliminar
Administración por vía oral	Menor nivel de absorción
Baja dosis administrada y frecuencia inadecuada	Bajo nivel de diuréticos en el sitio de acción
Hipoflujo y edema en la pared intestinal.	Malabsorción intestinal
Hipoalbuminemia	Disminución en la distribución de la furosemida
Reducción del flujo sanguíneo renal y de la TFG	
Aumento de la activación del SRAA y SNS	Reducción de la filtración glomerular y aumento de la reabsorción proximal de Na+ y agua
Volumen circulatorio extracelular efectivo disminuido	
Hipocloremia	Produce alcalosis metabólica, aumenta activación del SRAA, dificulta la distribución del líquido entre el espacio intra y extracelular
ERC: Menor número de nefronas	Bajo nivel de diuréticos en el sitio de acción
Aumento de ácidos orgánicos (Urea)	Competen con la furosemida por la unión a los transportadores orgánicos ácidos, disminuyendo su disponibilidad en el túbulo
Albuminuria	Albúmina filtrada se une a la albúmina en los túbulos impidiendo su efecto
Tolerancia a corto plazo (fenómeno de frenado) y activación del SRAA y SNS	Aumento de la reabsorción distal de sodio
Tratamiento crónico de diuréticos	Adaptación de la nefrona con aumento de la reabsorción distal de sodio

Tabla N° 3. Mecanismos fisiopatológicos de RD. Adaptado de static.elsevier.es/ nefro/monografias/pdfs/ nefrologia-dia-217.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

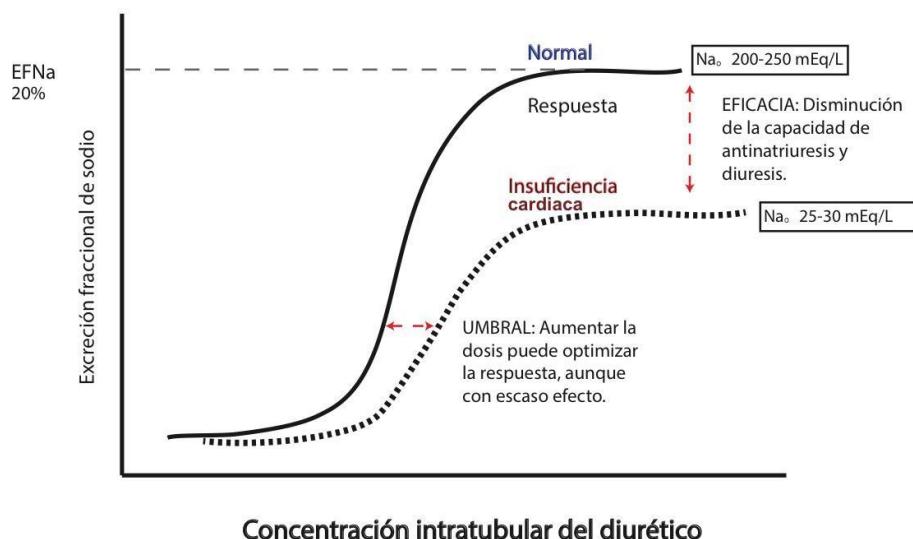


Figura N° 1. Curva de dosis respuesta de la furosemida en ICAD. Obtenida y traducida de static.elsevier.es/nefro/monografias/pdfs/nefrologia-dia-217

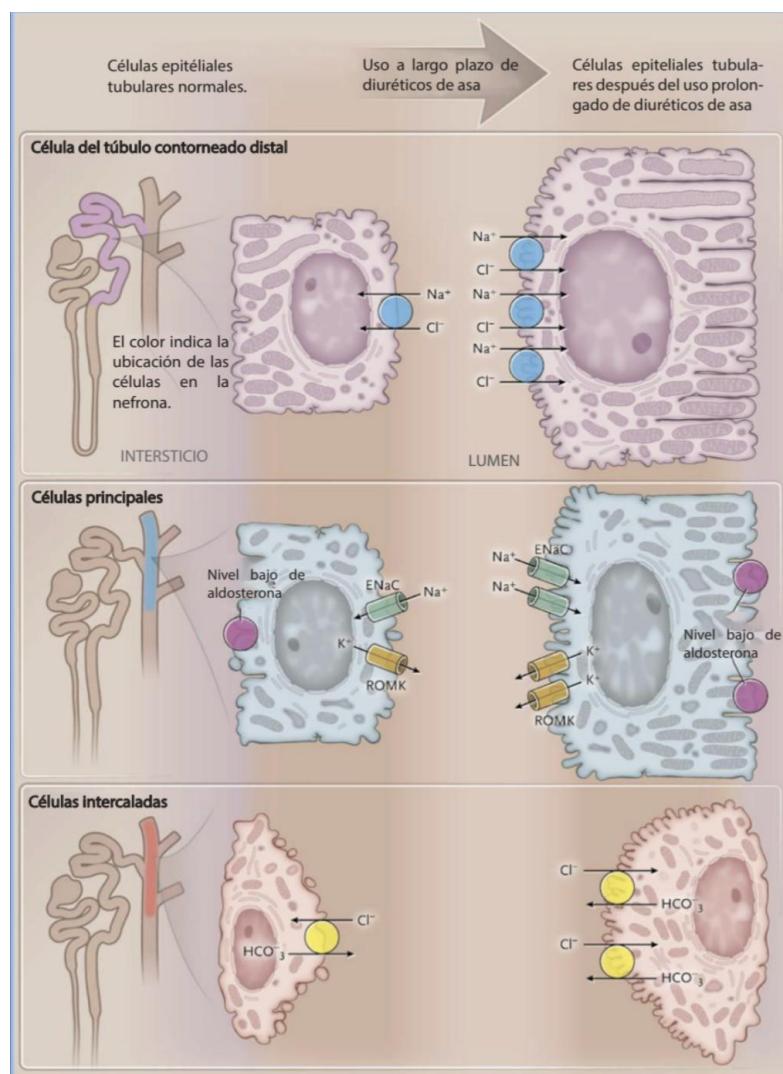


Figura N° 2. Remodelado de la nefrona. Obtenida y traducida de Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020;75(10):1178-95

Mecanismo de los diuréticos evaluados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.

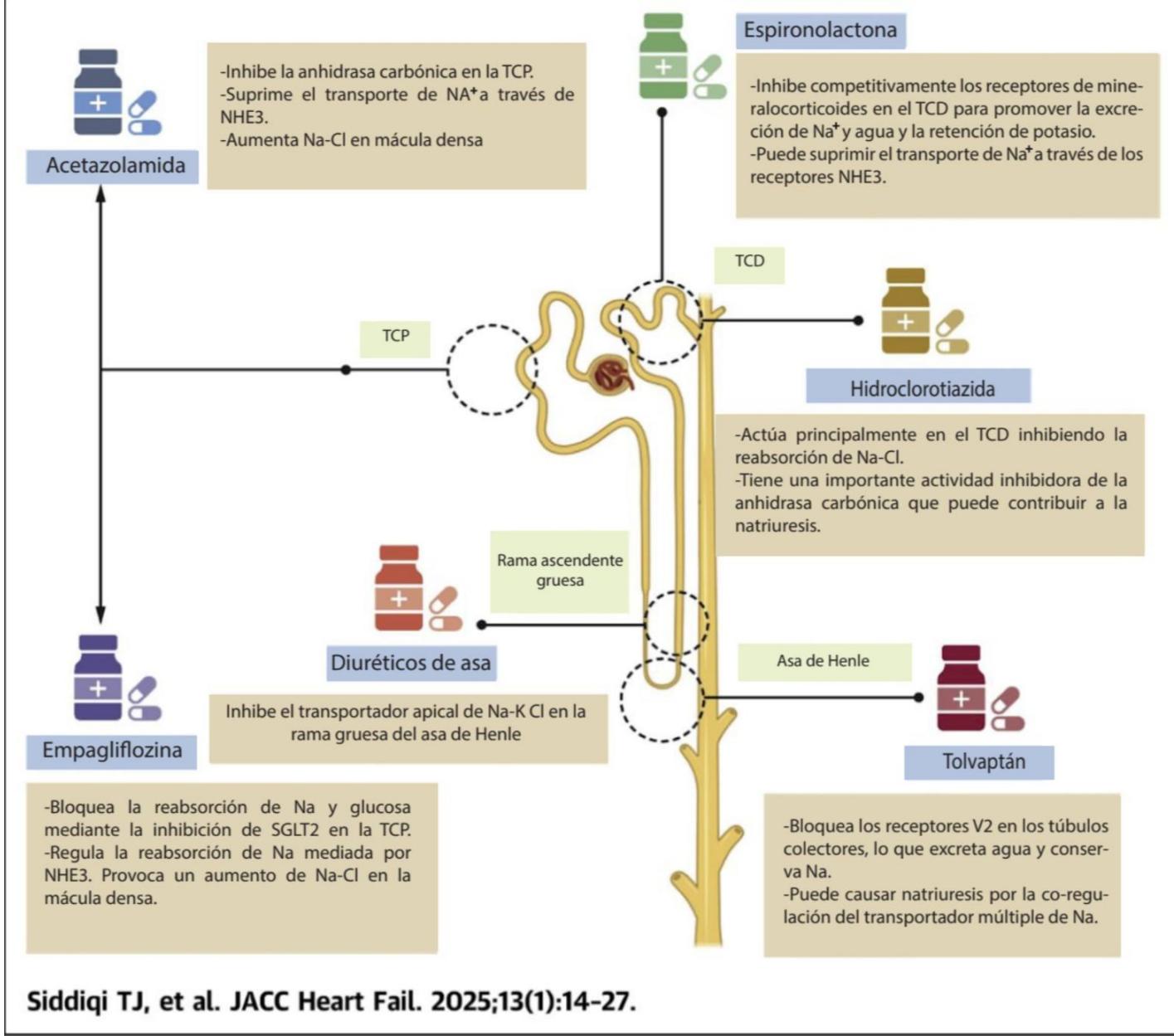


Figura N° 3. Descripción general del mecanismo de acción de los diuréticos a nivel renal. Obtenida y traducida de Siddiqi TJ, Packer M, Fonarow GC, et al. Diuretic potentiation strategies in acute heart failure. Heart Failure 2025;13(1):14-27

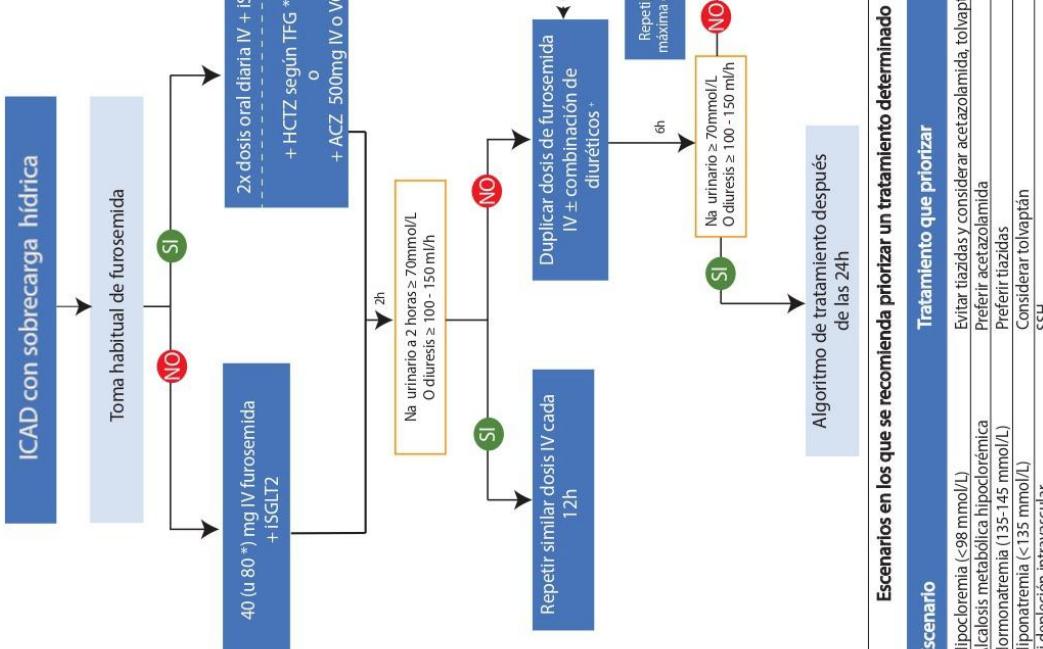
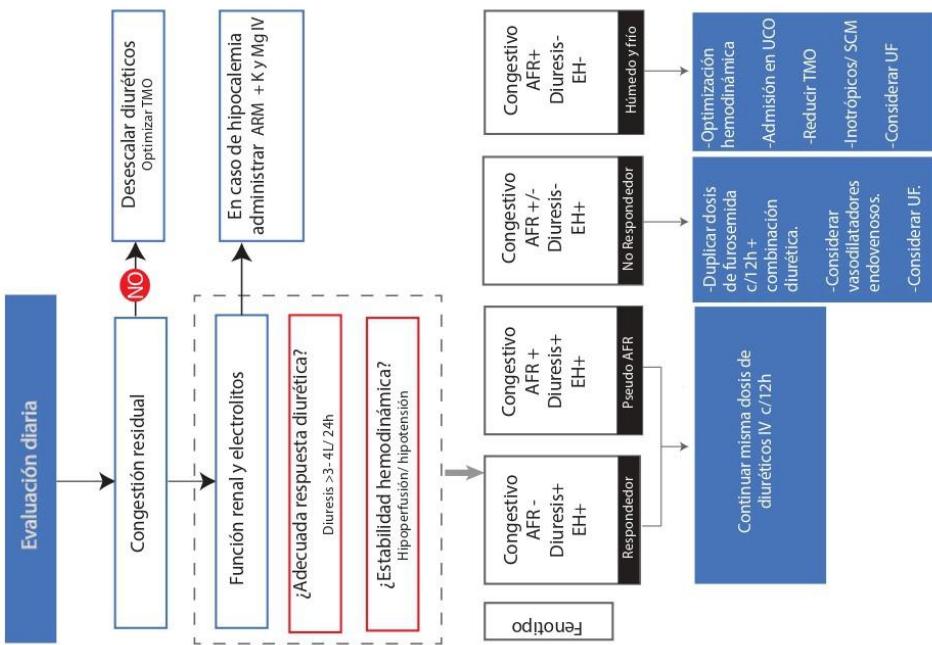
RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS. UN ANÁLISIS DE SU DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

Intervención paralela: (1) Considerar el uso temprano de ARM en caso de hipocalémia e IC FEVI o Ir (2) Inicio temprano o mantenimiento de iSGLT2 (3) Optimizar TMO (4) Tratamiento del déficit de hierro y comorbilidades; y optimizar estado nutricional

*Comenzar dosis IV de furosemida a 40mg u 80mg en caso de TFG < 60ml/min/1.73m²

**Pacientes con uso habitual de furosemida iniciar con HCTZ (TFG > 50 ml/min: 25 mg/día; 25 - 50 ml/min: 50 mg/día; <25 ml/min: 100 mg/día) o ACZ(500mg c/día IV o 250mg c/12h VO)

+ Hasta una dosis máxima de furosemida (200mg/bolo), dosis máxima de furosemida 600mg/día o 1gr/día en ERC ; los diuréticos a combinar se valorarán de manera individual según los distintos escenarios clínicos.



Titulación de diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) con signos de congestión. ACZ, acetazolamida; AFR, alteración de la función renal definida como aumento de creatinina sérica > 0.3 mg/dl y/o un incremento del 25%; ARM, antagonistas de los receptores mineralocorticos; EH, estabilidad hemodinámica; ERC, enfermedad renal crónica; FEVI o Ir, fracción de eyeción del ventrículo izquierdo reducido o ligeramente reducido; HCTZ, hidroclorotiazida; iSGLT2, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; IV, intravenoso; SCM, soporte circulatorio mecánico; SSH, suero salino hipertonico; TMO, tratamiento médico óptimo; UF, ultrafiltración; UCO, unidad coronaria; VO, vía oral.

Figura N° 4. Propuesta de algoritmo de tratamiento en pacientes con sobrecarga hidrosalina. Elaboración propia con base en Meekers E, Dauw J, Ter Maaten JM, et al. Urinary sodium analysis: The key to effective diuretic titration? European Journal of Heart Failure expert consensus document. European Journal of Heart Failure [Internet] 2025; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.3632>

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de este camino, lleno de retos y sacrificios, he contado con el apoyo incondicional de personas que han sido pilares fundamentales en mi formación.

A Dios, por darme la fuerza en los momentos más difíciles, por sostenerme cuando creí que no podía más y por iluminar mi camino hasta este punto.

A mis padres, por ser mi ejemplo de esfuerzo y dedicación, por su amor inagotable y por brindarme su apoyo en cada paso de esta carrera. Sin ustedes, nada de esto habría sido posible.

A mis hermanos, por su confianza en mí, por creer en mis capacidades aun cuando yo mismo dudaba y por ser una fuente constante de motivación.

A mi tutora, cuyo compromiso y guía fueron fundamentales en mi desarrollo. Su apoyo y dedicación fueron clave en este proceso, y siempre estaré agradecido por su orientación.

A todas las personas que me han acompañado en los momentos más duros de esta travesía, compañeros, profesores y amigos, gracias por su apoyo, por las palabras de aliento y por compartir conmigo este viaje que hoy me acerca a la culminación de mi posgrado en cardiología.

Y en especial, a quien durante gran parte de este camino estuvo a mi lado, brindándome apoyo incondicional desde el inicio hasta el último momento. Su compañía, aliento y confianza en mí fueron fundamentales en esta etapa de mi vida, y siempre llevaré conmigo esa huella imborrable que dejó en mi historia.

A quienes, en diferentes momentos de mi vida, han sido un apoyo invaluable, dejando una huella en este proceso. En especial, a quien, con su compañía y aliento, sumó su granito de arena para que este trabajo llegara a buen término.

Este logro no es solo mío, sino también de todos ustedes.