

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS: UN FUERTE PREDICTOR DE MORTALIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA DESCOMPENSADA

DIURETIC RESISTANCE: A STRONG PREDICTOR OF MORTALITY IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

PABLO KLIN¹, ANDRÉS GRANJA², CAROLA ZAMBRANO¹, CASANDRA GODOY², FEDERICO ZEPPA², ANDRÉS BILBAO¹, LUIS GUTIÉRREZ³, FRANCISCO KLEIN⁴

RESUMEN

Introducción. Los diuréticos de asa son la base del tratamiento inicial en pacientes (P) con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), y si bien no se ha reportado que su uso esté asociado con un mejor pronóstico, la falta de respuesta a ellos parece estar relacionada con una mayor tasa de eventos.

Objetivos. Describir y comparar las características de P admitidos por ICAD que desarrollaron resistencia a los diuréticos (RDIUR).

Métodos. Se incluyeron 721 P internados por ICAD entre julio de 2011 y abril de 2015. RDIUR fue definida como la imposibilidad de alcanzar una diuresis $\geq 1,5$ ml/kg/hora en función de un protocolo preestablecido.

Resultados. RDIUR se observó en 66 P (9,3%). Estos P tenían con más frecuencia historia de nefropatía crónica previa (54 vs. 28,2%; $p < 0,001$), hiponatremia (< 133 mEq/l) (43,1 vs. 22,2%; $p < 0,001$), concentraciones séricas bajas de T3 (85 vs. 70%; $p = 0,03$), hipotensión al ingreso (presión arterial sistólica < 110 mmHg) (52 vs. 32%; $p = 0,02$) y mayores dosis de furosemida al ingreso (≥ 80 mg/d) (31,8 vs. 10,6%; $p < 0,001$). Más de dos tercios habían sido ingresados previamente por ICAD (70,5 vs. 45,5%; $p < 0,01$). Las evidencias de hipoperfusión y de falla derecha fueron más frecuentes en P que cursaron con RDIUR (27,7 vs. 12%; $p = 0,002$ y 43,1 vs. 24%; $p = 0,002$). RDIUR se asoció con una mayor tasa de eventos hospitalarios, incluyendo empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (Emp-IC) (50 vs. 15%; $p < 0,001$), necesidad del uso de inotrópicos (60,6 vs. 19,7%; $p < 0,001$) e internaciones prolongadas (> 7 días) (71 vs. 40%; $p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue de 10,7%, siendo mayor en P con RDIUR (34,8 vs. 8,3%; OR=5,9; IC95%: 3,3-10; $p < 0,001$). La mortalidad a 180 días fue de 31,2%, superior en los P con RDIUR (57,6 vs. 28,6%; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias en la tasa de reinternación ($p = NS$). En el análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron las concentraciones bajas de T3 al ingreso (HR=4,2; IC95%: 1,4-12; $p = 0,01$), RDIUR (HR=3,1; IC95%: 1,5-6; $p = 0,003$) y Emp-IC (HR=3; IC95%: 1,5-6; $p = 0,002$).

Conclusiones. RDIUR se asocia con una mayor tasa de eventos hospitalarios, internaciones más prolongadas. Su reconocimiento precoz y la identificación de sus predictores podrían permitir la implementación de terapias tempranas para reducir las consecuencias desfavorables.

Palabras clave: diuréticos, insuficiencia cardíaca, mortalidad, terapéutica.

ABSTRACT

Introduction: Loop diuretics are the mainstay for initial treatment in patients (P) with acute decompensated heart failure (ADHF). Despite its indication has not been reported in association to a better prognosis, lack of response to them seems to be related to a greater rate of events.

Objectives: To describe and compare features in P hospitalized for ADHF, who developed diuretic resistance (RDIUR).

Methods: A total of 721 P were hospitalized for ADHF between July 2011 and April 2015. RDIUR was defined, according to a previously established protocol, as the impossibility to reach a diuresis ≥ 1.5 ml/kg/hour.

Results: RDIUR was observed in 66 P (9.3%). These P had more frequently previous chronic kidney disease (54 vs. 28.2%; $p < 0.001$); hyponatremia (< 133 mEq/L) (43.1 vs. 22.2%; $p < 0.001$), low serum T3 levels (85 vs. 70%; $p = 0.03$), hypotension at admission (systolic blood pressure < 110 mmHg) (52 vs. 32%; $p = 0.02$) and greater doses of Furosemide at admission (≥ 80 mg/d) (31.8 vs. 10.6%; $p < 0.001$). More than two thirds had previous admissions for ADHF (70.5 vs. 45.5%; $p < 0.01$). Evidences of hypoperfusion and right sided heart failure were more frequent in P that evolved with RDIUR (27.7 vs. 12%; $p = 0.002$ and 43.1 vs. 24%; $p = 0.002$). RDIUR was associated to a greater rate of hospital events, including worsening heart failure (WHF) (50 vs. 15%; $p < 0.001$), inotropic support (60.6 vs. 19.7%; $p < 0.001$) and prolonged admissions (> 7 days) (71 vs. 40%; $p < 0.001$).

Hospital mortality was 10.7%, greater in P with RDIUR (34.8 vs. 8.3%; OR5.9; CI 3.3-10; $p < 0.001$). Six month-mortality rate was 31.2%, higher in P with RDIUR (57.6 vs. 28.6%; $p < 0.001$). There were no differences in readmission rate ($p = NS$). Multivariate analysis identified low T3 levels at admission (HR 4.2; CI 95% 1.4-12; $p = 0.01$), RDIUR (HR 3.1; CI 95% 1.5-6; $p = 0.003$), and WHF (HR 3; CI 95% 1.5-6; $p = 0.002$) as independent predictors for hospital mortality.

Conclusions: RDIUR is associated with a greater rate of hospital events and more prolonged hospitalizations. Early recognition and identifications of its predictors may allow for the implementation of early therapies to reduce negative outcomes.

Keywords: diuretics, heart failure, mortality, therapeutics.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):042-045 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema creciente en la salud pública y una de las principales causas de hospitalización en el mundo. Los diuréticos de asa son la piedra angular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) y se administran en el 90% de los pacientes hospitalizados.

Algunos datos observacionales sugieren que el uso de altas dosis se asocia con peores resultados durante la internación y el seguimiento^{1,2}, pero la evidencia es controvertida³.

Los datos sobre la dosis y forma de administración óptima de diuréticos en ICAD son contradictorios⁴⁻⁶, aunque el estudio *Diuretic Optimization*

1. Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.

2. Residencia de Cardiología.

3. Servicio de Nefrología.

4. Unidad de Terapia Intensiva.

Hospital Universitario Fundación Favaloro.

✉ **Correspondencia:** Pablo Klin | Leopoldo Marechal 922 10° A. CP 1405. CABA, Rep. Argentina | pklin1@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 18/12/2015 | Aceptado: 13/01/2016

*Strategies Evaluation (DOSE)*⁷ sugiere que los problemas de seguridad asociados con dosis altas de diuréticos podrían ser infundados.

Una complicación habitual de la terapia diurética en la ICAD es la llamada *resistencia diurética* (RDIUR), que se asocia con empeoramiento de la función renal y síndrome cardiorrenal.

Las definiciones existentes de RDIUR incluyen: congestión refractaria a la dosis estándar de tratamiento con diuréticos, con congestión persistente a pesar de un aumento de las dosis⁹.

En un estudio reciente se evaluó la respuesta diurética, definida como el cambio de peso al día 4, por cada 40 mg de furosemida administrados en los días 1-3¹⁰. Se observó que los pacientes con baja respuesta diurética tenían una mayor tasa de eventos en la internación y en el seguimiento (mortalidad de 180 días y reinternación por ICAD a los 60 días). Otro estudio¹¹ mostró que la disminución de la eficacia diurética (eliminación de fluido por miligramo de diurético de asa) durante la internación por ICAD se asoció a mortalidad en la internación.

Las distintas guías de tratamiento de la insuficiencia cardíaca recomiendan el uso de la pérdida de peso para monitorear la eficacia del tratamiento diurético. Si bien la disminución del peso después del alta se asoció con reinternación en el seguimiento, no se asoció a mortalidad¹². Entre las estrategias terapéuticas descritas para el manejo de RDIUR, aunque con escasa evidencia para su implementación, se encuentran el uso de inotrópicos y la ultrafiltración.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, consecutivo, en el que se incluyeron 721 pacientes (P) internados por ICAD en CF III/IV NYHA entre julio de 2011 y abril de 2015. Los P que habían recibido un trasplante cardíaco, presentaban insuficiencia renal en estadio V o se hallaban bajo diálisis en forma crónica fueron excluidos del análisis.

Se evaluaron parámetros clínicos, bioquímicos y eventos, tanto durante la estadía hospitalaria como en el seguimiento a 180 días.

Las variables continuas se refieren como media y desvío estándar si su distribución era normal, o mediana y rango intercuartilo si no lo era, mientras que las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Las medias entre 2 grupos se compararon mediante el test de la t de Student. Las diferencias entre grupos para variables continuas se evaluaron con prueba no paramétrica (Kruskal-Wallis). Las variables categóricas se compararon por medio de Chi cuadrado y la prueba de Fisher. Las variaciones en función del tiempo se analizaron con el *Wilcoxon signed rank test*.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para determinar aquellos factores que se asociaban en forma independiente con RDIUR y mortalidad por todas las causas a 180 días, incluyéndose aquellas variables que en el análisis univariado tenían una asociación significativa con un $p < 0,10$.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS (versión 20.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Siendo éste un estudio descriptivo observacional en el cual no se compararon intervenciones ni se modificaron conductas médicas, no se requirió el consentimiento informado. De todas formas, los datos fueron registrados de modo tal que se cumplió con la ley de protección de datos personales.

Tabla 1. Variables según presencia de resistencia a diuréticos.

Variable	RDIUR (n=66)	No RDIUR (n=655)	p
% hombres	62%	57,3%	0,51
Edad (años)	68±14	70±14	0,32
IRC	54%	28,2%	0,001
ICAD previa	63%	43%	0,002
HTA	72,6%	68,9%	0,66
FEy	39,6±17	40±17	0,85
Anemia (Hb<12)	56,7%	36,2%	0,003
Diabetes	31,7%	26,8%	0,4
Furo>80	31,8%	10,6%	0,001
FA al ingreso	36,1%	35,6%	0,9
T3 baja	84,9%	70,4%	0,03
Hiponatremia (Na<135 mEq/l)	33,8%	51,6%	0,01
Hipotensión arterial (TAS<110 mmHg)	23,9%	10,9%	0,03
Hipopperfusión	27,7%	12%	0,002
IC derecha	43,1%	24%	0,002
IC izquierda	29,2%	63,9%	0,001

IRC: insuficiencia renal crónica. ICAD: insuficiencia cardíaca aguda descompensada. HTA: hipertensión arterial. FEy: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Hb: hemoglobina. Furo>80: furosemida mayor a 80 mg. FA: fibrilación auricular. Na: sodio. TAS: tensión arterial sistólica. IC: insuficiencia cardíaca.

Se definió como RDIUR a la imposibilidad de alcanzar una diuresis de al menos 1,5 ml/kg/hora en función de un protocolo preestablecido que incluyó: bolo inicial de furosemida endovenosa de 40 mg, seguido de infusión continua de 5 mg/h durante 2 horas. En caso de no lograr el objetivo, la dosis se duplicó durante dos horas adicionales. La falta de respuesta a esta estrategia se identificó como RDIUR.

Otras variables asociadas al pronóstico hospitalario fueron: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (Emp-IC) (necesidad de reinstaurar el tratamiento endovenoso luego de haberlo suspendido) y niveles bajos de T3 al ingreso al hospital ($< 0,79$ ng/ml).

La mediana de internación en nuestra población fue de 7 días (rango intercuartilo: 4-15). Definimos como internaciones prolongadas aquellas que superaron este tiempo.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

El 9,3% de los P presentó RDIUR de acuerdo con nuestra definición. La **Tabla 1** muestra las características basales y parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos según la presencia de RDIUR.

No existieron diferencias según sexo y edad. Los P con RDIUR presentaban más frecuentemente antecedentes de enfermedad renal preexistente (54 vs. 28,2%; $p < 0,001$), internaciones previas por ICAD (70,5 vs. 45,5%; $p < 0,01$), mayor dosis de diuréticos al ingreso (furosemida ≥ 80 mg/d; 31,8 vs. 10,6%; $p < 0,001$). Si bien el 48,3% de los P presentaba disfunción ventricular severa (FEy $\leq 35\%$), esta no se relacionó con el desarrollo de RDIUR durante la internación. La forma de presentación clínica más frecuente en este grupo fue la falla derecha (43,1 vs. 24%; $p = 0,002$), mientras que la congestión pulmonar fue la más infrecuente. Por otro lado, los P con RDIUR presentaron en mayor proporción signos de hipoperfusión clínica (27,7 vs. 12%; $p = 0,002$) e hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 110 mmHg) al ingreso (52 vs. 32%; $p = 0,02$).

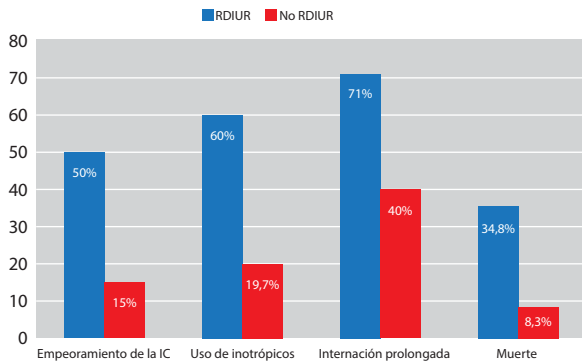


Figura 1. Resultados en la evolución hospitalaria según presencia de resistencia a diuréticos. IC: insuficiencia cardíaca. RDIUR: resistencia a los diuréticos.

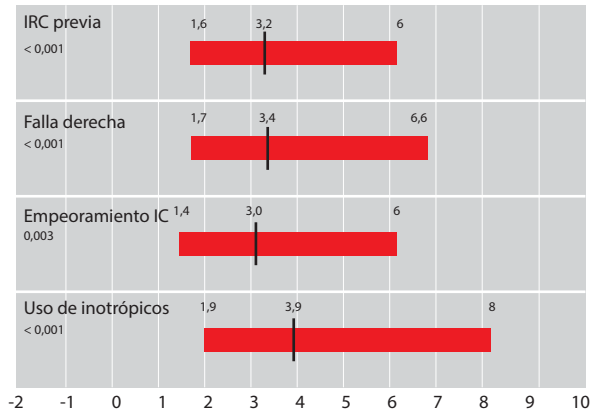


Figura 2. Predictores independientes de resistencia a diuréticos. IRC: Insuficiencia renal crónica. IC: insuficiencia cardíaca.

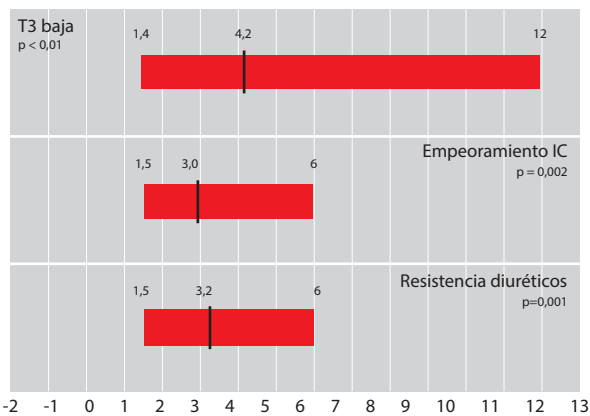


Figura 3. Predictores independientes de mortalidad en la internación. IC: insuficiencia cardíaca.

Anemia (hemoglobina al ingreso <12 g/dl; 56,2 vs. 36,2; $p < 0,001$), hiponatremia (<133 mEq/l; 43,1 vs. 22,2%; $p < 0,001$) y concentraciones séricas bajas de T3 (85 vs. 70%; $p = 0,03$) fueron más frecuentemente halladas en P con RDIUR.

EVOLUCIÓN HOSPITALARIA Y DESARROLLO DE RDIUR

El desarrollo de RDIUR se asoció con una evolución más tórpida durante la internación en los pacientes con ICAD. La mortalidad hospitalaria total fue de 10,7%, siendo mayor en P con RDIUR (34,8 vs. 8,3%; $p = 0,001$; OR=5,9; IC95%: 3,3-10; $p < 0,001$). Asimismo, evolucionaron con Emp-IC (50 vs. 15%; $p < 0,001$), mayor necesidad del uso de inotrópicos (60,6 vs. 19,7%; $p < 0,001$) e internaciones prolongadas (71,2 vs. 40,1%; $p < 0,001$) (**Figura 1**).

Como puede observarse en la **Figura 2**, los predictores de desarrollo de RDIUR durante la estadía hospitalaria fueron: necesidad de soporte inotrópico (HR=3,9; IC95%: 1,9-8; $p < 0,001$), falla derecha (HR=3,4; IC95%: 1,7-6,6; $p < 0,001$), enfermedad renal previa (HR=3,2; IC95%: 1,6-6; $p < 0,001$) y Emp-IC (HR=3; IC95%: 1,4-6; $p = 0,003$).

Los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron: T3 baja al ingreso, RDIUR y Emp-IC (**Figura 3**).

VALOR PRONÓSTICO DE RDIUR EN EL SEGUIMIENTO A 180 DÍAS

Los P con RDIUR también presentaron pronóstico adverso en el seguimiento. La mortalidad a 180 días (hospitalaria + seguimiento) fue

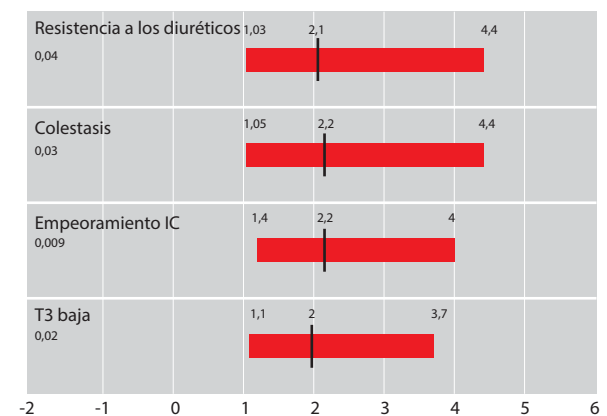


Figura 4. Predictores independientes de mortalidad a 180 días. IC: insuficiencia cardíaca.

de 31,3%, siendo mayor en P que habían evolucionado con RDIUR (57,6 vs. 28,6%; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias en la tasa de reinternación (34,8 vs. 33,1%).

En el análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad a 6 meses fueron: RDIUR, Emp-IC, evidencias en el laboratorio de colestasis y T3 baja al ingreso (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada es un síndrome de origen cardiovascular y repercusión sistémica, y por lo tanto es esperable que en ocasiones evolucione con alteraciones en uno o más órganos¹³. En el presente trabajo se evidenció que los P que evolucionaron con RDIUR tenían un peor pronóstico hospitalario y a mediano plazo, en concordancia con lo reportado por otros autores^{10,11}. En nuestro caso, al reportar la definición de RDIUR enfocada en las primeras horas de la internación permitiría reconocer tempranamente a este grupo de pacientes con peor pronóstico.

El desarrollo de RDIUR se asoció con un grupo de pacientes más graves (insuficiencia renal crónica, internaciones por ICAD previas, hipoperfusión al ingreso e hiponatremia) y fue identificado como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria y a 180 días.

Una hipótesis de trabajo que podría establecerse es que, ante la identificación de la resistencia a los diuréticos, deberían discutirse opcio-

nes terapéuticas a ser implementadas en forma precoz con el objetivo de disminuir el riesgo. Dentro de estas conductas debería investigarse el rol potencial del soporte inotrópico en algunos subgrupos de pacientes (severa disfunción ventricular en ausencia de evidencias clínicas de hipoperfusión, hipertensión pulmonar severa, entre otras) o bien la implementación precoz de ultrafiltración de rescate.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, cabe destacar que fue llevado a cabo en un único centro y de derivación por lo que el perfil de la población estudiada podría corresponder a un sesgo. Asimismo no fue valorada la asociación entre la RDIUR y pronóstico a largo plazo.

CONCLUSIONES

La RDIUR es un problema grave en pacientes internados por ICAD. Su desarrollo se asocia con una mayor tasa de eventos hospitalarios, internaciones más prolongadas y mortalidad a 180 días. La identificación de predictores y su reconocimiento precoz podrían permitir la implementación de terapias tempranas para mejorar el pronóstico en esta población, como la ultrafiltración o el uso de inotrópicos aún sin evidencia clínica de hipoperfusión.

BIBLIOGRAFÍA

- Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1064–1069.
- Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431–143.
- Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi S, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1244–1252.
- Aaser E, Gullestad L, Tollofsrud S, Lundberg J, Hall C, Djoseland O, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:361–367.
- Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376–382.
- Kramer WG, Smith WB, Ferguson J, Serpas T, Grant AG III, Black PK, et al. Pharmacodynamics of torsemide administered as an intravenous injection and as a continuous infusion to patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:265–270.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. HLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.
- Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132–143.
- Leto L, Aspromonte N, Feola M. Efficacy and safety of loop diuretic therapy in acute decompensated heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev*. 2014 Mar;19(2):237–46.
- Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *European Heart Journal* 2014; 35: 1284–1293.
- Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7(2):261–70.
- Blair JE, Khan S, Konstam MA, Swedberg K, Zannad F, Burnett JC Jr, et al. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2009;30:1666–1673.
- Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989; 36:682–9.