



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

**TÍTULO:
EVALUACIÓN DE RESPUESTA A DIURÉTICO EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA**

TESIS

**PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA**

**EN:
NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

DR. GERARDO MEDINA GARCÍA



**TUTOR PRINCIPAL:
DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA A DIURÉTICO EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA**



DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



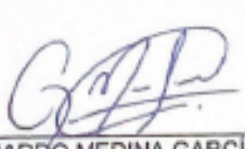
DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL
TUTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA,
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



DR. GERARDO MEDINA GARCÍA
AUTOR DE TESIS

MÉDICO RESIDENTE AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA,
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



Dirección de Enseñanza



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la Excelencia

Ciudad de México, a 10 de agosto 2023

Dr. Gerhard Heinze Martin
Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Protocolo de Investigación titulado: **EVALUACIÓN DE RESPUESTA A DIURÉTICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA**, presentado por el Dr. Gerardo Medina García, Médico Residente de la Especialidad en Nefrología, ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CRSF/mtm



2023
Francisco VILA

ÍNDICE DE CONTENIDO

Antecedentes.....	5
Justificación.....	18
Pregunta de Investigación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	21
Metodología.....	22
Diseño del Estudio.....	22
Universo de trabajo.....	22
Criterios de inclusión.....	22
Criterios de exclusión.....	23
Criterios de eliminación.....	23
Tamaño de muestra.....	24
Análisis estadístico.....	24
Especificación de variables.....	25
Técnica de recolección de datos.....	26
Hoja de recolección de datos.....	27
Esquema de la maniobra.....	28
Resultados.....	29
Cronograma de actividades.....	32
Referencias bibliográficas.....	33

ANTECEDENTES

La prevalencia de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y enfermedad renal crónica está aumentando, y la enfermedad cardiovascular es actualmente la causa más común de muerte y discapacidad en todo el mundo.¹ La insuficiencia cardíaca (IC) afecta a casi 6 millones de personas en los Estados Unidos, en más de un millón de altas hospitalarias anuales, el diagnóstico primario es la insuficiencia cardíaca aguda (ICA)².

El desarrollo de la congestión que conduce a la descompensación de ICA predice poderosamente el mal pronóstico del paciente.^{3, 4}

A pesar de la mejoría de los síntomas, al menos el 50% de los pacientes no experimentan pérdida de peso⁵, y hasta el 50% abandona el hospital con una congestión residual que predice reingresos adicionales y una mayor mortalidad^{3, 6-9}.

Los diuréticos son la terapia de primera línea para la sobrecarga de volumen y tienen como objetivo establecer un equilibrio negativo de sodio y, en consecuencia, de líquidos. La mala respuesta a los diuréticos es un problema clínico importante en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes son diversos. La resistencia diurética (RD) no tiene una definición única aceptada, pero la más frecuentemente citada es "no descongestionar a pesar de las dosis adecuadas y crecientes de diuréticos".^{10, 11} La RD es un término relativo, ya que existe un amplio rango de eficiencia diurética (ED), definida como la eficiencia con la que un diurético puede facilitar la diuresis y la natriuresis, en lugar de la dosis absoluta de diurético¹².

Relativamente pocos pacientes son completamente "no respondedores" a diuréticos, sin embargo, dependiendo del grupo evaluado, 20 a 50% de los pacientes hospitalizados tienen una respuesta inicial deficiente a los diuréticos de asa intravenoso y se consideran resistentes a diuréticos¹³. Si bien la respuesta normal a un diurético se definió como 3–4 L por cada 40 mg de furosemida, los individuos con resistencia diurética exhiben una ED deteriorada en un espectro de gravedad relativa.^{11, 13}

Se ha demostrado que la RD en pacientes contribuye al empeoramiento de la IC durante la estancia hospitalaria, duración prolongada de la estancia, aumento de la mortalidad y el consumo mayor de recursos en relación con aquellos que responden adecuadamente a la administración diurética inicial.¹⁴⁻¹⁶ Identificar y seleccionar a estos individuos para una terapia más agresiva y personalizada representa una oportunidad importante para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Los diuréticos son la piedra angular de la terapia en insuficiencia cardíaca aguda, el efecto terapéutico de los diuréticos se encuentra en función de la pérdida de sodio y líquidos corporales.^{17, 18} La regulación de la excreción renal de sodio implica varios mecanismos de transporte secuencial en el túbulo renal. Los diuréticos actúan sobre mecanismos específicos de transporte de sodio, y se clasifican según su sitio de acción tubular (Figura 1). La acetazolamida y el manitol actúan sobre la proximal, donde hasta dos tercios de la carga de sodio se filtra en condiciones fisiológicas. La acetazolamida estimula la diuresis alcalina a través de la excreción de bicarbonato con sodio y potasio al inhibir la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal. El manitol es un diurético osmótico que actúa principalmente en el asa de Henle y el túbulo proximal al aumentar la presión osmótica, lo que inhibe la reabsorción tubular. Los diuréticos tiazídicos actúan sobre el túbulo contorneado distal al bloquear el transportador de cloruro - sodio en el túbulo distal. La metolazona es un diurético similar a la tiazida que ejerce su efecto en el túbulo distal al inhibir la reabsorción de iones de sodio y cloruro. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (MRA) también conocidos como antagonistas de la aldosterona, actúan sobre el túbulo colector al antagonizando competitivamente al receptor de mineralocorticoides, lo que reduce la reabsorción de sodio.¹¹

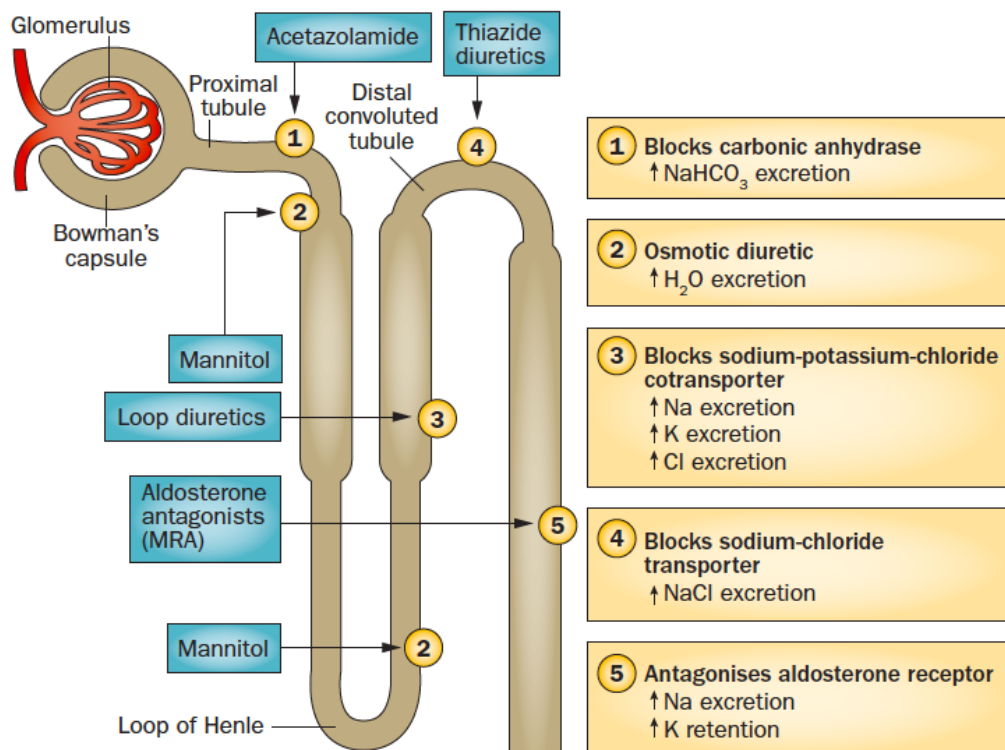


Figura 1. Efecto terapéutico de diuréticos.

La mayoría de las admisiones de ICA se deben a una sobrecarga de volumen y se tratan con diuréticos de asa intravenosos (IV). Sin embargo, actualmente no existe un consenso sobre el ajuste de las dosis diuréticas de asa IV en función de las respuestas individuales inicial al diurético. De hecho, debido a que la dosis y la respuesta diurética varían ampliamente, muchos pacientes se quedan sin el tratamiento adecuado.⁷

Para reducir la prevalencia de ICA y optimizar la administración del tratamiento, la respuesta individual a los diuréticos debe ser predecible para que la RD se pueda reconocer fácilmente y se pueda intensificar la terapia.

La primera oportunidad para una respuesta diurética adecuada depende de la farmacocinética o la administración efectiva de diuréticos de asa para inhibir el cotransportador de Na-K-2Cl (NKCC2) y posteriormente en su capacidad para producir una natriuresis (farmacodinámica). Los diuréticos se absorben primero en el torrente sanguíneo a través del intestino y la cinética de la absorción de diuréticos de asa varía después de su ingestión.^{19, 20} La bumetanida oral y la torsemida se absorben de manera más completa y reproducible que la furosemida. Se ha informado que la furosemida tiene una biodisponibilidad que oscila entre el 10 y el 90% (promedio del 50%) y una duplicación de la dosis de furosemida se considera necesaria cuando se cambia de IV a oral. La absorción de furosemida puede variar con el tiempo, dentro y entre los pacientes.¹⁸⁻²⁰ Se sabe o se cree que los alimentos, el pH gástrico, la perfusión intestinal y el edema influyen en la cinética de absorción. Los diuréticos obtienen acceso al líquido tubular mediante la secreción proximal activa a través de los transportadores de aniones orgánicos (OAT), un proceso que depende del flujo sanguíneo renal.²¹

Debido al alto grado de unión a proteínas, la filtración de los diuréticos de asa en el líquido tubular es mínima, pero la mayoría ocurre a través de la secreción por OATs.²²

Además, la importancia relativa de cada uno de estos mecanismos enumerados sigue sin estar clara; algunos mecanismos, como los defectos tubulares, son probablemente más importantes que otros. La acidosis y la hipoalbuminemia pueden influir en la farmacodinámica o la farmacocinética, mientras que los AINES, la ingesta reducida de sal y la administración repetida de furosemida disminuyen la respuesta tubular renal a la furosemida.²³ La acidosis metabólica puede despolarizar el potencial de membrana de las células del túbulo proximal.²⁴ Se ha planteado la hipótesis de que esto disminuye la secreción de aniones orgánicos (OA), lo que aumenta los niveles plasmáticos de OA y urato y perjudica la secreción de diuréticos en los túbulos proximales, que a su vez disminuye su

suministro a los sitios activos en la nefrona.¹⁸ La albúmina potencia la secreción proximal de furosemida activa y, por lo tanto, la hipoalbuminemia puede afectar la captación y secreción de furosemida activa y aumentar la conversión a la forma inactiva del fármaco.²⁵

²⁶. Sin embargo, estos mecanismos de aumento del metabolismo de furosemida y disminución de la secreción tubular de diuréticos activos nunca se han estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. En general, los efectos farmacocinéticos de la acidosis y la albúmina son relativamente pequeños y pueden ser una fuente irrelevante de RD.^{27, 28}

Mecanismos comúnmente citados de la RD en la literatura, aunque estos no se han investigado específicamente en la ICA.

Definición	Autor
Falla de los diuréticos para lograr mejoría de la congestión, la cual se manifiesta por una baja concentración urinaria de sodio, a pesar del uso de las dosis máximas recomendadas.	David H. Ellison (2017)
Falla para lograr una mejoría efectiva de la congestión a pesar de dosis de diurético adecuadas.	Iqbal J & Javaid MM (2014)
Congestión persistente a pesar de dosis adecuadas y escaladas de diuréticos con >80 mg de furosemida por día.	Neuberg G.W. et al. (2002).
Cantidad de sodio excretado como porcentaje de la carga filtrada <0.2%.	Knauf H. & Mutschler E. (1997)
Falla para excretar al menos 90 mmol de sodio dentro de las 72 h de una dosis oral de 160 mg de furosemida administrada dos veces al día.	Epstein M. & Lepp B. et al. (1977)
Cambio de peso de 0 a 2.7 kg por 40 mg de furosemida (o equivalente). Respuesta diurética urinaria <1400 ml por 40 mg de furosemida (o equivalente).	Ter Maaten JM. et al. (2015)
FENa inicial <0.2%	Kumar D, et al. (2015)
Índice concentración de sodio urinario / concentración de furosemida urinaria (obtenidas en spot urinario) <2 mmol/mg	Singh D. et al. (2014)
Niveles iniciales bajos de cloro (97 a 103 mEq/l).	Ter Maaten JM. et al. (2016)
Pérdida de peso por unidad de 40mg de furosemida (o equivalente)	Valente, M. A. et al. (2014).
Pérdida neta de líquido por miligramo de diurético de asa (40 mg de furosemida o equivalente) durante la hospitalización.	Testani, J. M. et al. (2014)
Perdida de 3-4 litros por 40mg de Furosemida	Ter Maaten J.M. et al. (2015)

La enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad hepática pueden influir en la administración del fármaco a la nefrona o afectar el grado de potenciación del fármaco.¹⁸ La furosemida se metaboliza en el riñón, mientras que la bumetanida y la torsemida se metabolizan solo en el hígado.²⁹ Esto implica que, en la ERC, la potencia relativa de la furosemida aumenta, mejorando la natriuresis. El aclaramiento renal de los diuréticos de asa cae en paralelo con la tasa de filtración glomerular (GFR) debido a la disminución de la masa renal (reduciendo la perfusión o el flujo sanguíneo renal y, por lo tanto, la administración de fármacos) y la acumulación de OAT, como el nitrógeno ureico en sangre, que compite con la secreción proximal de diurético, lo que reduce aún más la disponibilidad diurética en el sitio de acción.^{16, 21}

El aumento máximo en la excreción fraccional de sodio producido por la furosemida se puede mantener bien en la ERC con una dosis más alta de furosemida. Sin embargo, la respuesta absoluta a los diuréticos todavía está limitada por la pérdida de nefronas, lo que reduce la cantidad de diuresis absoluta, incluso si cada nefrona está excretando al máximo el sodio. Esto se debe a que el flujo sanguíneo renal es proporcional a la masa de nefrona.^{30, 31}

En la ICC, la cinética de absorción de los diuréticos se ve afectada y estas personas, en relación con las personas sin IC, son resistentes al diurético.^{20, 27, 32} En la IC, la curva de dosis-respuesta a diuréticos de asa se desplaza hacia abajo y hacia la derecha con una respuesta atenuada en comparación con los sujetos normales.^{18, 33} Esta relación implica que se necesitan grandes aumentos en la dosis de diurético de asa para lograr aumentos modestos en la diuresis. Esta relación, sin embargo, hasta ahora no ha sido estudiada en ICA. La literatura reciente sugiere que los defectos a nivel del túbulo renal son sustancialmente más importantes que la reducción del suministro de diuréticos en la determinación de la RD en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.³⁴

Existen dos puntos importantes:

1. La cantidad de diurético de asa administrado que realmente llega al túbulo es altamente variable entre los pacientes con ICA individual.
2. La concentración de diurético en la orina y el suministro al túbulo están relacionados linealmente con la concentración en suero y la dosis intravenosa de diurético.

Esto sugiere que serían necesarios defectos masivos en la secreción del fármaco para alterar significativamente la RD. Por lo tanto, los defectos en la administración del fármaco explican solo una pequeña proporción de RD en una población con ICA, lo que implica que

los defectos tubulares renales son más importantes. Por último, la insuficiencia cardíaca aguda se debe a un desequilibrio en los sistemas neurohormonales que regulan la función cardíaca y renal. Las activaciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y del sistema nervioso simpático (SNS) están tradicionalmente implicadas en la literatura como mecanismos de resistencia diurética.¹¹

A través de una gran cantidad de mecanismos que evolucionaron para el control del equilibrio de sodio y agua, la activación neurohormonal aumenta la retención de sodio, en gran parte a través de los efectos directos sobre el transporte de solutos en varios segmentos de la nefrona.³⁵

Es por estas razones que a menudo se requieren dosis más altas de diuréticos de asa para lograr una respuesta natriurética máxima, que generalmente es sustancialmente menor que la que se puede lograr en personas sanas o con ERC.³⁶

Un punto clave de la terapia en la insuficiencia cardíaca aguda es que, si bien la descongestión agresiva se asocia con un empeoramiento de la función renal (EFR), la supervivencia parece mejorar paradójicamente.³⁷

El desarrollo de EFR, en algunos casos, sugiere que se está produciendo un alto grado de descongestión, y las personas con función renal preservada o mejorada pueden estar insuficientemente protegidas y abandonar el hospital con congestión residual. Un análisis post-hoc mostró que la congestión residual en el momento de EFR es pronosticamente importante; se demostró que los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que tienen EFR (aumento de creatinina de $\geq 0,3$ mg/dL) tienen una duración promedio más larga de la estancia hospitalaria y un mayor riesgo de muerte o readmisión por una causa cardiovascular o renal dentro de los 30 días de la evaluación si mostraron una congestión significativa.³⁸

Esto sugiere que los pacientes que están descongestionados de forma incompleta y desarrollan EFR son en general un grupo más enfermo y de mayor riesgo.

Por último, la farmacogenética puede desempeñar un papel en la capacidad de respuesta diurética. Los estudios han demostrado ciertos polimorfismos que pueden determinar la respuesta de un individuo a los diuréticos.

Vormfelde et al., Por ejemplo, demostraron que, en 97 pacientes blancos sanos, los diuréticos ejercían un mayor efecto agudo en sujetos con polimorfismos en los genes que codifican el cotransportador de cloruro de sodio (NCC) y la subunidad beta de ENaC

(transportadores de canales de sodio epiteliales que son distales a NKCC2), pero disminuyó el efecto en aquellos con un polimorfismo en la subunidad gamma de ENaC.³⁹

Otro estudio identificó el género femenino y los polimorfismos en el gen que codifica uno de los transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1) como predictor de la eliminación más lenta de la torsemida.⁴⁰

Finalmente, un metaanálisis más reciente de los ensayos DOSE, CARESS y ROSE estudió específicamente a pacientes con ICA para evaluar el impacto de las variaciones genéticas en los transportadores de la recaptación renal de sodio sobre la eficacia del tratamiento con furosemida.⁴¹

Este estudio, sin embargo, fue en gran medida negativo y encontró que ninguna de las 6 variantes principales en estos genes se asoció significativamente con la pérdida neta de líquido.

En estados de enfermedad como la insuficiencia cardíaca aguda (ICA), el aumento de la biodisponibilidad oral de la torsemida puede hacer que sea un fármaco favorable de elección en el ámbito ambulatorio.^{20, 32, 33}

En la ICA, la furosemida es biodisponible de forma errática en comparación con la bumetanida o la torsemida. La literatura reciente sugiere que estas diferencias entre los fármacos tienen implicaciones clínicas. Un estudio abierto encontró una reducción del 50% en el reingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca asignados al azar para recibir torsemida en lugar de furosemida.⁴²

Otro estimó que el tratamiento con torsemida es más rentable que el tratamiento con furosemida.⁴³

Los resultados a largo plazo que utilizan torsemida en comparación con la furosemida se están estudiando más a fondo en TRANSFORM (NCT03296813), un estudio de eficacia clínica aleatorizado a gran escala de 6000 pacientes hospitalizados con HF.

La duración de la acción de los diuréticos de asa después de la administración oral es corta (generalmente solo de 2 a 4 h), incluso cuando las dosis farmacológicas del fármaco permanecen en el líquido tubular. Esto da lugar a una natriuresis abrupta y de corta duración, ya que la RD a nivel de nefrona, en lugar de la farmacocinética, dicta la duración de la acción.⁴⁴

En particular, en un estudio reciente con torsemida de liberación prolongada, se demostró de manera aguda el desarrollo grave de RD dentro de la dosis.³³

Además, varios estudios han demostrado que existen diferencias mínimas o nulas entre la administración continua y en bolo de furosemida a pesar de la diferencia en la farmacocinética entre estos dos métodos de administración.⁴⁵

En particular, en el ensayo más grande hasta la fecha de infusión continua versus bolo (el ensayo DOSE), los pacientes con la dosis de diurético más alta antes del ingreso (es decir, los pacientes con RD) tuvieron una diuresis significativamente menor con la infusión en comparación con el bolo.^{6, 46}

Un creciente número de literatura sugiere que las medidas de la capacidad de respuesta diurética pueden proporcionar información pronóstica más allá de la proporcionada por los cambios en el peso, el balance de líquidos o la dosis diurética de asa sola.^{12, 13}

La ED de asa se definió originalmente como la pérdida neta de líquido por miligramo de diurético equivalente administrado durante la hospitalización por ICA.¹²

Varios estudios han demostrado que la ED puede capturar información pronóstica distinta más allá de la producción de líquido y la dosis diurética. En 2014, un análisis de una cohorte combinada de 1047 pacientes sugirió que la ED se asoció de forma independiente con la supervivencia después de ajustar las características iniciales, la dosis de diurético y la producción de líquido.¹²

La dosis diurética no proporcionó información pronóstica independiente en este estudio, y la baja ED baja tuvo un pronóstico igual o peor que en los pacientes que recibieron dosis más bajas de diuréticos de asa, argumento en contra de la asociación entre dosis altas de diuréticos hospitalarios y la mortalidad como la causa-efecto. Además, los autores no encontraron asociación entre la TFG y la ED, lo que sugiere que la función renal y la administración de fármacos (o farmacocinética) no dirige la ED en la ICA, sino que es el impacto de la función cardíaca, la función renal y el estado del volumen en la farmacodinámica de los diuréticos de asa (como se describió anteriormente) es más importante.

El valor pronóstico de ED también se demostró utilizando los datos y resultados de los ensayos CARESS, ROSE y DOSE-HF.⁴⁷

En este estudio, la DE se definió como la producción total de fluidos de 72 h por dosis de diurético de asa total, expresada en 40 mg de equivalentes de furosemida; la supervivencia se comparó entre los pacientes con ED por encima vs debajo de la ED media. La mala respuesta diurética se asoció con presión arterial baja, diabetes, uso diurético a largo plazo,

EFR y del nitrógeno ureico en sangre, clase más deficiente NYHA y menos signos de congestión. Una ED más baja fue un marcador de la gravedad de la IC y también se asoció con una menor supervivencia en este estudio.

El frenado diurético llamado en inglés “Diuretic Braking” es un término descriptivo para una reducción de la respuesta diurética con dosis repetidas. Esta es una observación más que un mecanismo, y los fundamentos mecánicos reales de este fenómeno, en la salud y enfermedad, son poco conocidos. No se ha demostrado que la respuesta reducida al diurético tenga una asociación clara y coherente con cambios detectables en el volumen de plasma o hemodinámica renal, ni con la clase de diuréticos.²⁷

La respuesta natriurética mitigada a la furosemida durante la administración repetida se atribuye en la literatura de RD a varios factores. Los mecanismos incluyen el suministro reducido de cloruro de sodio (NaCl) al sitio de acción de la furosemida, lo que resulta en una inhibición disminuida de la reabsorción de NaCl por la furosemida en el asa de Henle. Sin embargo, no está claro si existe una relevancia significativa para estos mecanismos en los seres humanos. Un estudio evaluó a 128 pacientes con ICA que recibieron tratamiento con diuréticos de asa, los autores demostraron que el aclaramiento de litio endógeno (un sustituto para la reabsorción de sodio tubular proximal) en pacientes con ICA no fue diferente en comparación con los controles; la mayoría de los pacientes tuvieron un aumento robusto en el aclaramiento de litio después de la administración diuréticos de asa, lo que indica una respuesta de reabsorción de sodio conservada en el asa de Henle.²⁸

Otro mecanismo potencial de RD se ha demostrado en estudios de ratas que reciben dietas muy altas en sodio. En estas ratas, varios días de infusión diurética de asa causaron hipertrofia estructural del túbulo contorneado distal, túbulo colector y células intercaladas del conducto colector.⁴⁸

Estas adaptaciones estructurales y funcionales dan como resultado un aumento en la actividad de la Na-K-ATPasa y la expresión de NCC en estos segmentos de nefrona descendentes, compensando el aumento de la salida de sodio del asa de Henle inducida por diuréticos de asa.⁴⁹

Esto conduce a una mayor reabsorción distal de NaCl, lo que lleva a una retención renal de sodio inadecuada en estos animales que puede persistir hasta 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con diuréticos.⁴⁹

Rao et al., en el mismo estudio discutido anteriormente, mostraron alguna traducción de este mecanismo a los humanos. Nuevamente, al estudiar la excreción fraccional de litio para evaluar el manejo de sodio en el tubo proximal y el asa de Henle, los autores demostraron que la reabsorción compensatoria distal de sodio representa la mayor contribución relativa al aumento de la excreción fraccional de sodio (FENa) inducido por diuréticos y por lo tanto es un controlador primario de RD.²⁸

Estos mecanismos de RD dejan una incertidumbre sustancial en cuanto a las implicaciones clínicas y las recomendaciones para la terapia en IC. Por ejemplo, la restricción de sal para crear un balance negativo de cloruro de sodio y compensar la retención de sal post-diurética es a menudo un pilar de la terapia hospitalaria para la insuficiencia cardíaca aguda, incluso en el contexto de recibir diuréticos de asa.⁵⁰

La literatura contemporánea, sin embargo, sugiere que en ICA esto puede no ser cierto; la restricción de la ingesta de sal puede ser difícil en la práctica clínica y se ha sugerido que no se asocia con mejores resultados.⁵¹

Un segundo pilar de la terapia durante la administración prolongada de diuréticos es administrar un bloqueo secuencial de nefronas mediante el uso de clases adicionales de diuréticos (por ejemplo, tiazidas o inhibidores de la anhidrasa carbónica) para vencer la resistencia y prevenir la retención de sodio post-diurética después del cese de la actividad de los diuréticos de asa. Hasta la fecha, sin embargo, los estudios para evaluar esta terapia combinada en pacientes con ICA que tienen DR son escasos y no concluyentes.¹¹

Algunos estudios observacionales actualmente sugieren el daño potencial de la adición temprana de diuréticos tiazídicos.⁵²

Un estudio actualmente en desarrollo busca proporcionar información adicional sobre la combinación de diuréticos de asa e inhibidores de la anhidrasa carbónica.⁵³

En tercer lugar, los diuréticos con una acción más prolongada o una administración más frecuente han sido hospitalizados previamente para mejorar la pérdida de NaCl al limitar el tiempo disponible para la retención de sal postdiurético (por ejemplo, una infusión continua). Nuevamente, esto nunca se ha demostrado objetivamente en la literatura de ensayos basados en evidencia hasta ahora. Por último, no hay datos que apoyen que la prevención o el tratamiento de la alcalosis por agotamiento del cloruro puedan mejorar la ED, aunque esto se haya propuesto, no ha sido probada.^{54, 55}

En pacientes hospitalizados, la cuantificación real y precisa de la ingesta y eliminación de líquidos en los pacientes con ICA que usando el gasto urinario y/o el peso en reposo pueden ser laboriosos, imprecisos y poco prácticos. Las medidas objetivas en tiempo real de ED y la respuesta natriurética pueden dar como resultado una dosificación diurética más individualizada para mejorar el tratamiento en ICA.

La activación excesiva de la actividad RAAS/SNS en ICA estimula la absorción de sodio, el UNa es, por lo tanto, una medida funcional y fisiológica que puede representar un producto de esta activación en AHF. Debido a que los diuréticos de asa inducen la natriuresis, la concentración de UNa puede servir como una medida directa para la capacidad de respuesta diurética que integra múltiples fuentes de DR y refleja mejor la respuesta a una dosis diurética de asa dada. La incapacidad para aliviar la congestión, según lo predicho por la producción de sodio, puede indicar una enfermedad más avanzada.

Un creciente cuerpo de literatura sugiere que, como medida integradora de la resistencia diurética, la UNa puede predecir la capacidad de respuesta a corto plazo a los diuréticos de asa IV en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Hasta la fecha, se han publicado varios estudios que apoyan la utilidad y el valor de la medición de UNa.

En 2014, un estudio de 52 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (ICA) sugirió que la concentración de UNa en evaluada en estado estable durante la infusión continua de furosemida se asoció con el volumen de la producción de orina (VPO) y menos eventos adversos.⁵⁶

Este estudio sugiere una fuerte correlación entre UNa y ED en el contexto del uso de diuréticos de asa. En un estudio posterior, se encontró que Una >60 mmol / L medido en el día 3 de una hospitalización por ICA se asociaba con mejoría de desenlace a los 180 días de la hospitalización por ICA y la mortalidad cardiovascular.⁵⁷

Finalmente, un estudio publicado recientemente encontró que los pacientes hospitalizados con ICA con baja concentración de UNa (≤ 60 mmol / L) después de la primera administración de diuréticos por vía intravenosa tienen un riesgo mayor de descongestión incompleta y eventos adversos en comparación con los pacientes con natriuresis intacta.⁵⁸

Investigaciones adicionales se han centrado en métodos prácticos para predecir rápidamente la respuesta diurética. Un estudio prospectivo de 50 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda utilizó colecciones de orina de 6 h recolectadas meticulosamente para cuantificar la producción acumulativa de sodio y derivar una ecuación

para predecir la producción neta de sodio utilizando una muestra de orina obtenida 1 o 2 h después de la administración diurética de asa.⁵⁹

El estudio encontró una excelente correlación entre la excreción acumulada de UNa y la excreción pronosticada de UNa a las 6 h con la aplicación de esta ecuación a las mediciones de UNa recolectadas 1 y 2 h después de la administración diurética IV. Otros parámetros, como la producción de sodio, la producción de líquido, el cambio de peso, la concentración de UNa, la excreción fraccional de sodio y la dosis de diuréticos, tuvieron correlaciones más débiles de lo que predice la ecuación. Por lo tanto, la respuesta natriurética pobre (definida como una producción de sodio acumulada <50 mmol) podría predecirse con precisión con esta ecuación. Más recientemente, un estudio de 176 pacientes con ICA que recibieron furosemina por vía intravenosa investigó si una medida aislada UNa en la primera muestra de orina y a las 3 h en el entorno ambulatorio podría predecir la respuesta inicial.⁶⁰

El estudio sugirió un VPU predicha más alta por parte de UNa después de ajustar por edad, BUN y GFR. También se asoció con un menor riesgo de hospitalización o de visita de urgencias en los 30 días siguientes, incluso después de ajustar la presión sistólica, la hemoglobina y el volumen de orina. Los autores identificaron además los puntos de corte de UNa en la primera orina después de la administración de diuréticos que fue > 65 mmol y la VPU > 1.2 L parece asociarse con un riesgo significativamente menor de hospitalización de 30 días con este algoritmo.

Finalmente, se realizó un estudio prospectivo del valor de los electrolitos de la orina puntual 1 h después de la primera dosis de diurético en la presentación de ED en 61 pacientes.⁶¹ Se midieron los electrolitos en la orina y se realizó un seguimiento de los pacientes durante la hospitalización por ICA, que se definió como síntomas persistentes o que empeoran de la insuficiencia cardíaca aguda que requerían una intensificación de la terapia con insuficiencia cardíaca aguda durante los primeros 5 días de hospitalización. Los investigadores demostraron que UNa a 1 h $<35,4$ mEq / L era 100% sensible para predecir EFC y aquellos con EFC tenían UNa y VPU más bajos a 1 h y una estadía más prolongada de pacientes hospitalizados.

En resumen, la concentración puntual de UNa puede agregar información más allá de la respuesta empírica a la infusión diurética u otras variables clínicas. UNa es un marcador de natriuresis que es fácilmente medible, está disponible y es un pronóstico confiable. El estudio adicional del cloruro de orina también se justifica por razones similares.

Los estudios prospectivos mencionados anteriormente sugieren que la UNa puntual es una medida de natriuresis fácilmente disponible y podría usarse para guiar la terapia de ICA ⁶², sin embargo, se necesitan ensayos aleatorios para determinar el beneficio incremental de este enfoque en relación con el tratamiento clínico estándar. Además, se necesita una investigación adicional de biomarcadores y determinantes moleculares de la respuesta diurética más allá de la UNa para determinar su papel en la predicción de la insuficiencia cardíaca, la readmisión de la insuficiencia cardíaca y la muerte cardiovascular; existe poca o ninguna investigación en esta área. Sin embargo, estos estudios podrían sentar las bases para futuras investigaciones que evalúen estrategias diuréticas alternativas y su impacto en la expresión de ENaC y DE. Por último, se deben utilizar medidas más precisas de descongestión, como la puntuación de congestión clínica, en la metodología de los ensayos futuros para cuantificar el impacto de la terapia de ICA durante la hospitalización y en el momento del alta.³ Otras medidas objetivas de descongestión deben explorarse más a fondo a medida que determinamos el método óptimo de descongestión. Los estudios de cambios en el volumen sanguíneo, por ejemplo, sugieren que esta puede ser otra medida objetiva de la descongestión. ⁶³

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a diuréticos ocurre frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que predispone a múltiples complicaciones intrahospitalarias, re-hospitalización y mortalidad.

No existe una definición universalmente aceptada para resistencia a diurético. Identificar el mejor método de evaluación de respuesta a diurético permitirá anticipar desenlaces adversos, estableciendo protocolos de manejo institucional.

Dicho método de evaluación además permitiría emplearse como criterio de inclusión para futuros ensayos clínicos controlados en tema de falla cardíaca descompensada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia entre los métodos de evaluación de respuesta a diurético para predecir desenlaces clínicos (mortalidad, re-hospitalización, visita no programada a urgencias e inicio de terapia de sustitución renal) en nuestra población con falla cardiaca descompensada?

HIPÓTESIS

Nula: No existe diferencia entre los métodos de evaluación de respuesta a diurético en nuestra población con falla cardiaca descompensada para predicción de desenlaces clínicos (mortalidad, rehospitalización, visita no programada a urgencias e inicio de TSR).

Alternativa: Existe diferencia significativa entre los métodos de evaluación de respuesta a diurético en nuestra población con falla cardiaca descompensada para predicción de desenlaces clínicos (mortalidad, re-hospitalización, visita no programada a urgencias e inicio de TSR).

OBJETIVOS

Primario

Evaluar trayectorias de los distintos métodos de evaluación de respuesta a diurético y su capacidad de predicción para mortalidad, re-hospitalización, visita no programada a urgencias e inicio de TSR en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

Secundarios

Comparar áreas bajo la curva de electrolitos urinarios, cambio en el peso, volumen urinario, cambio en creatinina sérica, ultrasonido pulmonar, VExUS y puntaje de descongestión en pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda descompensada.

Evaluar cofactores asociados con resistencia a diurético en falla cardíaca descompensada.

Determinar la incidencia de lesión renal aguda en falla cardíaca descompensada.

Evaluar cofactores asociados con lesión renal aguda en falla cardíaca descompensada.

METODOLOGÍA

- DISEÑO DEL ESTUDIO
 - Estudio observacional prospectivo
- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:
 - Población objetivo
 - Pacientes del instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez hospitalizado por descompensación de falla cardiaca.
 - Población elegible
 - Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología que cumplan con los criterios de inclusión
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - Pacientes mayores de 18 años
 - Pacientes hospitalizados con diagnóstico de falla cardiaca descompensada en el INCICH
 - Que cumplan con al menos 2 de las siguientes características:
 - Congestión pulmonar
 - Ascitis
 - Plétora yugular
 - Edema

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con:

- SICA que requieren cateterismo
- Cirugía cardíaca programada
- Sepsis
- TAM <65, TAS <90 mmHg o vasopresores
- Ventilación mecánica o SatO₂/FiO₂ <1.42
- Ascitis a tensión
- Encefalopatía o enfermedad neurológica discapacitante
- Requerimiento de colocación de marcapaso
- Embarazo
- Hemoglobina <9.0 g/dl
- Sodio sérico <120 o >150 mEq/L
- Potasio sérico <3.5 o >6.0 mEq/L
- Albúmina <2.0 g/dl
- Índice Proteinuria/Creatinuria >3.0 g/g
- Nt-proBNP <500 pg/ml
- Tasa de filtrado glomerular por CKD EPI <15 ml/min

- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

En las primeras 72 horas:

- Que hayan recibido medio de contraste
- Que hayan recibido tiazida/acetazolamida
- Fallo en obtención de datos
- Egreso

TAMAÑO MUESTRA

- Modelo de regresión
- Evento fallo en meta de tratamiento: 50%
- Parámetros de ajuste: 10
- Relación evento/parámetro mínima: 10
- Número necesario 200 pacientes
- Comparación de AUCs

$$n = \frac{[Z_{\alpha}\sqrt{2VH_0(AUC)} + Z_{\beta}\sqrt{V(AUC_1) + V(AUC_2)}]^2}{[AUC_1 - AUC_2]^2}$$

- Para $AUC_1 - AUC_2$ de 0.1 y AUC_1 de 0.75, entonces $n=186$
- Para fines de esta tesis se incluirán los primeros 25 pacientes enrolados en la cohorte prospectiva.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Descriptivo con medias $\pm$, desviación estándar DE, medianas, intervalos (25TH-75TH)
- Correlaciones de Pearson o Spearman entre criterios a evaluar
- Áreas bajo la curva para desenlaces clínicos y obtención de puntos de corte para criterios
- Estadístico C para comparación entre áreas bajo la curva
- Prueba T o U de Mann Whitney para puntos de corte y desenlaces cuantitativos.
- Prueba Chi-cuadrada para puntos de corte y desenlaces cuantitativos
- Regresión lineal múltiple para desenlaces clínicos cuantitativos ajustados por covariables
- Curvas de supervivencia para desenlaces categóricos
- Programa SPSS v23, $p < 0.05$ para valores significativos.

ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

VARIABLES DEPENDIENTES

- Desenlace compuesto (mortalidad, re-hospitalización, visita no programada a urgencias e inicio de terapia de sustitución renal) a los 3 meses de seguimiento.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Volumen urinario
- Ultrasonido pulmonar
- Bioimpedancia
- Peso
- Sodio urinario
- Creatinina sérica

TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El día del ingreso del paciente será evaluado para identificar criterios de inclusión y/o exclusión. En caso de cumplir criterios de inclusión, se firmará consentimiento informado. Dentro de las primeras 24hrs de su ingreso se realizarán medidas antropométricas, bioimpedancia, ultrasonido pulmonar, estudios de laboratorio séricos (hemoglobina, albúmina, sodio, potasio, cloro, creatinina, BUN, cistatina c, pro-BNP, gasometría venosa) y orina (sodio, potasio, cloro, creatinina, BUN, densidad, PRU/CRU) posteriormente se administra furosemida intravenosa de 1-1.5mg/kg, (dosis de 1mg/kg en caso de no utilizar diurético de asa previo a su hospitalización, dosis de 1.5mg/kg en caso de encontrarse con tratamiento diurético previo a la hospitalización) con dosis mínima de 40 mg.

Se medirán volúmenes urinarios y electrolitos en orina a las 2 y 6 h posteriores a la primera dosis de Furosemida.

Se continuará con un protocolo de administración de furosemida intravenosa de acuerdo a volumen urinario y estado clínico del paciente.

Se repetirán los estudios realizados previos a la administración de furosemida a 48 horas (laboratorios séricos (hemoglobina, albúmina, sodio, potasio, cloro, creatinina, BUN, cistatina c, pro-BNP, gasometría venosa) y orina (sodio, potasio, cloro, creatinina, BUN, densidad, PRU/CRU), durante su hospitalización continuará con un protocolo de administración de furosemida intravenosa de acuerdo a volumen urinario y estado clínico.

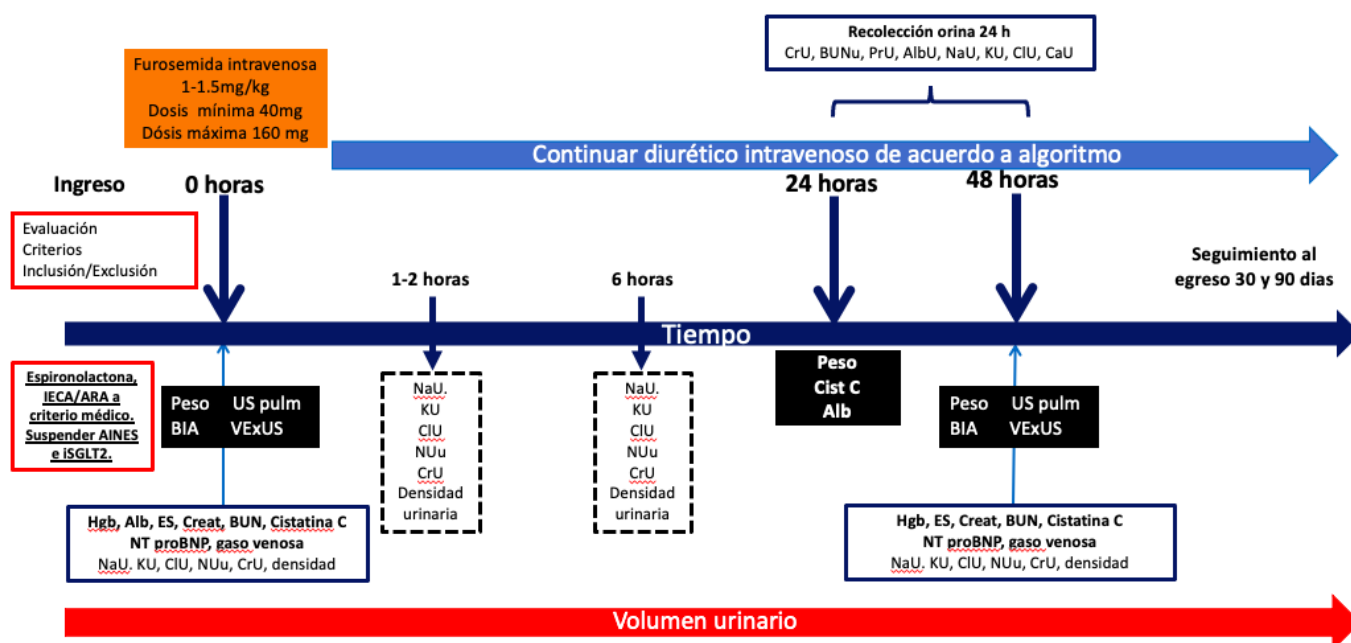
Se tendrá seguimiento por un médico de cardiología para realizar ajustes al tratamiento de insuficiencia cardiaca. Se contará con el apoyo de médicos encargados de hospitalización en cardiología, para manejo y vigilancia de insuficiencia cardiaca.

Se dará seguimiento a 90 días de los pacientes para evaluar re-hospitalizaciones, visita a urgencias y evaluar mortalidad, durante el seguimiento se mantendrá con diurético vía oral, de acuerdo con valoración por médico de cardiología.

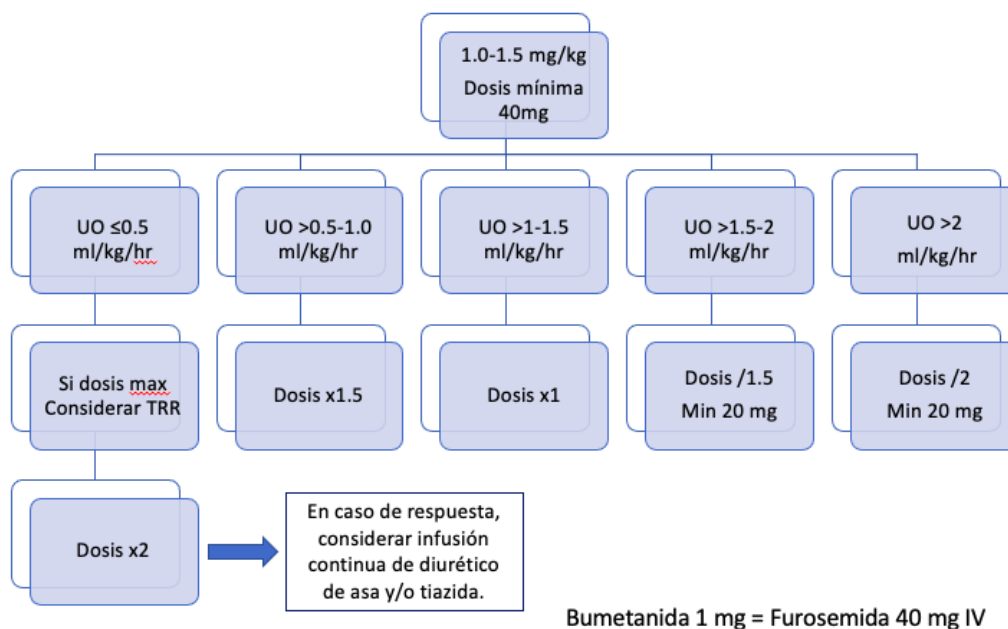
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre					Registro		
F. de ingreso		Edad		Sexo		Cama	
Laboratorios Ingreso							
Hb		BUN		NaU		PRU	
Hto		Crea		KU		CRU	
Leu		Glu		CIU		CisC	
Neu		Na		BUNU		Alb	
Linf		K		CrU		proBNP	
Pla		Cl		DU			
pH		pCO2		HCO3		Lac	
Clínicos Ingreso							
Peso		AEC		AF		US Pulmon	
Talla		AIC					
IMC		E/I					
Laboratorios 2 horas							
NaU		KU		CIU		BUNU	
CreU		Densidad		Vol.			
Laboratorios 6 horas							
NaU		KU		CIU		BUNU	
CreU		Densidad		Vol.			
Laboratorios 48 horas							
Hb		BUN		NaU		PRU	
Hto		Crea		KU		CRU	
Leu		Glu		CIU		CisC	
Neu		Na		BUNU		Alb	
Linf		K		CrU		proBNP	
Pla		Cl		DU			
pH		pCO2		HCO3		Lac	
Clínicos 48 horas							
Peso		AEC		AF		US Pulmon	
Talla		AIC					
IMC		E/I					
Nombre					Registro		
F. de ingreso		Edad		Sexo		Cama	
Laboratorios Ingreso							
Hb		BUN		NaU		PRU	
Hto		Crea		KU		CRU	
Leu		Glu		CIU		CisC	
Neu		Na		BUNU		Alb	
Linf		K		CrU		proBNP	
Pla		Cl		DU			
pH		pCO2		HCO3		Lac	
Clínicos Ingreso							
Peso		AEC		AF		US Pulmon	
Talla		AIC					
IMC		E/I					
Laboratorios 2 horas							
NaU		KU		CIU		BUNU	
CreU		Densidad		Vol.			
Laboratorios 6 horas							
NaU		KU		CIU		BUNU	
CreU		Densidad		Vol.			
Laboratorios 48 horas							
Hb		BUN		NaU		PRU	
Hto		Crea		KU		CRU	
Leu		Glu		CIU		CisC	
Neu		Na		BUNU		Alb	
Linf		K		CrU		proBNP	
Pla		Cl		DU			
pH		pCO2		HCO3		Lac	
Clínicos 48 horas							
Peso		AEC		AF		US Pulmon	
Talla		AIC					

ESQUEMA DE LA MANIOBRA



Protocolo Furosemida



RESULTADOS PRELIMINARES

Se incluyeron en el análisis preliminar 26 pacientes de los cuales 16 (61.5%) fueron hombres y 10 (38.5%) fueron mujeres.

En relación con las comorbilidades, la más frecuente fue hipertensión arterial (n=14, 53.8%), seguido de diabetes mellitus (n=12, 46.2%) seis (23.1%) en tratamiento con insulina, cardiopatía isquémica (n=9, 33.3%), cirugía cardíaca (n=5, 19.2%), hipotiroidismo (n=2, 7.7%), y EPOC (n=1, 3.7%). Con respecto a patologías cardíacas previas, diez (38.5%) pacientes presentaban arritmias, dos (7.7%) bradiarritmias y ocho (30.8%) taquiarritmias, encontrando con mayor frecuencia fibrilación auricular (n=5, 18.5%), flutter auricular (n=2, 7.4%), taquicardia ventricular (n=1, 3.7%), y no se especificaba el tipo de arritmia en el resto (n=4, 15.4%), cuatro (15.4%) pacientes eran portadores de marcapasos, y uno (3.7%) de DAI. Se encontró valvulopatías en el 38.5% (n=10) de los pacientes, insuficiencia mitral (n=9, 34.6%), insuficiencia aórtica (n=5, 19.2%), estenosis aórtica (n=4, 15.4%), insuficiencia tricúspide (n=4, 15.4%), estenosis mitral (n=2, 7.7%), estenosis tricúspide (n=1, 3.7%).

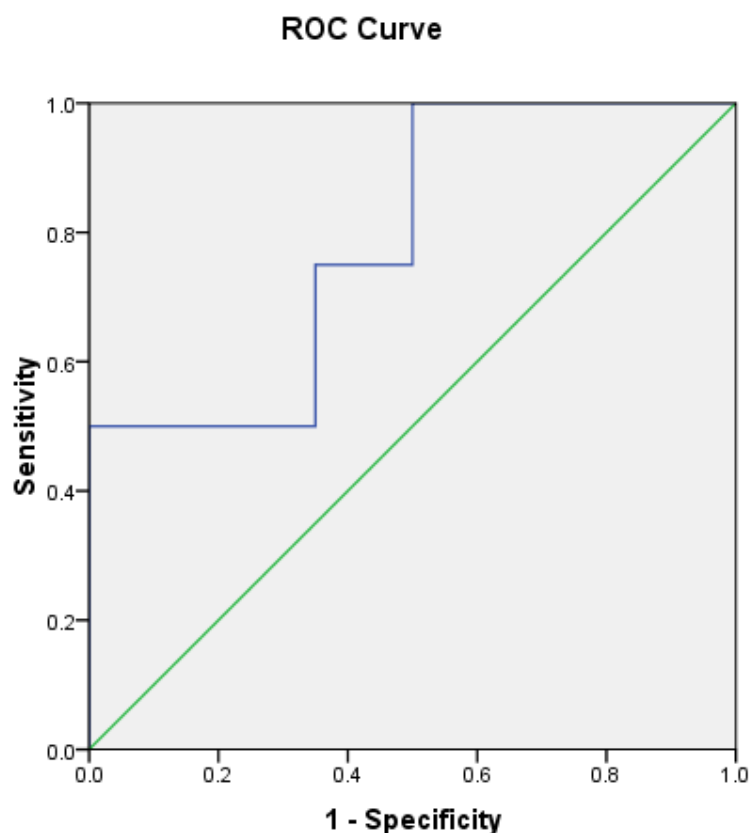
Con respecto al tratamiento farmacológico, la mayoría de los pacientes estaban en manejo con diuréticos de asa (n=19, 73.1%), con mayor frecuencia furosemida (n=10, 38.5%) y en menor frecuencia bumetanida (n=9, 36.0%), además contaban con algún antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona (n=18, 69.2%), de los cuales cinco (19.2%) estaban en tratamiento con IECA, siete (26.9%) con ARA, y trece (50%) con espironolactona. También se encontraron pacientes en manejo con beta-bloqueadores (n=15, 57.7%), iSGLT2 (n=10, 38.5%), calcio-antagonistas (n=1, 3.8%), y tiazidas (n=1, 3.7%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, todos los pacientes presentaron edema (leve n=5, 19.2%; moderado n=7, 26.9%; grave n=14, 56.8%) la mayoría de los pacientes presentaban disnea (n=25, 96.2%), ortopnea, (n=23, 88.5%), o disnea paroxística nocturna (n=20, 76.9%). De acuerdo con la escala funcional de NYHA se encontraban diez pacientes (38.5%) en clase IV, quince (57.7) en clase III, y solo uno (3.7%) en clase II. En la exploración física el hallazgo más frecuente fue la presencia de estertores (n=24, 92.3%), plétora yugular (n=22, 84.6%; grado I n=8, 30.8%; grado II n=6, 23.1%, grado III n=8, 30.8%), ascitis (n=11, 42.3%). Un paciente (3.8%) ingresó con edema agudo pulmonar.

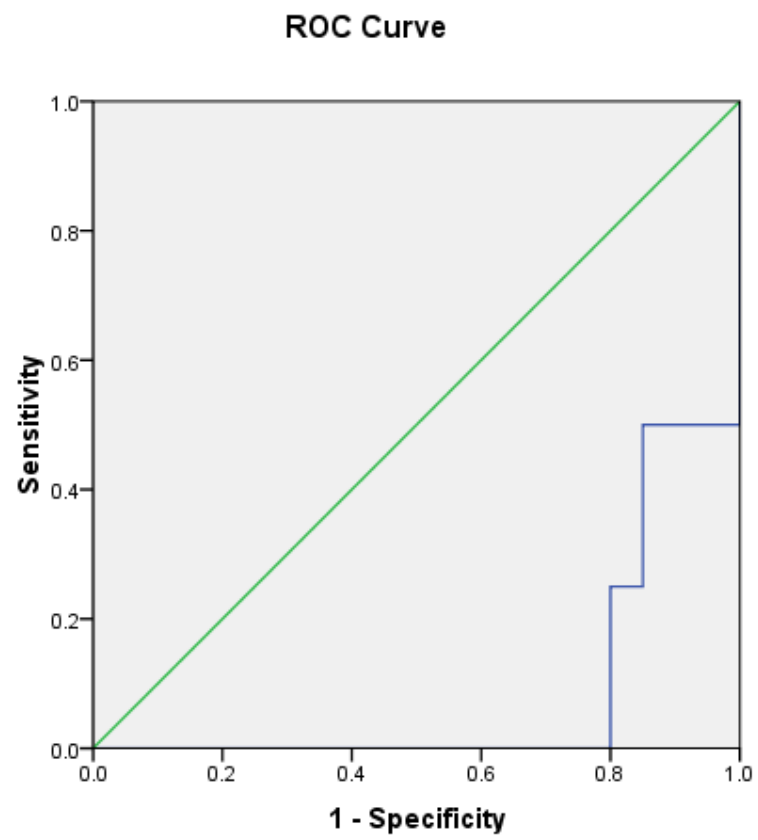
Durante la evaluación inicial se detectó a 18 pacientes (69.2%) con fibrilación auricular, cinco (19.2%) portadores de marcapasos, el resto presentaban ritmo sinusal, flutter

auricular, bloqueo AV completo (n=1, 3.8%, respectivamente). De acuerdo con la clasificación hemodinámica de Forrester, se clasificaron como tibio y seco (n=4, 15.4%), frios y seco (n=2, 7.7%), tibio y húmedo (n=15, 55.6%), frío y húmedo (n=4, 15.4%). Se registró que 19 pacientes (73.1%) requirieron oxígeno suplementario al ingreso.

Se realizó una prueba de Pearson y se encontró correlación entre la muerte un mes posterior al egreso y el en NT Pro-BNP ($p=0.018$), la PAS al ingreso ($p=0.027$).



Curva ROC Nt Pro-BNP y muerte un mes posterior al egreso.



Curva ROC PAS ingreso y muerte un mes posterior al egreso.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

[illegible]

REFERENCIAS

1. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013;380:2071–94.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–e209.
3. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34:835–43.
4. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure Association of the European Society of cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:423–33.
5. Ambrosy AP, Cerbin LP, Armstrong PW, Butler J, Coles A, DeVore AD, et al. Body weight change during and after hospitalization for acute heart failure: patient characteristics, markers of congestion, and outcomes: findings from the ASCEND-HF trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5:1–13.
6. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from diuretic optimization strategy evaluation in acute decompensated heart failure (DOSE-AHF) and cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8:741–8.
7. Yancy CW, Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee. Quality of care and outcomes in acute decompensated heart failure: the ADHERE registry. *Curr Heart Fail Rep*. 2004;1:121–8.
8. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Braunwald E, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:240–5.
9. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:471–82.
10. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96:132–43.
11. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Card*. 2015;12:184–92.

12. 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;7:261–70.
13. 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. *Eur Heart J*. 2014;35:1284–93.
14. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43.
15. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker BA, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:29–39.
16. Packer M, O'Connor C, McMurray JJ, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956–64.
17. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2003;64:1772–9.
18. Hoorn EJ, Wilcox CS, Ellison DH. Diuretics. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. *Brenner and Rector's the kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.1702–33.
19. Murray MD, Haag KM, Black PK, Hall SD, Brater DC, et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy*. 1997;17:98–106.
20. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57:601–9.
21. Sweet DH, Bush KT, Nigam SK. The organic anion transporter family: from physiology to ontogeny and the clinic. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281:F197–205.
22. Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI. Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295:261–5.
23. Chennavasin P, Seiwel R, Brater DC. Pharmacokinetic-dynamic analysis of the indomethacin-furosemide interaction in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;215:77–81.
24. Krick W, Wolff NA, Burckhardt G. Voltage-driven paminohippurate, chloride, and urate transport in porcine renal brush- border membrane vesicles. *Pflügers Arch*. 2000;441:125–32.

25. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009;374:543–50.
26. Besseghir K, Mosig D, Roch-Ramel F. Facilitation by serum albumin of renal tubular secretion of organic ions. *Am J Phys*. 1989;256:F475–84.
27. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int*. 1989;36:682–9.
28. Rao VS, Planavasky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart failure. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3414–24.
29. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:798–805.
30. Rose HJ, O'Malley K, Pruitt AW. Depression of renal clearance of furosemide in man by azotemia. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;21:141–6.
31. Brater DC, Anderson SA, Brown-Cartwright D. Response to furosemide in chronic renal insufficiency: rationale for limited doses. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40:134–9.
32. Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics. *Congest Heart Fail*. 2003;9:287–92.
33. Shah S, Pitt B, Brater DC, Feig PU, Shen W, Khwaja FS, et al. Sodium and fluid excretion with torsemide in healthy subjects is limited by the short duration of diuretic action. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006135.
34. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Wilson FP, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1014–22.
35. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106:694–700.
36. Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Penders J, Tang WH, Mullens W. Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:766–72.
37. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122:265–72.
38. Metra M, Cotter G, Senger S, Edwards C, Cleland JG, Ponikowski P, et al. Prognostic significance of creatinine increases during an acute heart failure admission in patients with

and without residual congestion: a post hoc analysis of the PROTECT data. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004644.

39. Vormfelde SV, Sehrt D, Toliat MR, Schirmer M, Meineke I, Tzvetkov M, et al. Genetic variation in the renal sodium transporters NKCC2, NCC, and ENaC in relation to the effects of loop diuretic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:300–9.

40. Werner U, Werner D, Heinbuchner S, Graf B, Ince H, Kische S, et al. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:160–8.

41. de Denus S, Rouleau JL, Mann DL, Huggins GS, Cappola TP, Shah SH, et al. A pharmacogenetic investigation of intravenous furosemide in decompensated heart failure: a meta-analysis of 3 clinical trials. *Pharmacogenomics J*. 2017;17:192–200.

42. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;111:513–20.

43. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torsemide or furosemide. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:429–40.

44. Ferguson JA, Sundblad KJ, Becker PK, Gorski JC, Rudy DW, Brater DC. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62:203–8.

45. Wu MY, Chang NC, Su CL, Hsu YH, Chen TW, Lin YF, et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2014;29:2–9.

46. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797–805.

47. • Kiernan MS, Stevens SR, WHWT, Butler J, Anstrom K, Birati EY, 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;24:428–38.

48. Garg LC, Kapturczak M. Renal compensatory response to hydrochlorothiazide changes Na-K-ATPase in distal nephron. In: Puschett JB, Greenberg A, editors. *Diuretics II: chemistry, pharmacology, and clinical applications: proceedings of the Second International Conference on Diuretics, held June 22–27, 1986*. Cascais: Elsevier Science Ltd.; 1987. p. 188–94.

49. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Phys*. 1985;248:F374–81.

50. Doukky R, Avery E, Mangla A, Collado FM, Ibrahim Z, Poulin MF, et al. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *JACC Heart Fail.* 2016;4:24–35.
51. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med.* 1983;102:450–8.
52. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Verdage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009149.
53. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, et al. Rationale and design of the ADVOR (acetazolamide in decompensated heart failure with volume overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1591–600.
54. Wilcox CS, Loon NR, Kanthawatana S, Pham MA, Cannizzaro R. Generation of alkalosis with loop diuretics: roles of contraction and acid excretion. *J Nephrol.* 1991;2:81–7.
55. Loon NR, Wilcox CS. Mild metabolic alkalosis impairs the natriuretic response to bumetanide in normal human subjects. *Clin Sci.* 1998;94:287–92.
56. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2014;20:392–9.
57. Ferreira JP, Girerd N, Medeiros PB, Santos M, Carvalho HC, Bettencourt P, et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:489–507.
58. Luk A, Groarke JD, Desai AS, Mahmood SS, Gopal DM, Joyce E, 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.
59. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002370.
60. Brinkley DM, Burpee LJ, Chaudhry S, Smallwood JA, Lindenfeld J, Lakdawala NK, et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail.* 2018;24:349–54.
61. Collins SC, Jenkins CA, Baughman A, Miller KF, Storrow A, Han JH, et al. Early urine electrolyte patterns are associated with in-hospital worsening heart failure in emergency department patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018.
62. Mullens W, Damman K, Harjola V, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019.

63. Strobeck JE, Feldschuh J, Miller WL. Heart failure outcomes with volume-guided management. *JACC Heart Fail.* 2018;6:940–8.