

Digital y diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

María Soledad Alvarez*

Introducción

En las últimas décadas, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) mostró grandes avances debidos, en gran parte, al mayor conocimiento de la fisiopatología de este síndrome.

El cambio fue de tal magnitud que el tratamiento médico en la actualidad representa sólo uno de los pilares del manejo de la insuficiencia cardíaca, además del tratamiento quirúrgico y eléctrico, con dispositivos cada vez más sofisticados.

Paradójicamente, en la era de los grandes avances tecnológicos, los fármacos más antiguos en el tratamiento de la IC, que son la digital y los diuréticos, siguen usándose como parte del arsenal terapéutico.

Si bien el uso de la digital fue disminuyendo en forma progresiva con el tiempo, los diuréticos, según los registros y los estudios a gran escala en IC siguen siendo el tratamiento más indicado, llegando al 90% ó más en la mayoría de las series.

Digital

Fue usada por primera vez en el siglo XVIII por William Whitering, en un paciente con pulso débil, irregular y edemas¹. En ese tiempo se creía que tenía efecto diurético. Se extrae de la planta *digitalis purpúrea*, de toxicidad extrema, que le sirve como defensa en la naturaleza. Ese es uno de los motivos que explica el por qué del estrecho rango terapéutico de la digital. Hoy, la digoxina se produce en forma semisintética.

En cuanto a su mecanismo de acción, actúa fundamentalmente a través de la inhibición de la bomba de sodio/potasio ATPasa, generando acumulación de sodio dentro del miocito, que se intercambia luego con el calcio, produ-

ciendo así su efecto inotrópico. Por otro lado, actúa a nivel de los barorreceptores, que como sabemos están desensibilizados en la IC y, consecuentemente, no logran inhibir la estimulación simpática. La digoxina resensibiliza los mismos, logrando un mejor perfil neurohormonal y siendo fundamentalmente esta acción, el motivo por el cual se la utiliza en la actualidad en la IC². En los túbulos renales, inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, generando mayor llegada de sodio al túbulo distal con la consecuente inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)³. Además, la digoxina tiene efectos electrofisiológicos, ya que actúa a varios niveles del sistema de conducción, generando fundamentalmente una disminución del cronotropismo⁴. Podemos decir que la digoxina es metabólicamente eficiente, ya que aumenta el inotropismo sin aumentar el consumo de oxígeno, y esto se debe a la asociación de efectos que ella produce. Por otro lado, produce una mejoría de la diuresis que es secundaria: por un lado, a una mejor perfusión renal, y por otro, al aumento del péptido natriurético. Los efectos neurohormonales serían los principales responsables del beneficio de la digoxina⁵ (Tabla 1).

Vieja evidencia

Los primeros estudios importantes con digoxina fueron el PROVED⁶ y el RADIANCE⁷. En el PROVED, los pacientes sólo recibían diuréticos como terapia para la insuficiencia cardíaca, en el RADIANCE recibían además inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Ambos estudios de retirada en pacientes con disfunción sistólica, demostraron el beneficio de mantener la droga, logrando menor incidencia de empeoramiento de la IC, mejoría en la capacidad de ejercicio y en la fracción de eyección (FE). Además, en el ensayo PROVED se observó que al grupo de pacientes que se les mantenía la

[#] IV Weekend de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Ciudad de Mendoza, República Argentina. 28 y 29 de Noviembre de 2008.

* Médico de Planta de Unidad Coronaria, Instituto Tucumán de Enfermedades del Corazón (ITEC). Tucumán. República Argentina.

Correspondencia: Dra. María Soledad Alvarez
25 de Mayo 372 CP: 4000 - San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.
Teléfonos: (54-0381) 421-1222 / 450-4591 Fax (54-0381) 430-3723 E-mail: solealv75@yahoo.com.ar

Recibido: 16/03/2009
Aceptado: 29/06/2009

Tabla 1. Efectos de la digoxina

EFFECTOS HEMODINAMICOS

- Aumenta gasto cardíaco y fracción de eyección
- Disminuye RVS
- Disminuye PFDVI, VFD, VFS, PCP
- Aumenta diuresis

EFFECTOS NEUROHORMONALES

- Acción vagomimética e inhibición directa del SNS
- Disminuye la activación del SRAA
- Disminución de NA, renina, ALD, citoquinas
- Aumenta BNP y ANP

EFFECTOS ELECTROFISIOLOGICOS

- Disminuye la frecuencia sinusal
- Disminuye el período refractario auricular
- Disminuye la velocidad de conducción en el nodo AV
- No tiene efecto sobre el ventrículo, ni las fibras de Purkinje

RVS: resistencia vascular periférica. PFDVI: presión de fin de diástole de ventrículo izquierdo. VFD: volumen de fin de diástole. VFS: volumen de fin de sístole. PCP: presión capilar pulmonar – wedge. SNS: sistema nervioso simpático. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. NA: noradrenalina. ALD: aldosterona. AV: aurículoventricular. BNP: péptido natriurético cerebral. ANP: péptido natriurético auricular.

digoxina como parte del tratamiento, en el seguimiento tenían valores de BUN (*Blood Urea Nitrogen*: examen de nitrógeno ureico en sangre) y creatinina más bajos.

En un análisis combinado, se vio que el grupo que recibía triple terapia, es decir, diuréticos, IECA y digoxina, tenía una disminución significativa de riesgo de empeoramiento por IC⁸.

Posteriormente, se realizó el estudio DIG⁹ que fue el primero en valorar mortalidad. Se randomizaron 6800 pacientes con ritmo sinusal y disfunción sistólica (FE <45%) a recibir digoxina o placebo. La terapia de base de estos pacientes era diurético más IECA. La digital disminuyó en forma significativa el punto final combinado: muerte y hospitalizaciones por IC, pero no tuvo impacto en la mortalidad total, ya que se observó en el grupo digoxina, mayor número de muerte por arritmias y por enfermedad arterial coronaria con respecto a placebo. Un dato a destacar es que el grupo activo en este ensayo tuvo menor necesidad de diuréticos. En el análisis de subgrupos, se observó en los pacientes más graves (fracción de eyección < 25%, clase funcional III/IV de la *New York Heart Association* -NYHA-, índice cardiotorácico en telerradiografía de tórax > 0,55) una reducción de riesgo relativo de muerte y hospitalización por toda causa y de internación y muerte por IC⁹.

En el estudio DIG, se realizó un estudio paralelo en el que se evaluó el efecto de digoxina en pacientes con FE > 45%. La muestra estuvo constituida por 988 pacientes, la edad promedio fue 67 años, el 41% era mujeres y el 75% de los pacientes se encontraba en clase funcional I-II (NYHA) al momento de la incorporación al estudio. No se evidenció disminución del punto final primario que fue hospitalización y muerte por IC. Sin embargo, en un análisis posterior de los datos del estudio, publi-

cado en 2006¹⁰, se evaluaron otros puntos finales tales como: muerte y hospitalización por falla cardíaca, y por otro lado hospitalización por falla cardíaca y muerte de causa cardiovascular; que si bien no disminuyeron con el uso de digoxina al final del seguimiento, sí mostraron beneficio significativo cuando el corte se hacía a los 24 meses. También, se observó aumento de internación por angina inestable (se cree que estaría producido por un efecto activador de la digital sobre el endotelio y las plaquetas) y disminución de internación por IC, sin ser estos hallazgos significativos. Se cree que la falta de beneficio puede deberse al pequeño tamaño de la muestra, y a que la población era de bajo riesgo.

El estudio DIG fue muy criticado por su diseño, ya que algunas de sus características pueden haber influido en que el resultado en mortalidad sea neutro. Por ejemplo, el hecho de que exista un gran porcentaje de pacientes en clase funcional I, la elevada presencia de cardiopatía isquémica y las dosis de digital administradas, pueden haber ocultado el beneficio. Por otro lado, la administración previa de digoxina puede haber introducido un sesgo de selección, ya que los que no toleraban la droga podrían haber muerto antes del estudio¹¹.

Nuevos hallazgos. ¿Nueva evidencia?

Posteriormente, a la realización del DIG, se realizaron múltiples análisis retrospectivos del mismo, como un estudio que comparó los efectos de la droga en los pacientes con niveles bajos de digoxinemia frente a placebo. Se observó que los pacientes que presentaban niveles de digoxinemia entre 0,5 y 0,9 ng/dl tenían menor mortalidad total, menor porcentaje de hospitalizaciones totales y por agravamiento de la IC que los que recibían placebo, siendo todos estos hallazgos significativos. Esto se explica porque los efectos neurohormonales a nivel del sistema nervioso simpático y del SRAA, se logran con concentraciones menores a 1 ng/dl, y mayores niveles sólo aumentan el riesgo sin mejorar el perfil. El beneficio observado por la digoxinemia baja fue igual en ambos sexos e independientemente de tener fracción de eyección preservada o disminuida. También, se vio que la administración de bajas dosis de digoxina es un fuerte predictor de niveles séricos bajos, al contrario de los demás factores tales como, mayor edad, insuficiencia renal crónica, uso de diuréticos y la presencia de congestión, que predisponen a niveles elevados¹². Por lo tanto cuando estos factores de riesgo están presentes, sobre todo si están asociados, resulta imperioso guiar las dosis a administrar a partir del dosaje de los niveles de digoxina en sangre.

En otro análisis retrospectivo del estudio DIG, se analizaron los pacientes que estaban medicados con digoxina antes de entrar al estudio. El grupo que recibió placebo se consideró discontinuado y fue comparado con el que fue randomizado a digoxina, por lo tanto continuó con su tratamiento. Si bien no hubo diferencia significativa en la mortalidad total cuando se comparó estos 2 grupos, cuando se comparó el subgrupo de pacientes que continuó con

la droga y tenía niveles de digoxinemia baja frente a los discontinuados, la diferencia resultó significativa¹³. Un hallazgo interesante es el de Ahmed, que observó que el porcentaje de mortalidad del estudio DIG al año de seguimiento, es significativamente menor en el grupo que recibió digoxina. ¿Cuál es entonces el motivo por el cual esta droga no muestra beneficio al final del seguimiento? Y sobre la base de la importancia de la digoxinemia en el impacto de este tratamiento, el autor explica que, a los tres años de seguimiento, la media de edad entre los pacientes ascendió de 65 a 68 años y la media de creatinina de 1,2 mg/dl a 1,5mg/dl¹⁴. Si sabemos que la edad y la función renal son determinantes de los niveles de digoxina en sangre podemos entender por qué la droga pierde el beneficio con el transcurso de los años en el estudio DIG.

Situaciones especiales

Uso de digoxina en mujeres

Si bien a partir de un análisis del estudio DIG se alertó del mayor riesgo de mortalidad por el uso de digoxina en mujeres; cuando se analizó en forma más detallada este hallazgo, se pudo ver que a pesar de que el sexo femenino presentó una mortalidad del 33,1% con el uso de la droga frente al 28,9% en el sexo masculino, esto fue consecuencia de un mayor niveles de digoxina en sangre en las mujeres¹⁵. Así, se observó que existe una relación lineal entre la digoxinemia y la mortalidad, que es igual en hombres y mujeres¹⁶. Por otro lado, en el ensayo SOLVD no hubo diferencias en mortalidad entre los sexos con respecto al uso de digoxina¹⁷. En base a lo expuesto, podríamos concluir, que los efectos adversos observados en las mujeres, serían más que una cuestión de género, una cuestión de dosis¹⁸.

Uso de digoxina asociado a beta bloqueantes

A favor de esta asociación está el hecho de que la digoxina aumentaría la tolerancia al beta bloqueante por su efecto inotrópico. En contra, que la digital genera bradicardia y esto puede limitar el inicio o el aumento de las dosis del beta bloqueante hasta los valores que representan el objetivo en la insuficiencia cardíaca.

En un análisis retrospectivo de 5 ensayos con carvedilol, se valoró el efecto de la digital por sí sola o asociada a beta bloqueantes. Aunque las características basales de los pacientes que recibían carvedilol o placebo estaban balanceadas por la randomización, esto obviamente no fue así entre los pacientes que recibían o no digoxina, ya que su uso estaba a criterio del investigador. De tal forma que los que estaban tratados con digital, tenían peor clase funcional, menor fracción de eyección y mayor frecuencia cardíaca, es decir, una población más grave que el grupo que no recibía digital. El carvedilol redujo las hospitalizaciones por toda causa y el punto final combinado de muerte y hospitalización por toda causa tanto en pacientes con y sin digital como parte del tratamiento para IC. Cuando se analizó el uso de digoxina en estos pacientes, no se

evidenció disminución significativa en hospitalizaciones y muerte de toda causa, aunque este hallazgo no puede excluir el beneficio de la droga, ya que este grupo estaba representado por una población más grave y esto pudo haber introducido un sesgo en contra de la misma¹⁹.

Conclusiones

No se puede negar que la digoxina pasó la prueba del tiempo, más de 200 años avalan su uso y a pesar de múltiples controversias hoy sigue formando parte del tratamiento de la IC. Si bien por las características de la droga es muy difícil que vuelvan a realizarse estudios a gran escala, la digoxina debería ser retestada con ensayos prospectivos bien diseñados en el contexto de la terapéutica actual de la IC y en los subgrupos en que, aún hoy, su uso genera discusión. Sólo de esa forma podremos saber si realmente estamos, desde hace más de 200 años, frente a la droga ideal para el tratamiento de la IC (Figura 1 y Tabla 2).

Diuréticos

Son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tanto aguda como crónica²⁰. Son los más eficaces en el control de los síntomas y logran una mejoría importante en la calidad de vida de los pacientes. Su uso en la actualidad es motivo de discusión, ya que se los asocia a mal pronóstico²¹. En el contexto de los conocimientos actuales de la fisiopatología de la IC y la importancia de las comorbilidades relacionadas a la misma, como el síndrome cardiorrenal, los efectos y los beneficios de los diuréticos están siendo ampliamente revisados. Sin embargo, la evidencia con la que contamos acerca de los diuréticos es escasa y la mayoría provienen de análisis retrospectivos de ensayos clínicos o de registros de insuficiencia cardíaca²².

En la actualidad, disponemos de una amplia variedad de diuréticos, que se clasifican según su potencia o mecanismos de acción y actúan a diferentes niveles del nefrón^{20,22}.

Tabla 2. Droga ideal en insuficiencia cardíaca

- Inotrópico positivo
- No aumenta mortalidad
- Pocos efectos adversos
- Bajo costo
- Accesible
- Fácil de usar
- Combinable con otras drogas
- No produce hipotensión
- No empeora función renal
- Mejora la calidad de vida
- Mejora la capacidad de ejercicio
- Disminuye las hospitalizaciones
- Disminuye los costos
- ¿Impacto en la sobrevida?

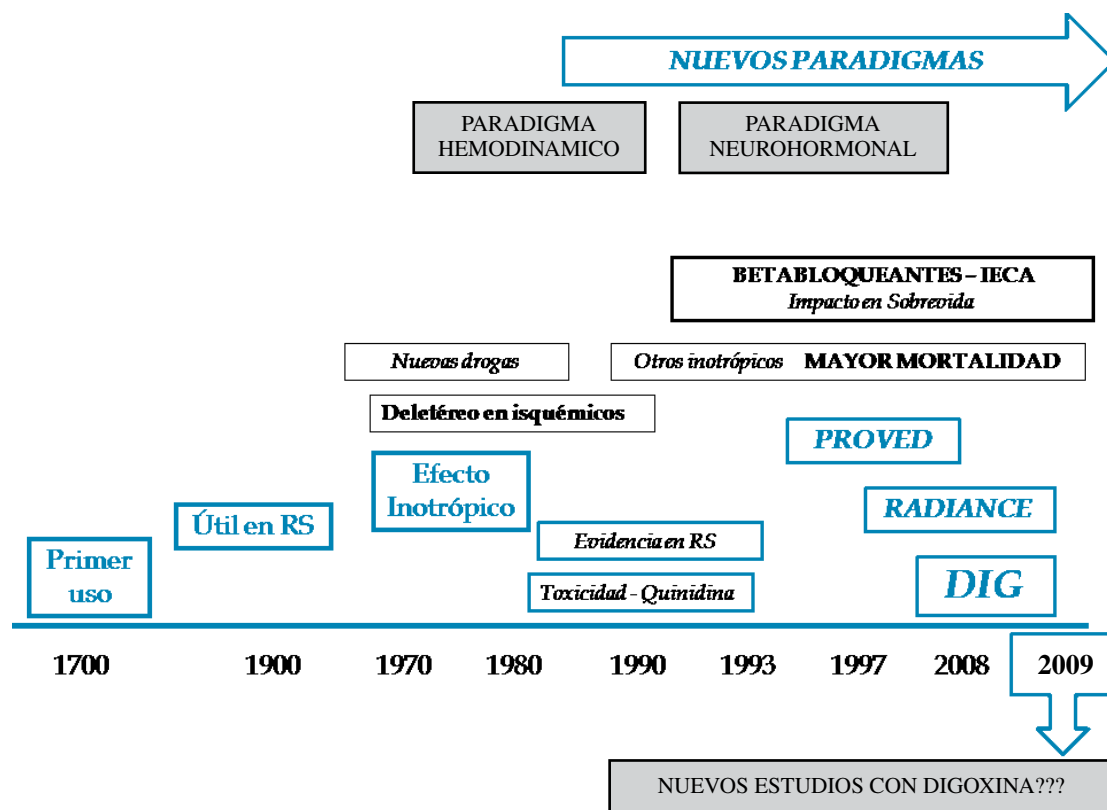


Figura 1. Evolución terapéutica del uso de la digital en la insuficiencia cardíaca. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. RS: ritmo sinusal.

Sin embargo, los diuréticos de asa, y dentro de éstos la furosemida, son los más utilizados, y esto puede estar en relación a múltiples factores como ser: mayor experiencia con su uso, mayor potencia, posibilidad de ser utilizado en pacientes con menores tasas de filtrado glomerular, entre otras²².

Es interesante destacar que los efectos de los diuréticos pueden variar dependiendo de múltiples factores como el grado de activación neurohormonal basal, el uso de medicación concomitante y especialmente según la situación clínica. La furosemida en presencia de congestión estimula la liberación de angiotensina II (ATII) con débil efecto vasoconstrictor y la misma ATII estimula la producción de prostaglandinas vasodilatadoras que tienen efecto predominante en este contexto. Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y sin congestión tienen niveles elevados de ATII en forma basal y la capacitancia venosa está incrementada al máximo por lo cual la administración de furosemida generaría niveles muy altos de ATII y las venas no podrían dilatarse más, predominando así la vasoconstricción a nivel arterial y generando aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Apoya esta hipótesis la atenuación de los efectos vasculares que se observa en los pacientes que reciben IECA²³. Por otro lado, Francis y col.²⁴ observaron que la administración de diuréticos en estos pacientes genera aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, caída en el índice de volumen sistólico y deterioro de la función de bomba.

Uso crónico de diuréticos y morbimortalidad

En un análisis retrospectivo del estudio DIG, se evidenció que el uso de diuréticos aumentó en un 31% el riesgo de muerte total. Las hospitalizaciones por empeoramiento de IC y por toda causa también aumentaron en forma significativa. Cuando se analizaron los pacientes en clase funcional I-II que estaban tratados con diuréticos, se observó un incremento del 25% en el riesgo de muerte²⁵. En base a estos hallazgos, en los pacientes que se encuentren asintomáticos o con síntomas leves, que reciban terapia óptima para IC deberíamos intentar retirar el diurético y así evitar riesgos innecesarios en pacientes que no tendrían ningún beneficio con esta terapia.

Incluso el uso crónico de diuréticos tiene impacto pronóstico en los pacientes que se internan por falla cardíaca aguda. En un análisis del Registro ADHERE, el uso crónico de diuréticos mostró un aumento significativo de la mortalidad intrahospitalaria y una menor probabilidad de ser dado de alta asintomático, y esto fue independiente de los niveles de creatinina²⁶.

En un análisis del estudio Praise, las altas dosis de diuréticos se asociaron en forma independiente con mayor mortalidad total, por falla cardíaca progresiva y muerte súbita. Por otro lado, el uso de bajas dosis de IECA se asoció con más mortalidad por IC progresiva. El grupo de peor pronóstico estuvo representado por los pacientes que recibieron bajas dosis de IECA y altas dosis de diuréticos. Debido a estos hallazgos, podríamos pensar que la mayor

mortalidad podría deberse a que éstos representan una población más grave, con mayor congestión, menor tensión arterial, mayor incidencia de falla renal, que limitan el uso de IECA, perdiendo así el beneficio en sobrevida que ellos otorgan sumado al efecto deletéreo de la necesidad de altas dosis de diuréticos²⁷.

Sin embargo Eshaghian y col., en un estudio con pacientes con IC avanzada (86% de los pacientes en CF III-IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo -FEVI- promedio 24%), observaron que las dosis altas de diuréticos tienen efectos nocivos *per se*, ya que se asociaron a mayor mortalidad independientemente de la gravedad de los pacientes que los reciben, siendo predictores de mal pronóstico en pacientes con niveles altos y bajos de creatinina, con y sin enfermedad coronaria y con presión capilar elevada o normal. Así, la dosis de furosemida promedio de los pacientes que sobrevivieron fueron menores a los que murieron (98 mg vs 140 mg, respectivamente)²⁸.

En el estudio ESCAPE, se evaluaron los pacientes que recibieron altas dosis de diuréticos. La primera observación fue que hubo una mínima correlación entre las dosis de diuréticos y la pérdida de peso durante la internación e, incluso un 17% de los pacientes no perdió ni aumentó de peso. El uso de dosis mayores a 300 mg/día de furosemida se asoció a mayor mortalidad a los 6 meses aún después del ajuste de otras variables como la administración de inotrópicos. Si bien como refieren los autores, el tipo de análisis realizado no permite establecer una relación causa-efecto, es posible que así sea en vista de los resultados²⁹. El aumento de la mortalidad alejada de estos pacientes, podría estar relacionado con el hecho de que los pacientes que reciben dosis más altas de diuréticos en la internación, en general también reciben mayores dosis al alta hospitalaria y en el seguimiento. Al contrario de lo que uno podría pensar, los aumentos de la creatinina fueron modestos en estos pacientes y esto puede ser por el manejo en clínicas que cuentan con especialistas en insuficiencia cardíaca y con amplia experiencia en el área.

Recientemente, se publicó un estudio en el que se realiza un análisis prospectivo de pacientes con IC que reciben dosis altas y bajas de diuréticos tomando como punto de corte 80 mg/día de furosemida. En primer lugar, se pudo observar que los pacientes que tomaban altas dosis de diuréticos tenían más historias de inestabilidad reciente (definida como internación por IC descompensada, pérdida de clase funcional, síntomas de sobrecarga de volumen o aumento de la dosis de diuréticos en los últimos seis meses) que aquellos que recibían dosis más bajas (33% vs 5%). El uso de altas dosis de diuréticos se asoció en forma significativa con un aumento de riesgo de eventos por IC en el seguimiento (hospitalización por IC, trasplante, soporte cardíaco mecánico o muerte); sin embargo, esta relación se ve atenuada cuando se ajusta según la historia de estabilidad clínica. Es importante resaltar que en este trabajo, independientemente de la dosis de diuréticos, la historia de estabilidad clínica disminuyó en un 80% el riesgo de desarrollar eventos relacionados a IC³⁰.

Retirada de diuréticos

En base a todo lo expuesto anteriormente, la retirada de los diuréticos pareciera una alternativa válida en algunos de estos pacientes. En este sentido, también la evidencia es escasa y contradictoria. Por un lado hay estudios que demostraron que la retirada de diuréticos en pacientes con IC estable produce deterioro clínico y hemodinámico, que requiere en la mayoría de los pacientes, la restitución de los mismos en forma temprana. Siendo, como es esperable, los pacientes más graves los que menos toleran la retirada y entre los predictores de reiniciación de esta terapia se encuentran, la hipertensión arterial (HTA), la FEVI < 27% y la dosis de furosemida mayor a 40 mg diarios^{31,32}.

Por otro lado, en un estudio realizado para valorar las consecuencias clínicas y neurohormonales de la retirada de diuréticos en una población muy pequeña (compuesta sólo por 26 pacientes) con IC crónica estable, se evidenció que el 65% de estos pacientes toleraron la retirada a los 6 meses de seguimiento. Más aún, el grupo de pacientes que reinició la terapia no tuvo necesidad de reinternación. Un hallazgo interesante fue que el grupo de pacientes sin diuréticos mejoró su capacidad funcional al año de seguimiento, lo cual fue objetivado por una notable mejoría en el *test* de caminata con respecto al basal (376 mts-411 mts)³³.

Resistencia a los diuréticos

El aumento de la incidencia de la insuficiencia cardíaca, y el mayor número de pacientes con formas avanzadas, tienen como consecuencia la aparición de mayores problemas en el manejo de población, tal como la resistencia a los diuréticos. Se define como un complejo proceso que resulta de cambios estructurales en el riñón, activación neurohormonal y alteraciones de la absorción tubular. En forma práctica, sería la necesidad de administrar dosis más altas de diuréticos para lograr respuesta terapéutica esperada. Intervienen múltiples factores en su aparición, entre ellos la tolerancia a corto plazo, que se trata de una disminución del efecto diurético luego de la administración de la primera dosis y tendría un efecto protector, evitando la depleción de volumen. Por otro lado, la administración crónica de diuréticos por mecanismos que no se conocen lleva a la hipertrofia de las células del túbulo distal con mayor absorción de sodio a este nivel y disminución de la diuresis. Por otro lado, la disminución de la perfusión renal y la disminución de la secreción tubular del fármaco, también son causantes del fenómeno de resistencia. La falta de adherencia al tratamiento y las dietas ricas en sodios se consideran factores de pseudoresistencia que interfieren en el manejo de los pacientes. El uso de diuréticos endovenosos, preferentemente en forma de infusión continua, el aumento de la dosis de los mismos, la restricción de sodio y agua, el bloqueo tubular y el uso de inotrópicos son algunas de las estrategias para el tratamiento de la resistencia³⁴⁻³⁷ (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Resistencia al tratamiento con diuréticos (Complejo proceso que resulta de cambios estructurales en el riñón, activación neurohormonal y alteraciones de la absorción)

- Activación neurohormonal
- Disminución de la perfusión renal
- Falta de adherencia al tratamiento
- Disminución de la secreción tubular
- Respuesta temprana (Post Diu Na Ret)
- Respuesta tardía (bracking phenom):
- Reabsorción distal al sitio de acción.
- Niveles de diurético en el túbulo.
- Disminución del efecto diurético.

Síndrome cardiorrenal

Es conocido el efecto deletéreo de los diuréticos sobre la función renal y hoy sabemos el mal pronóstico que acarrea el síndrome cardiorrenal (Figura 2). Hay muchas investigaciones en curso en esta área, ya que aún no se conoce con precisión cuales serían los mecanismos que lo producen, como puede prevenirse o tratarse. Quizás una de las principales dificultades sea la heterogeneidad del síndrome cardiorrenal, tal como puede apreciarse en la novedosa clasificación propuesta por Ronco y col.³⁸, que nos muestra la variedad de presentaciones y pronóstico del mismo según el contexto en el que se desarrolle.

En la actualidad, contamos con biomarcadores para la detección temprana de injuria renal que nos podrían servir de guía en el tratamiento de la IC. La posibilidad futura de contar con fármacos renoprotectores, quizás nos permita llegar a alcanzar uno de los objetivos terapéuticos actuales de la IC, que es preservar la función renal³⁹.

Conclusiones

Los diuréticos siguen siendo pilares fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Aún no dis-

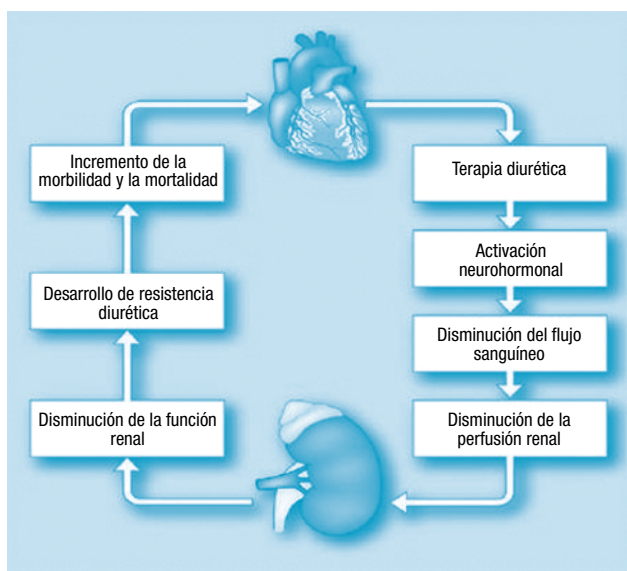


Figura 2. Efecto deletéreo de los diuréticos sobre la función renal.

Tabla 4. Manejo de resistencia al tratamiento con diuréticos

- Restricción de agua y sodio
- Aumentar dosis de diuréticos
- Bloqueo tubular
- Dopamina
- Disminuir dosis de IECA
- Ultrafiltración

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ponemos de otra herramienta de similar eficacia para el control de los síntomas y la calidad de vida de nuestros pacientes. El uso de la ultrafiltración para el manejo de la congestión, aparece como una alternativa novedosa que quizás pueda solucionar las dificultades producidas por el uso de diuréticos. Sin embargo, su disponibilidad y el método para realizarla, constituyen la principal desventaja de la misma.

El mejor conocimiento de las comorbilidades tales como el síndrome cardiorrenal, el manejo de la resistencia diurética, la aparición de nuevos fármacos y el descubrimiento de nuevos paradigmas, son herramientas que quizás nos ayuden a un mejor manejo de la terapia diurética que, en la actualidad, continúa siendo un desafío.

Resulta casi paradójico que ante los vertiginosos avances de la ciencia aún existan preguntas refractarias que no podemos resolver. Quizás, el surgimiento de nuevos paradigmas, oriente la investigación para darnos nuevas respuestas a viejas preguntas.

Referencias bibliográficas

1. William DG. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin N Am* 2003;87:317-337.
2. Gheorghade M, Ferguson D. Digoxin: a neurohumoral modulator in heart failure? *Circulation* 1991;84:2181-2186.
3. Rahimtoola SH, Tak T. The use of digitalis in heart failure. *Curr Probl Cardiol* 1996;21:781-756.
4. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 2004;2942-2946.
5. Swedberg K. II. Protagonist's viewpoint: is neurohormonal activation deleterious to the long-term outcome of patients with congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 150-154
6. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial: PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-962.
7. Packer M, Gheorghade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van VL, Gourley LA, Jolly MK, for the RADIANCE Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
8. Young JB, Gheorghade M, Uretsky BF, Patterson JH, Adams KF Jr. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials: Prospective Randomized Study of Ventricular Function and Efficacy of Digoxin, Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:686-692.
9. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortal-

- ity and morbidity in patients with heart failure: the Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams Jr KF, Gheorghide M. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
 11. De La Serna, F. Inotrópicos en insuficiencia cardíaca. En: De La Serna, F. *Insuficiencia cardíaca crónica*. Buenos Aires. Ed. Federación Argentina de Cardiología, 2003. Capítulo 15:383-403.
 12. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola S, Waagstein F, White M, Love T, Braunwald E. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol* 2008;123:2008:138-146.
 13. Amhed et al. Effects of Discontinuation of Digoxin Versus Continuation at Low Serum Digoxin Concentrations in Chronic Heart Failure *Am J Cardiol* 2007;100:280-284.
 14. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Young JB, Rahimtoola SH. Effectiveness of Digoxin in Reducing One-Year Mortality in Chronic Heart Failure in the Digitalis Investigation Group Trial. *Am J Cardiol* 2009;103:82-87.
 15. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347: 1403-1411.
 16. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghide M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497-504.
 17. Domanski M, Fleg J, Bristow M, Knox S. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail* 2005;11:83-86.
 18. Gheorghide M, Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation* 2006;113:2556-2564.
 19. Eichhorn EJ, Lukas MA, Wu B, Shusterman N. Effect of Concomitant Digoxin and Carvedilol Therapy on Mortality and Morbidity in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2000;86:1032-1035.
 20. Iyengar S, Abraham W. Diuretics for the treatment of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2007;12:125-130.
 21. Krum H, Cameron P. Diuretics in the Treatment of Heart Failure: Mainstay of Therapy or Potential Hazard? *J Card Fail* 2006;12:333-335.
 22. Wang D, Gottlieb S. Diuretics: Still the mainstay of treatment. *Crit Care Med* 2008;36:S89-S94.
 23. Gupta S, Neyses L. Diuretics usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *Eur Heart J* 2005;7:644-649.
 24. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103:1-6.
 25. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, Gheorghide M, Allman RM, Meleth S, Bourge RC. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431-1439.
 26. Costanzo MR. American College of Cardiology 2004 Scientific Sessions; Mar 7-10, 2004; New Orleans, LA.
 27. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, Frid DJ, Nye RG, Pressler ML, Wertheimer JH, Packer M. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144:31-38.
 28. Eshaghian S, Horwich T, Fonarow G. Relation of Loop Diuretic Dose to Mortality in Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-1764.
 29. Hasselblad V, Stough W, Shah M, Lokhnygina Y, O'Connor C, Califf R, Adams K. 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.
 30. Mielniczuk L, Tsang S, Desai A, Nohria A, Lewis E, Fang J, Baughman K, Stevenson L, Givertz M. The Association Between High-Dose Diuretics and Clinical Stability in Ambulatory Chronic Heart Failure Patients. *J Cardiac Fail* 2008;14:388-393.
 31. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:881-6.
 32. Braunschweig F, Linde C, Eriksson MJ, Hofmann-Bang C, Rydén L. Continuous hemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:59-69.
 33. Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Méndez S, Nieto E, Dia A, Soler-Soler J. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2005;7:892-898.
 34. De Pasquale C, Dunne J, Minson R, Arnoldo L. Hypotension is associated with diuretic resistance in severe chronic heart failure, independent of renal function. *Eur J Heart Fail* 2005;7:888-891.
 35. Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999;106:90-6.
 36. Hill J, Yancy C, Abraham W. Beyond Diuretics: Management of Volume Overload in Acute Heart Failure Síndromes. *Am J Med* 2006;119:37-44.
 37. Iyengar S, Abraham W. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2006;3:41-45.
 38. Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Síndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
 39. Lobo Márquez L, Alvarez MS, De La Serna F. Síndrome cardiorenal: relación amor/odio. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2: 2:62-65.

Palabras clave: Digital - Diuréticos - Insuficiencia cardíaca