

Eficiencia diurética inicial como predictor de resistencia a diuréticos y evolución clínica en insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Initial Diuretic Efficiency as Predictor of Diuretic Resistance and Clinical Outcome in Acute Decompensated Heart Failure

CRISTHIAN E. SCATULARO¹, LUCIANO BATTIONI², ANALÍA GUAZZONE¹, GUILLERMINA ESPERÓN³, LUCIANA CORSICO³, PABLO ALCANTARA COSTAS⁴, HUGO O. GRANCELLI¹

RESUMEN

Introducción: En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) la eficiencia diurética (ED) evaluada en forma precoz podría predecir la respuesta a diuréticos y la evolución clínica.

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar la asociación de la ED con la resistencia a diuréticos (RD), la mortalidad cardiovascular intrahospitalaria, y la mortalidad cardiovascular y las reinternaciones a 60 días en la ICAD.

Material y métodos: Estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó pacientes internados por ICAD. Recibieron 40 mg de furosemida dentro de las 2 horas del ingreso y 20 mg cada 8 horas en las primeras 24 horas. El escalamiento diurético posterior quedó a criterio del investigador según un protocolo preestablecido. Se definió la ED como balance hídrico/dosis de furosemida en las primeras 24 horas y la RD como el requerimiento de infusión de furosemida ≥ 240 mg/día en las primeras 72 horas. Se evaluaron variables clínicas y bioquímicas, y el punto final combinado (PFC) de mortalidad cardiovascular intrahospitalaria, y mortalidad cardiovascular y reinternaciones por ICAD a 60 días.

Resultados: Se incluyeron 157 pacientes, mediana de edad de 74 años, 56 % hombres. La ED fue -15 mL/mg (rango intercuartílico, RIC, -20 a -11). Se evidenció la RD en el 13 % de los pacientes, el 8 % requirió bloqueo tubular y el 4 % terapia de reemplazo renal. El 22 % desarrolló empeoramiento de la función renal. La mortalidad cardiovascular intrahospitalaria fue del 5,7 % y en el seguimiento a 60 días, del 6 %. Las reinternaciones por ICAD a 60 días fueron del 12 %. Una peor ED se asoció al desarrollo de RD ($p = 0,013$) y los pacientes con ED superior a -11 mL/mg tuvieron mayor probabilidad de no desarrollar RD (área bajo la curva, AUC, 0,73; valor predictivo negativo, VPN, 92,5 %). Una peor ED se asoció al PFC ($p = 0,025$), mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria ($p = 0,003$), persistencia de congestión a 48 horas ($p = 0,007$), mayor dosis de furosemida a 72 horas ($p = 0,001$) y empeoramiento de la ICAD en la internación ($p = 0,004$).

Conclusión: La ED inicial baja se asoció a la RD, la dificultad en la descongestión y una mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria en ICAD. Es un parámetro útil para detectar pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento diurético intensivo precoz.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Furosemida - Diuresis - Mortalidad

ABSTRACT

Background: In patients with acute decompensated heart failure (ADHF), early evaluation of diuretic efficiency (DE) could predict diuretic response and clinical outcome.

Objective: The aim of our study was to evaluate the association of DE with diuretic resistance (DR) in-hospital cardiovascular mortality, and readmission or cardiovascular mortality at 60 days in ADHF.

Methods: We conducted a multicenter and prospective study of patients hospitalized for ADHF. All patients received 40 mg of furosemide within two hours of admission and 20 mg every 8 hours in the first 24 hours. Subsequent adjustment of diuretic dose was left to the discretion of the investigator as determined by a pre-established protocol. Diuretic efficiency was defined as the ratio of net fluid balance and cumulative amount of furosemide within the first 24 hours. Diuretic resistance was defined as requirement of furosemide infusion ≥ 240 mg/day during the first 72 hours. The clinical and biochemical variables were evaluated. The primary outcome was a composite of in-hospital cardiovascular mortality, and cardiovascular mortality or readmissions for ADHF at 60 days.

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:397-405. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i6.20707>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2023;91:392-396. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i6.20705>

Recibido: 03/11/2023 - Aceptado: 20/11/2023

Dirección para correspondencia: Cristhian E. Scatularo. E-mail: emmanuelscatularo@gmail.com - La Pampa 2940, CP 1428, CABA, Argentina

Este artículo resultó ganador del Premio Cossio en el 49 Congreso Argentino de Cardiología



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, Sanatorio de la Trinidad Palermo, Buenos Aires, Argentina

² Consejo de Insuficiencia cardíaca e Hipertensión pulmonar "Dr. Raúl Oliveri", Sociedad Argentina de Cardiología - Argentina

³ Servicio de Cardiología, Sanatorio Sagrado Corazón, Buenos Aires, Argentina

⁴ Servicio de Cardiología, Sanatorio de la Trinidad Quilmes, Buenos Aires, Argentina

Results: The cohort was made up of 157 patients; median age was 74 years and 56 % were men. Diuretic efficiency was -15 mL/mg (interquartile range, IQR, -20 to -11). Diuretic resistance was evident in 13 % of patients, 8 % required sequential diuretic blockade, and 4 % required renal replacement therapy. Worsening renal function occurred in 22 % of patients. Cardiovascular mortality during hospitalization and at 60 days was 5.7 % and 6 %, respectively. Readmission rate for ADHF at 60 days was 12 %. Worse DE value was associated DR ($p = 0.013$), while patients in DE quartiles above -11 mL/mg were highly unlikely to develop DR (AUC 0.73, negative predictive value, NPV, 92.5 %). Worse DE value was associated with the CEP ($p = 0.025$), higher in-hospital cardiovascular mortality ($p = 0.003$), persistent congestion at 48 hours ($p = 0.007$), higher cumulative dose of furosemide at 72 hours ($p = 0.001$) worsening ADHF during hospitalization ($p = 0.004$).

Conclusion: Low initial DE was associated with DR, persistent congestion, and higher in-hospital cardiovascular mortality in ADHF and constitutes a useful parameter to detect those patients who could benefit from early intensive diuretic treatment.

Key words: Heart failure - Furosemide - Diuresis - Mortality

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) se define usualmente como la aparición o empeoramiento de síntomas o signos de congestión o hipoperfusión sistémica, que requiere establecer un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. (1,2) Los diuréticos de asa endovenosos constituyen un pilar esencial para alcanzar la adecuada descongestión y estabilidad clínica en esta entidad y, a su vez, la respuesta efectiva a estos fármacos condiciona la evolución intrahospitalaria y en la fase vulnerable. (3-5)

La identificación de pacientes con resistencia a diuréticos (RD) resulta clínicamente relevante ya que se asocia con aumento de la mortalidad y mayor riesgo de reinternación, aunque en la actualidad no disponemos de una definición uniforme de RD durante la hospitalización por ICAD. (6-10) En este sentido, los pacientes con RD pueden beneficiarse de diferentes estrategias de descongestión adicionales a la furosemida endovenosa, por lo que su detección temprana resulta importante. (11-17)

Clásicamente se ha considerado que el volumen urinario alcanzado y la dosis absoluta de diuréticos son variables relacionadas a la respuesta al tratamiento descongestivo, a la resistencia al tratamiento diurético y al pronóstico en la evolución. (6-10) Sin embargo, estos parámetros aislados podrían ser subrogantes inadecuados de efectividad terapéutica ya que existen múltiples factores confundidores asociados, tales como el grado de congestión, la gravedad del cuadro clínico y la subjetividad del médico tratante. (6-10)

La eficiencia diurética (ED), considerada como el cociente entre el valor alcanzado de volumen urinario o descenso de peso y la dosis de diuréticos endovenosos administrada, es un parámetro que mostró una clara asociación con la respuesta diurética y la evolución clínica en pacientes con ICAD. (18-20) De esta forma, la ED definida como la relación entre el balance hídrico neto en las 24 horas iniciales y la dosis de furosemida administrada, podría ser un parámetro objetivo que permita identificar precozmente a los pacientes con RD que tendrán una evolución clínica desfavorable, a fin de implementar estrategias de descongestión más efectivas.

El objetivo de este trabajo fue evaluar en pacientes con ICAD la utilidad de la ED en las 24 horas iniciales como predictor de RD, de la evolución intrahospitalaria y de reinternación por descompensación o mortalidad cardiovascular en la fase vulnerable a dos meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y objetivo

Estudio clínico prospectivo, multicéntrico y abierto que incluyó consecutivamente a pacientes mayores de 18 años que se internaron por ICAD en Unidad Coronaria (UCO). Se definió la ED inicial como la relación entre el balance hídrico neto y dosis total de furosemida endovenosa en las primeras 24 horas. Se calculó la ED inicial de los pacientes incluidos, se evaluaron variables clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas al ingreso y a las 72 horas, y el desarrollo de eventos clínicos durante la internación y a 60 días. Las variables evaluadas se definen en el Apéndice.

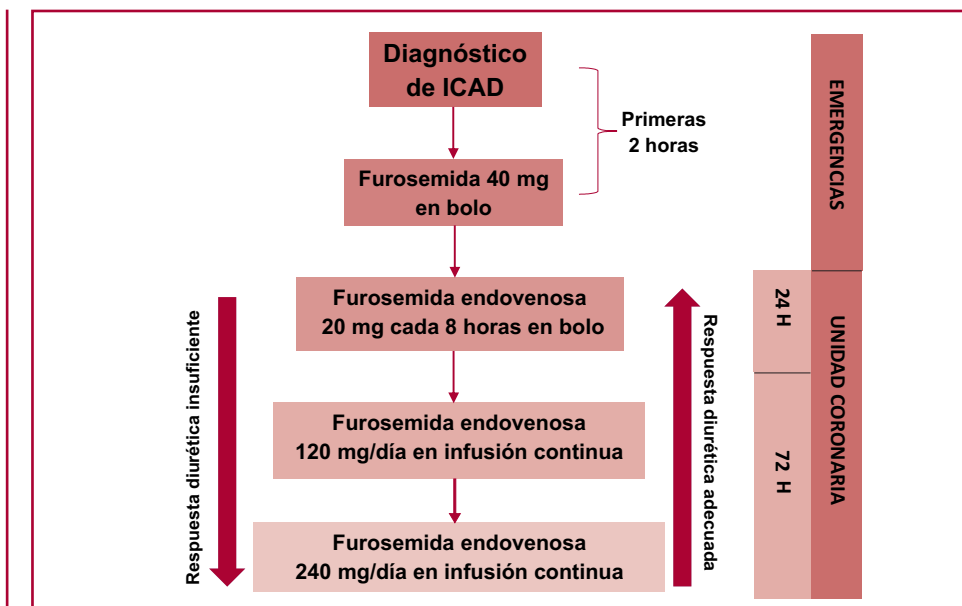
Población

- Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años internados por ICAD en UCO.
- Criterios de exclusión: pacientes que al ingreso presentaban una creatinina (Cr) $\geq 2,5$ mg/dL o diálisis, presión arterial sistólica menor que 90 mmHg, shock cardiogénico o séptico, requerimiento de vasopresores o inotrópicos, asistencia respiratoria mecánica (ARM) o embarazo en curso. Se excluyeron asimismo pacientes que no firmaran el consentimiento informado o estuvieran enrolados en otros ensayos clínicos con intervención farmacológica.

Protocolo de tratamiento diurético

La estrategia de tratamiento diurético durante las primeras 72 horas de internación en UCO fue determinada por un protocolo preestablecido. (Figura 1). Los pacientes recibieron un bolo inicial de 40 mg de furosemida endovenosa dentro de las dos horas del ingreso a Emergencias, con previa evacuación de la vejiga. En las primeras 24 horas del ingreso todos los pacientes recibieron 20 mg de furosemida cada 8 horas en bolos endovenosos. Tras el primer día de internación, la modificación de la dosis de furosemida diaria (ascenso o descenso) se realizó cada 24 horas y se evaluó el grado de congestión clínica o la diuresis diaria (umbral de balance hídrico adecuado -2000 mL/día), de acuerdo con el protocolo preestablecido y a criterio del médico tratante. El aumento de dosis del diurético según el protocolo se realizó mediante dosis crecientes de furosemida endovenosa en infusión continua. El descenso de dosis de furosemida durante el protocolo incluyó

Fig. 1. Estrategia de escalonamiento diurético por protocolo según la evaluación clínica del médico tratante durante las primeras 72 horas de la internación



Abreviatura: ICAD: insuficiencia cardíaca aguda descompensada

la posibilidad de rotar la furosemida endovenosa a vía oral ante una respuesta clínica adecuada. Se finalizó el protocolo diurético a las 72 horas de la inclusión, o previamente en caso de requerimiento de dosis ≥ 240 mg/día de furosemida, bloqueo diurético tubular (BT), suero salino hipertónico (SSH), terapia de reemplazo renal (TRR), inotrópicos, vasopresores, asistencia respiratoria mecánica (ARM) o ante una complicación clínica relevante a criterio del investigador.

Puntos finales

- Resistencia a diuréticos (RD): requerimiento de furosemida ≥ 240 mg/día en las primeras 72 horas de internación
- Punto final combinado (PFC): mortalidad cardiovascular intrahospitalaria, reinternaciones por ICAD a 60 días o mortalidad cardiovascular a 60 días.
- Puntos finales secundarios
- Muerte por causa cardiovascular en internación
- Muerte por causas cardiovasculares a 60 días
- Reinternaciones por ICAD a 60 días
- Persistencia de congestión clínica a las 48 horas de la inclusión
- Dosis total de furosemida requerida a las 72 horas de la inclusión
- Cambio del peso a las 72 horas de la inclusión
- Empeoramiento de la función renal (EFR) a las 72 horas de la inclusión
- Cambio de concentración del fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) a las 72 horas de la inclusión
- Cambio de la relación E/e' y de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) a las 72 horas de la inclusión
- Requerimiento de BT con más de un diurético, SSH o TRR en la internación
- Empeoramiento de la ICAD durante la internación
- Requerimiento de inotrópicos o ARM durante la internación
- Días de internación en UCO

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar, o mediana y rango intercuartílico (RIC), dependiendo

de su distribución. Las variables categóricas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas. El análisis de las variables continuas se realizó mediante la prueba de Student o de U de Mann-Whitney según su distribución, y el de las proporciones por prueba de chi cuadrado o por la prueba exacta de Fisher dependiendo de la frecuencia de valores esperados. Se analizó la asociación de la ED inicial con los puntos finales, ajustado por variables predeterminadas: edad, enfermedad renal crónica (ERC), hipoalbuminemia, uso de furosemida ambulatoria, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y sepsis. Asimismo, se evaluó la distribución de los puntos finales según los cuartiles de ED inicial calculada. Mediante la confección de una curva ROC se determinó la capacidad de la ED para predecir el desarrollo de la RD, y se evaluó la sensibilidad y especificidad del valor límite del cuartil de peor ED (percentilo 25). El error alfa fue del 5 % para establecer la significación estadística. Para el análisis se utilizó el programa SPSS 21.0.

Recolección de datos y consideraciones éticas

Se recolectaron variables clínicas, bioquímicas y de imágenes de relevancia. La inclusión de pacientes comenzó tras la aprobación del Comité de Ética de la Sociedad Argentina de Cardiología. Todos los individuos incluidos dieron su conformidad por escrito mediante consentimiento informado. Los datos se recolectaron en un formulario diseñado específicamente en papel, y posteriormente cargados en una base de datos electrónica única por el investigador principal. Se respetó la confidencialidad de los datos según la Ley de Protección de Datos Personales y de Derechos del paciente, con lo que no es posible la identificación de cada individuo participante.

RESULTADOS

Se incluyeron 157 pacientes, con una mediana de edad de 74 años (RIC 62-83), de los cuales el 56 % eran hombres. El 36 % ($n = 57$) presentaban diabetes, el 43 % ($n = 68$) fibrilación auricular y el 20 % ($n = 31$)

ERC. El 27 % (n = 43) eran de etiología isquémica, el 22 % (n = 35) valvular y el 15 % (n = 24) hipertensiva. La FEVI era reducida en el 43 % (n = 67), levemente reducida en el 12 % (n = 19) y preservada en el 45 % (n = 71). Las restantes características basales de la población se describen en la Tabla 1.

La ED inicial fue -15 mL/mg (RIC -20 a -11) y no se detectaron diferencias de ED en todo el espectro de FEVI (p = 0,8) ni entre los diferentes tipos clínicos de ICAD (p = 0,3). Se evidenció RD en el 13 % (n = 20) de la cohorte, el 8 % (n = 13) requirió BT, 1 paciente

SSH y el 4 % (n = 6) TRR. El 13 % (n = 20) desarrolló empeoramiento de la ICAD, el 22 % (n = 35) EFR, el 10 % (n = 16) requirió vasopresores o inotrópicos, y el 4 % (n = 6) ARM en la internación. La estadía en UCO fue de 5 días (RIC 4-8). La mortalidad cardiovascular intrahospitalaria fue del 5,7 % (n = 9), la mortalidad cardiovascular en el seguimiento a 60 días del 6,4 % (n = 10) y las reinternaciones por ICAD a 60 días del 12 % (n = 19).

Una peor ED predijo el desarrollo de RD (OR 1,072; IC 95 % 1,015-1,130; p = 0,013), y se asoció con una ten-

Variable	
Edad (años), mediana (RIC)	74 (62-83)
Sexo masculino, n (%)	88 (56 %)
Hipertensión arterial, n (%)	121 (77)
Diabetes, n (%)	57 (36)
Fibrilación auricular previa, n (%)	68 (43)
Enfermedad renal crónica, n (%)	31 (20)
Etiología de insuficiencia cardíaca, n (%)	
Isquémica	43 (27)
Valvular	35 (22)
Hipertensiva	24 (15)
Otras	55 (35)
Clase funcional habitual según NYHA, n (%)	
I	53 (34)
II	84 (54)
III	16 (10)
IV	4 (2)
Tratamiento previo para insuficiencia cardíaca, n (%)	
Betabloqueantes	104 (66)
IECA/ARA II	85 (54)
ARNI	11 (7)
Antagonistas de receptores de mineralocorticoides	49 (31)
iSGLT-2 (2,5 %)	4 (2,5)
Furosemida oral	59 (38)
Dosis de furosemida previa (mg), mediana (RIC)	40 (20-40)
Forma de presentación de la insuficiencia cardíaca, n (%)	
Congestión pulmonar	92 (58)
Edema agudo de pulmón	28 (18)
Insuficiencia cardíaca a predominio derecho	37 (24)
NT-proBNP al ingreso (pg/mL), mediana (RIC)	3939 (2200-6300)
Fracción de eyección (%), mediana (RIC)	48 (30-59)
Preservada (FEVI ≥50 %), n (%)	71 (45)
Levemente reducida (FEVI entre 41 % y 49 %), n (%)	19 (12)
Reducida (FEVI ≤40 %), n (%)	67 (43)

Tabla 1. Características basales de la población

Abreviaturas: ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II<, ARNI: inhibidores duales de neprilisina y receptor de angiotensina; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda<, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina<, iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2<, NYHA: New York Heart Association; RIC: rango intercuartilico

dencia a mayor uso de BT (p = 0,07) y TRR (p = 0,06) ajustado por variables predeterminadas (edad, ERC, hipoalbuminemia, uso de furosemida ambulatoria FEVI y sepsis). (Figura 2) La distribución de puntos finales por cuartiles de ED se describe en la Tabla 2. Mediante el análisis de la curva ROC se evidenció que los pacientes con ED mejor que -11 mL/mg tienen alta probabilidad de no desarrollar RD, con un AUC 0,73 (IC del 95 % 0,59-0,87; p= 0,001), sensibilidad del 60 %, especificidad del 80 %, valor predictivo negativo del 92,5 % y valor predictivo positivo del 30 %. (Figura 3)

Una peor ED se asoció al PFC, principalmente debido a una mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria (OR 1,20; IC 95 % 1,06-1,36; p= 0,003), sin diferencias significativas en la tasa de mortalidad cardiovascular o reinternaciones por ICAD en el seguimiento a 60 días.

Una peor ED se asoció con persistencia de congestión a las 48 horas (OR 1,10; IC 95 % 1,03-1,18; p = 0,007), mayor dosis de furosemida total administrada a 72 horas (p=0,001), menor descenso de peso a 72 horas (p=0,0001) y empeoramiento de la ICAD durante la internación (OR 1,11; IC 95 % 1,03-2; p = 0,006). De igual modo, una peor ED se asoció con una tendencia a menor porcentaje de descenso de NT-proBNP a las 72 horas de la inclusión (p = 0,09), sin diferencias en la reducción de la relación E/e' y la PSAP. Los pacientes con peor ED presentaron mayor indicación de vasopresores (OR 1,18; IC 95 % 1,04-1,33; p = 0,008) y mayor indicación de inotrópicos, no significativa (OR 1,05; IC 95 % 0,98-1,13; p = 0,12) en la internación, sin diferencias en la tasa de EFR, ARM y en los días de internación en UCO. (Figura 2)

Los pacientes en el peor cuartil de ED (menor que -11 mL/mg) tuvieron mayor RD, peor pronóstico en la internación, menor eficacia en la descongestión, y ma-

yor complejidad en la estrategia diurética comparados con los pacientes en cuartiles con mejor ED. (Tabla 2)

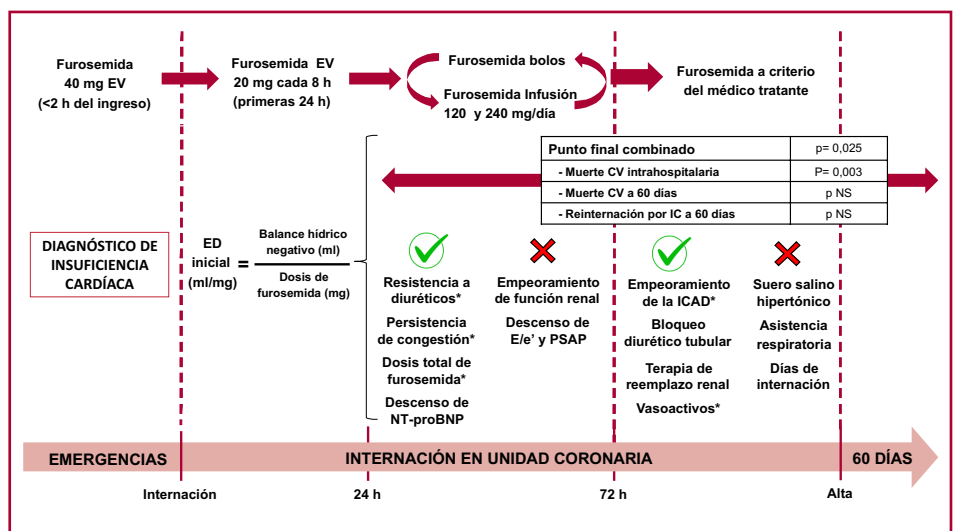
DISCUSIÓN

En el presente estudio la ED medida en las primeras 24 horas demostró ser una herramienta útil para evaluar la capacidad de respuesta diurética a la furosemida en la ICAD, y detectar a aquellos pacientes con RD que presentarán menor descongestión clínica y requerirán mayor dosis de furosemida en las primeras 72 horas. Asimismo, la ED inicial permitió predecir el desarrollo de eventos durante toda la internación, principalmente el empeoramiento de la ICAD, el uso de vasoactivos y la mortalidad intrahospitalaria.

La discriminación de eventos por cuartiles de ED en nuestra población mostró que un valor de ED mejor que -11 mL/mg se asoció a baja probabilidad de desarrollar RD, y que los pacientes en el cuartil con peores valores tuvieron más complicaciones y requirieron un tratamiento diurético de mayor intensidad. El cálculo de la ED en las primeras 24 horas de la internación puede ser de utilidad en la práctica diaria a fin de detectar a aquellos pacientes que podrían desarrollar RD con peor pronóstico, que se beneficiarían de un tratamiento diurético más agresivo y que mejoraría su evolución clínica. Esta posible aplicación clínica deberá comprobarse mediante estudios prospectivos aleatorizados.

Si bien existe evidencia que sostiene que el volumen urinario es un parámetro suficiente para valorar la respuesta al tratamiento diurético, (6-10) debe tenerse en cuenta que depende de la dosis de furosemida administrada, el ingreso de líquidos y la gravedad de la congestión. También se ha descrito que la dosis total de furosemida administrada predice la evolución clínica durante la internación, (6-10) aunque esto no

Fig. 2. Resumen gráfico: protocolo diurético utilizado y resultados del estudio



Abreviaturas: CV: cardiovascular; ED: eficiencia diurética; EV: endovenoso; ICAD: insuficiencia cardiaca aguda descompensada; NS: no significativo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

* Valor de p < 0,05

Tabla 2. Distribución de puntos finales por cuartiles de eficiencia diurética inicial

	ED Cuartilo 1 (> -20 mL/mg) N = 46	ED Cuartilo 2 (-20 a -15,1 mL/mg) N = 39	ED Cuartilo 3 (-15 a -11 mL/mg) N = 35	ED Cuartilo 4 (< -11 mL/mg) N = 37
PFC, n (%)	8 (17,4)	7 (18,4)	6 (17)	14 (38)*
Mortalidad CV intrahospitalaria, n(%)	0 (0)	3 (7,7)	0 (0)	6 (16,2)*
Mortalidad CV en el seguimiento a 60 días, n(%)	5 (10,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	3 (9,7)
Reinternaciones por ICAD en el seguimiento a 60 días, n (%)	5 (10,9)	3 (7,9)	5 (14,3)	6 (16,2)
Resistencia a diuréticos (furosemida \geq 240 mg/día), n (%)	2 (4,3)	2 (5,1)	5 (14,3)	11 (29,7)*
Persistencia de congestión a las 48 h, n (%)	3 (7)	3 (7)	4 (11)	13 (35)*
Dosis total de furosemida a las 72 h (mg), mediana (RIC)	176 (60-1120)	206 (60-1740)	275 (60-1740)	524 (60-3000)*
Descenso de peso a las 72 h (kg)	-5 (-7 a -3)	-4 (-5 a -2)	-3 (-5 a -2)	-3 (-4 a -2)*
Bloqueo diurético tubular, n (%)	2 (4,3)	3 (7,7)	1 (3)	7 (19)*
Suero salino hipertónico, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,7)
Terapia de reemplazo renal, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	1 (3)	4 (11)*
Empeoramiento de ICAD, n (%)	2 (4,3)	5 (12,8)	3 (8,6)	10 (27)*
Reducción porcentual de NT-proBNP (%), mediana (RIC)	56 (73-36)	53 (62-31)	49 (70-40)	41 (61-7)*
Internación en UCO (días), mediana (RIC)	6,3 (2-21)	7,3 (2-24)	6 (3-23)	10,6 (3-86)*

Abreviaturas: CV: cardiovascular; ED: eficiencia diurética; ICAD: insuficiencia cardíaca aguda descompensada; PFC: punto final combinado: mortalidad CV intrahospitalaria, mortalidad CV en el seguimiento a 60 días y reinternaciones por IC); RIC: rango intercuartílico UCO: Unidad Coronaria

El cuartilo 1 es el de mejor ED y el cuartilo 4 es el de peor ED

* Valor de $p < 0,05$ entre el cuartil 4 y el resto de la cohorte

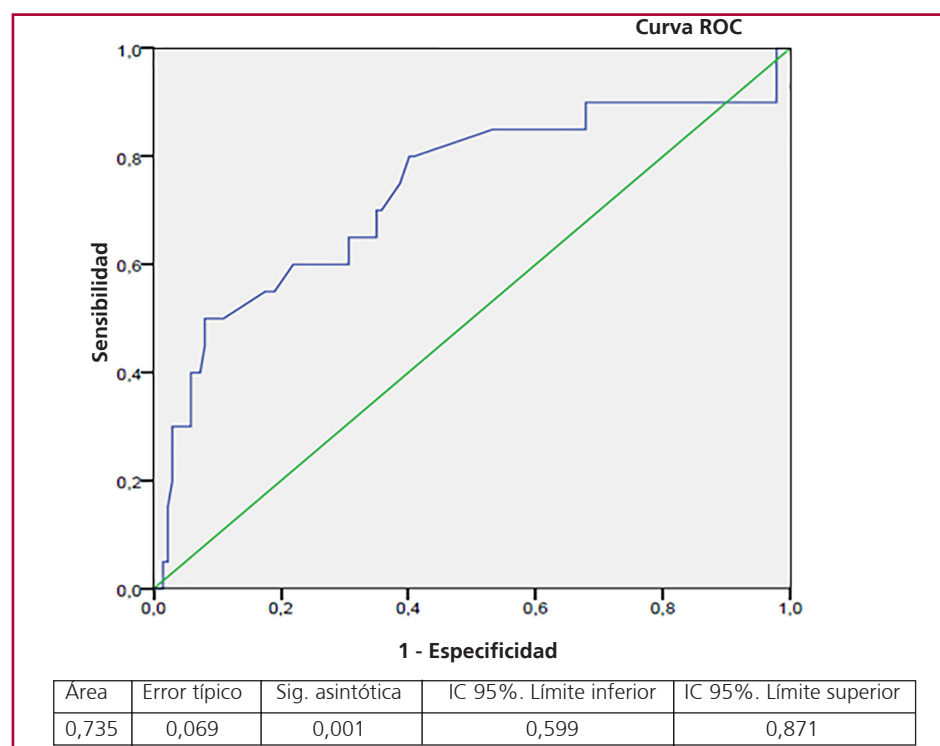


Fig. 3. Capacidad discriminativa de la eficiencia diurética para predecir el desarrollo de resistencia a diuréticos según el análisis de la curva ROC

Abreviaturas: ROC (receiver operating characteristic)

Curva ROC (sensibilidad vs. 1-especificidad)

está exento del sesgo generado por la gravedad clínica de la ICAD y el criterio del médico tratante. De esta manera, el volumen urinario aislado o la dosis absoluta del diurético no resultarían parámetros completamente adecuados para predecir la capacidad de respuesta intrínseca del paciente al tratamiento diurético. En la actualidad, la natriuresis medida tras una dosis de furosemida se ha postulado como un parámetro de gran utilidad para la valoración de la respuesta a diuréticos, lo que permite optimizar el tratamiento en forma dinámica, aunque requiere su medición seriada y podría no estar disponible en todos los centros. (21-28)

Hemos excluido en nuestra cohorte a pacientes de mayor gravedad clínica, tales como con $Cr \geq 2,5$ mg %, shock cardiogénico o séptico y ARM, en quienes existen múltiples factores que pueden interferir en la respuesta diurética y la evolución clínica, por lo que requieren dosis superiores de diuréticos. De esta forma, nuestro estudio ha demostrado que la ED inicial baja se asocia a eventos adversos aún en pacientes con ICAD de menor gravedad clínica. Pese a que la ERC, la hipoalbuminemia y el uso previo de furosemida oral son factores asociados a la RD, (6-10) la ED inicial permanece como un predictor independiente de RD y mortalidad intrahospitalaria tras el ajuste por dichas variables.

Experiencias previas demostraron que la ED se asocia con el riesgo de reinternaciones por ICAD y mortalidad en el seguimiento a 60 días tras el alta de una internación por ICAD, período en el cual el riesgo de eventos clínicos es mayor. (18-20) En la presente cohorte, esta asociación no se pudo demostrar, posiblemente debido a la baja tasa de eventos en la etapa vulnerable, si se tiene en cuenta que se excluyeron por protocolo los pacientes de mayor gravedad clínica

En el presente análisis no se encontró asociación entre la ED inicial y el desarrollo de EFR, definido por el aumento de la Cr sérica o la caída del filtrado glomerular calculado. Este hallazgo puede deberse a que el EFR incluyó tanto a pacientes con congestión persistente pese a dosis crecientes de diurético y mal pronóstico (verdadero EFR o injuria renal aguda) como a aquellos con mejoría clínica durante el tratamiento diurético y buena evolución (pseudo EFR). (29-35) Por otra parte, la respuesta diurética o la ED no están determinadas solo por la función renal, ya que también dependen de la función ventricular izquierda y derecha, del estado de la volemia y de los múltiples factores que influyen en la farmacocinética y farmacodinamia de los diuréticos en ICAD. (1-5)

En nuestro estudio se evidenció que los pacientes con mejor ED presentaron una mayor reducción del NT-proBNP en las primeras 72 horas de internación, lo cual es consistente con múltiples análisis que demuestran su disminución durante el tratamiento descongestivo y que esto se relaciona con un mejor pronóstico en la internación y durante la etapa vulnerable. (1,2,36,37) Sin embargo, hasta el presente no existe evidencia que sustente la guía terapéutica mediante el dosaje seriado de este biomarcador. (1,2,36,37)

En esta cohorte no existió asociación entre la ED y la mejoría en la medición dinámica del cociente E/e' , la PSAP y el diámetro de la vena cava inferior por ecocardiografía, pese a que existe evidencia que demuestra su efectividad para detectar congestión residual y optimizar el tratamiento diurético. (38-41)

Se pueden mencionar algunas limitaciones del presente estudio, como, por ejemplo, que no se ha podido medir la presión intraabdominal o la presión venosa central en los pacientes incluidos, las cuales son variables relacionadas al desarrollo de RD. (6-10) Asimismo, no se examinó la presencia de cometas pulmonares durante la evaluación periódica de la congestión, pese a tratarse de una herramienta de probada utilidad en el diagnóstico y manejo terapéutico de la congestión. (42,43) Actualmente no disponemos del seguimiento a más largo plazo, en el que podría haber una asociación de la ED inicial con eventos clínicos como se demostró en experiencias previas. (18-20)

CONCLUSIÓN

En pacientes internados por ICAD, una ED inicial baja se asoció al desarrollo de RD, persistencia de congestión, uso de mayor dosis de furosemida y a mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria. La ED es un parámetro útil para detectar pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento diurético intensivo temprano que permita alcanzar una mejor evolución clínica.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:e263-e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
3. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--short version. *Eur Heart J*. 2015;36:1958-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv066>
4. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1178-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>
5. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with conges-

- tion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137-55. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
6. Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi S, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1244-52. <https://doi.org/10.1093/ejhf/hfr121>
 7. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology.* 2009;113:12-9. <https://doi.org/10.1159/000164149>
 8. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:1064-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.07.011>
 9. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu065>
 10. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. PRAISE Investigators. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144:31-8. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123144>
 11. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22:713-22. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>
 12. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation.* 2022;146:289-98. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038>
 13. Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, Brooksbank KJM, Clark AL, Docherty KF, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):2966-2977. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad341>
 14. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J.* 2023;44:411-21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
 15. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387:1185-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
 16. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail.* 2020;8:199-208. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.10.012>
 17. Wang MJ, Zheng YM, Jin HX. Ultrafiltration for patients with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e28029. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028029>
 18. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895>
 19. Palazzuoli A, Testani JM, Ruocco G, Pellegrini M, Ronco C, Nuti R. Different diuretic dose and response in acute decompensated heart failure: Clinical characteristics and prognostic significance. *Int J Cardiol.* 2016;224:213-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.005>
 20. Kiernan MS, Stevens SR, Tang WHW, Butler J, Anstrom KJ, Birati EY, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Trials Network Investigators. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.02.002>
 21. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, Raghavendra P, Ahmad T, Turner J, et al. Natriuretic Response Is Highly Variable and Associated With 6-Month Survival: Insights From the ROSE-AHF Trial. *JACC Heart Fail.* 2019;7:383-91. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.01.007>
 22. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:624-33. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1428>
 23. Honda S, Nagai T, Nishimura K, Nakai M, Honda Y, Nakano H, et al. NaDEF investigators. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;254:189-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.053>
 24. Brinkley DM Jr, Burpee LJ, Chaudhry SP, Smallwood JA, Lindendorf 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. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.01.009>
 25. Collins SP, Jenkins CA, Baughman A, Miller KF, Storrow AB, Han JH, et al. Early urine electrolyte patterns in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6:80-8. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12368>
 26. Cobo-Marcos M, Zegri-Reiriz I, Remior-Perez P, Garcia-Gomez S, Garcia-Rodriguez D, Dominguez-Rodriguez F, et al. Usefulness of natriuresis to predict in-hospital diuretic resistance. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10:350-5.
 27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.013>
 28. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.03.006>
 29. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:584-603. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1697>
 30. Llauger L, Jacob J, Miró Ò. Renal function and acute heart failure outcome. *Med Clin (Barc).* 2018;151:281-90. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.010>
 31. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455-69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs386>
 32. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation.* 2018;137:2016-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112>
 33. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, Griffin M, Konstam MA, Udelson JE, et al. Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2020;8:537-47. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.009>
 34. Fudim M, Loungani R, Doerfler SM, Coles A, Greene SJ, Cooper LB, et al. Worsening renal function during decongestion among patients hospitalized for heart failure: Findings from the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) trial. *Am Heart J.* 2018;204:163-73. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.07.019>
 35. Berra G, Garin N, Stirnemann J, Jannot AS, Martin PY, Perrier A, et al. Outcome in acute heart failure: prognostic value of acute

- kidney injury and worsening renal function. *J Card Fail.* 2015;21:382-90. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.12.015>
36. Januzzi JL Jr, Maisel AS, Silver M, Xue Y, DeFilippi C. Natriuretic peptide testing for predicting adverse events following heart failure hospitalization. *Congest Heart Fail.* 2012;18 Suppl 1:S9-S13. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2012.00306.x>
37. Bhardwaj A, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided management of acutely destabilized heart failure: rationale and treatment algorithm. *Crit Pathw Cardiol.* 2009;8:146-50. <https://doi.org/10.1097/HPC.0b013e3181c4a0c6>
38. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, et al. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Jul;14(7):427-40
39. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5:120-28. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12208>
40. Arvig MD, Laursen CB, Jacobsen N, Gæde PH, Lassen AT. Monitoring patients with acute dyspnea with serial point-of-care ultrasound of the inferior vena cava (IVC) and the lungs (LUS): a systematic review. *J Ultrasound.* 2022;25:547-61. <https://doi.org/10.1007/s40477-021-00622-7>
41. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Assessment of early treatment response by rapid cardiothoracic ultrasound in acute heart failure: Cardiac filling pressures, pulmonary congestion and mortality. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7:311-20. <https://doi.org/10.1177/2048872617708974>
42. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:40. <https://doi.org/10.1186/s12947-015-0033-4>
43. Pang PS, Russell FM, Ehrman R, Ferre R, Gargani L, Levy PD, et al. Lung Ultrasound-Guided Emergency Department Management of Acute Heart Failure (BLUSHED-AHF): A Randomized Controlled Pilot Trial. *JACC Heart Fail.* 2021;9:638-48. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.05.008>
44. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45:486-552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>

APÉNDICE**1. Definiciones operativas de las variables**

- **Insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD):** síndrome clínico caracterizado por la aparición o empeoramiento de síntomas y signos de congestión tisular, asociados a elevación de las presiones de llenado intracardíacas. (1,2) Se considerará ICAD a la presencia de un signo (rales crepitantes pulmonares, edema agudo de pulmón, tercer ruido auscultable, presión venosa central >16 cm de agua, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas periféricos, hepatomegalia) y un síntoma (ortopnea, disnea paroxística nocturna, disnea CF NYHA III-IV) de congestión clásicos. No se consideraron criterios ecocardiográficos ni bioquímicos para el diagnóstico de ICA.
- **Empeoramiento de ICAD:** aumento de la severidad de los signos y síntomas de congestión en pacientes internados por ICAD y bajo tratamiento diurético, con requerimiento de aumento de la dosis de diurético previamente administrada. (1,2)
- **Shock cardiogénico:** síndrome de hipoperfusión tisular (frialidad de miembros inferiores, deterioro del sensorio, oliguria <0,5 ml/kg/min, lactato >2 meq/l) e hipotensión arterial (presión arterial sistólica <90 mmHg basal o caída de más de 40 mmHg con respecto a la basal) secundario a disminución del volumen minuto cardíaco (IC <2,2 l/min/m² y presión wedge >18 mmHg, medidos por catéter de Swan Ganz), y que requiere tratamiento con inotrópicos. (1,2)
- **Empeoramiento de la función renal:** según clasificación AKIN, se la define como aumento de creatinina sérica mayor o igual a 0,3 mg%, o descenso del Clearance de Creatinina más del 25 % con respecto al basal mediante fórmula CKD-EPI. (29-35)
- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** conjunto de manifestaciones clínicas que se derivan de la cascada inflamatoria sistémica. Debe existir al menos 2 de los siguientes 4: temperatura corporal >38 °C o <36 °C, frecuencia cardíaca >90 lpm, frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o una PCO₂ <32 mmHg, y leucocitos en sangre >12 000 células/cm³ o <4000 células/cm³. (44)
- **Sepsis:** presencia de SIRS en el contexto de una infección. (44)
- **Shock séptico:** signos de hipoperfusión sistémica e hipotensión arterial (presión arterial sistólica <90 mmHg o caída de más de 40 mmHg con respecto a la basal) pese a la reanimación adecuada con fluidos y que requiere tratamiento con fármacos vasopresores (noradrenalina, adrenalina, vasopresina), en contexto de sepsis. (44)
- **Bloqueo tubular:** uso concomitante de furosemida más uno o más diuréticos (tiazidas o antagonistas de los mineralocorticoides). Las dosis consideradas diuréticas son espironolactona 50 mg/día, eplerenona 50 mg/día o hidroclorotiazida 50 mg/día, o mayores. (1,2)
- **Suero salino hipertónico:** solución fisiológica a concentración superior al 0,9 %, estandarizada entre 3 % y 7,5 % infundida por vía EV en 60 minutos. (1,2)
- **Terapia de reemplazo renal:** diálisis, ultrafiltración y hemodiafiltración. (1,2)
- **Cociente E/e':** cociente entre la velocidad máxima de la onda E medida en el flujo de llenado transmitral (en apical 4 cámaras, modo B) y la velocidad máxima de la onda e' promedio (promedio entre e' septal y lateral medidas con la técnica de Doppler tisular, en apical 4 cámaras, modo B). En pacientes con fibrilación auricular (FA) se sugiere realizar tres mediciones y promediar el resultado. Se considerará que existe aumento de presiones de llenado una relación E/e' promedio >14 en pacientes con ritmo sinusal y >11 en pacientes con FA. (38-41)
- **PSAP:** presión sistólica de la arteria pulmonar estimada mediante la sumatoria del gradiente tricúspide y la presión de la aurícula derecha (estimada mediante la valoración de la colapsabilidad de la vena cava inferior). Se considera PSAP elevada si es ≥36 mmHg. (38-41)