I la síndrome cardiorenal...

THE INFLUENCE OF VENOUS PRESSURE ON THE ISOLATED MAMMALIAN KIDNEY.

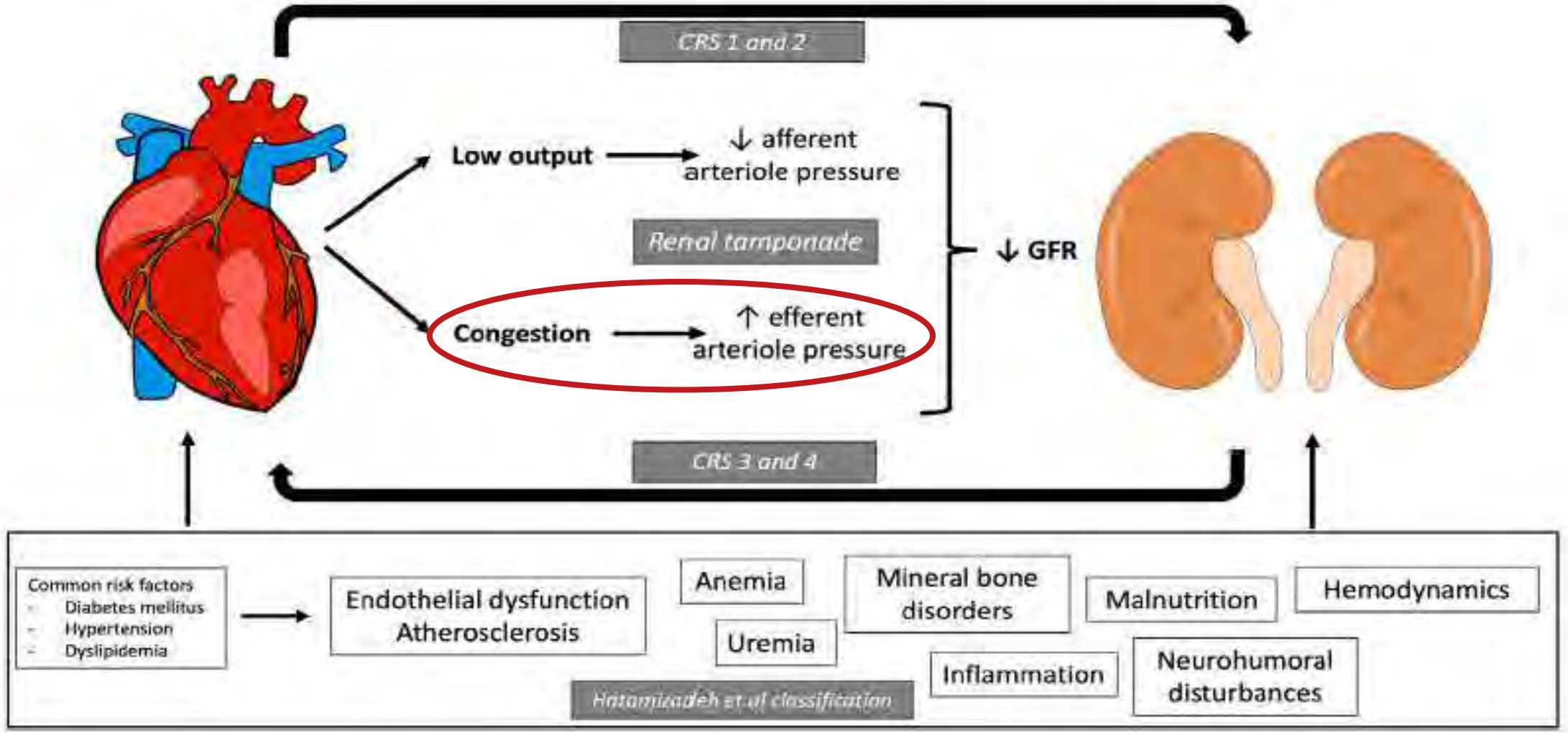
By F. R. WINTON.

3. The blood flow through the kidney is reduced more by an increase of venous pressure than by such an equivalent decrease in arterial pressure; it is probably reduced more by an increase of venous pressure (sufficient to reduce the urine flow considerably) than by a decrease of arterial pressure equal in amount to the venous pressure.

1935...model experimental amb ronyons de gos

Congestió venosa > hipoperfusió arterial per generar reducció del flux renal

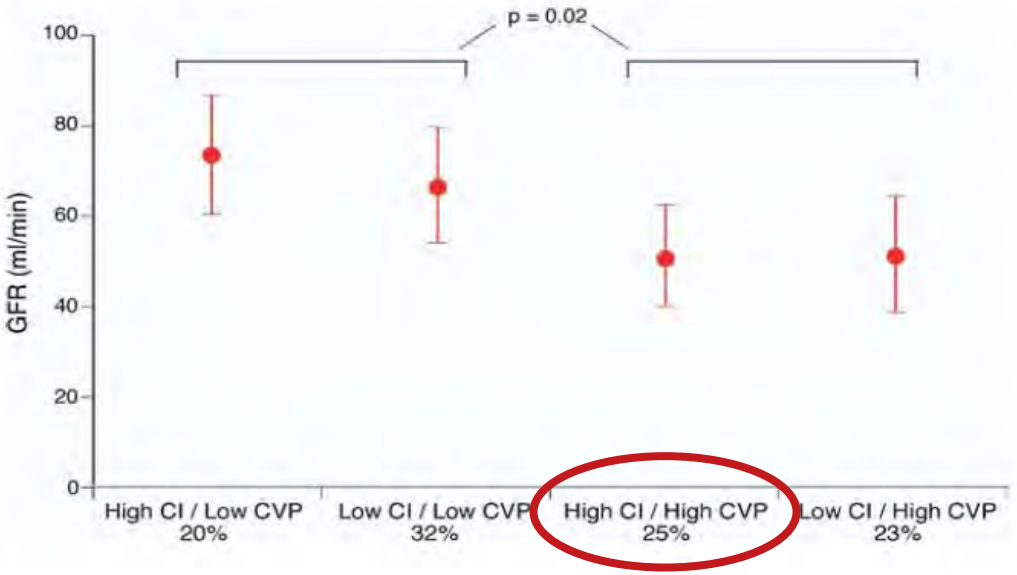
La interacció cardiorenal



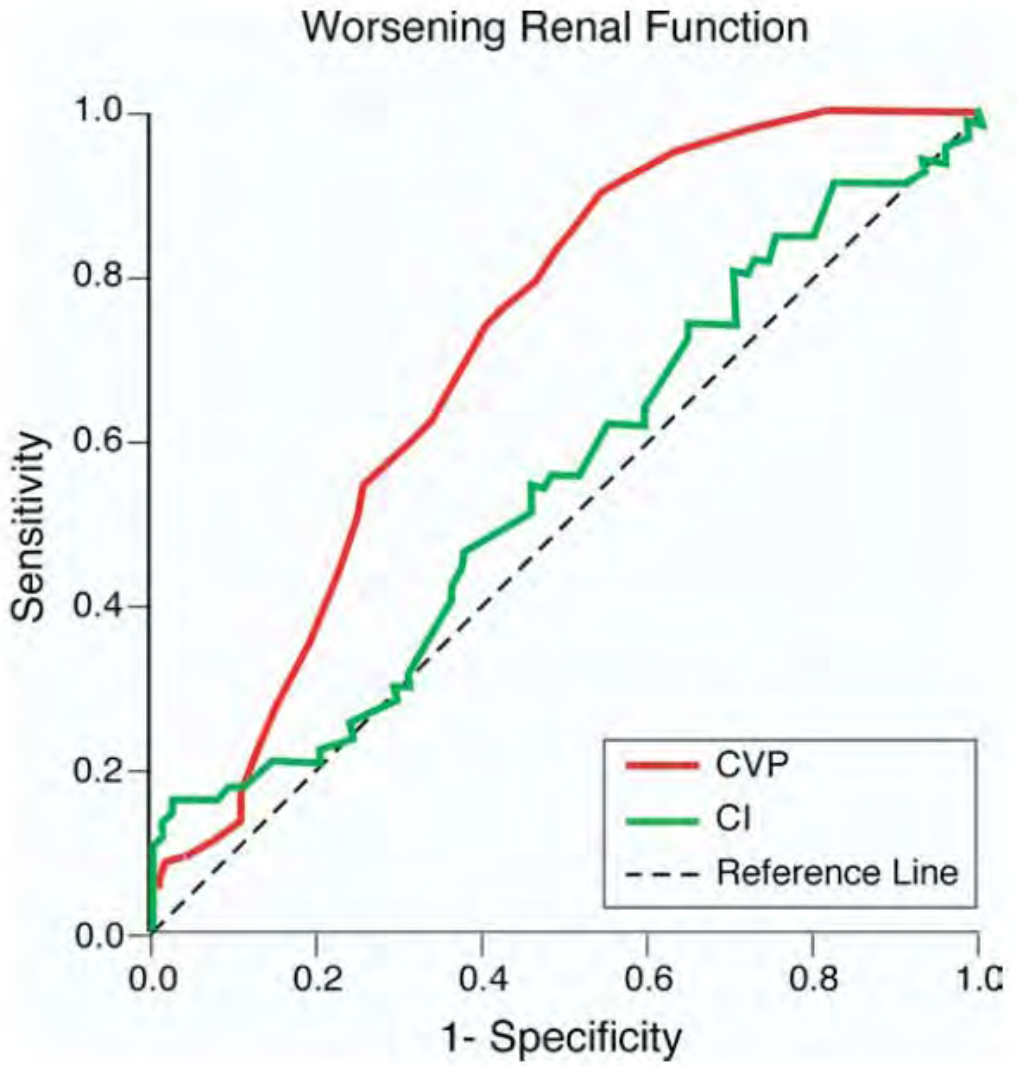
La congestió “tampona” el ronyó

Rodríguez-Espinosa Front Physiol 2022

Rol de la congestió en el deterior del FG

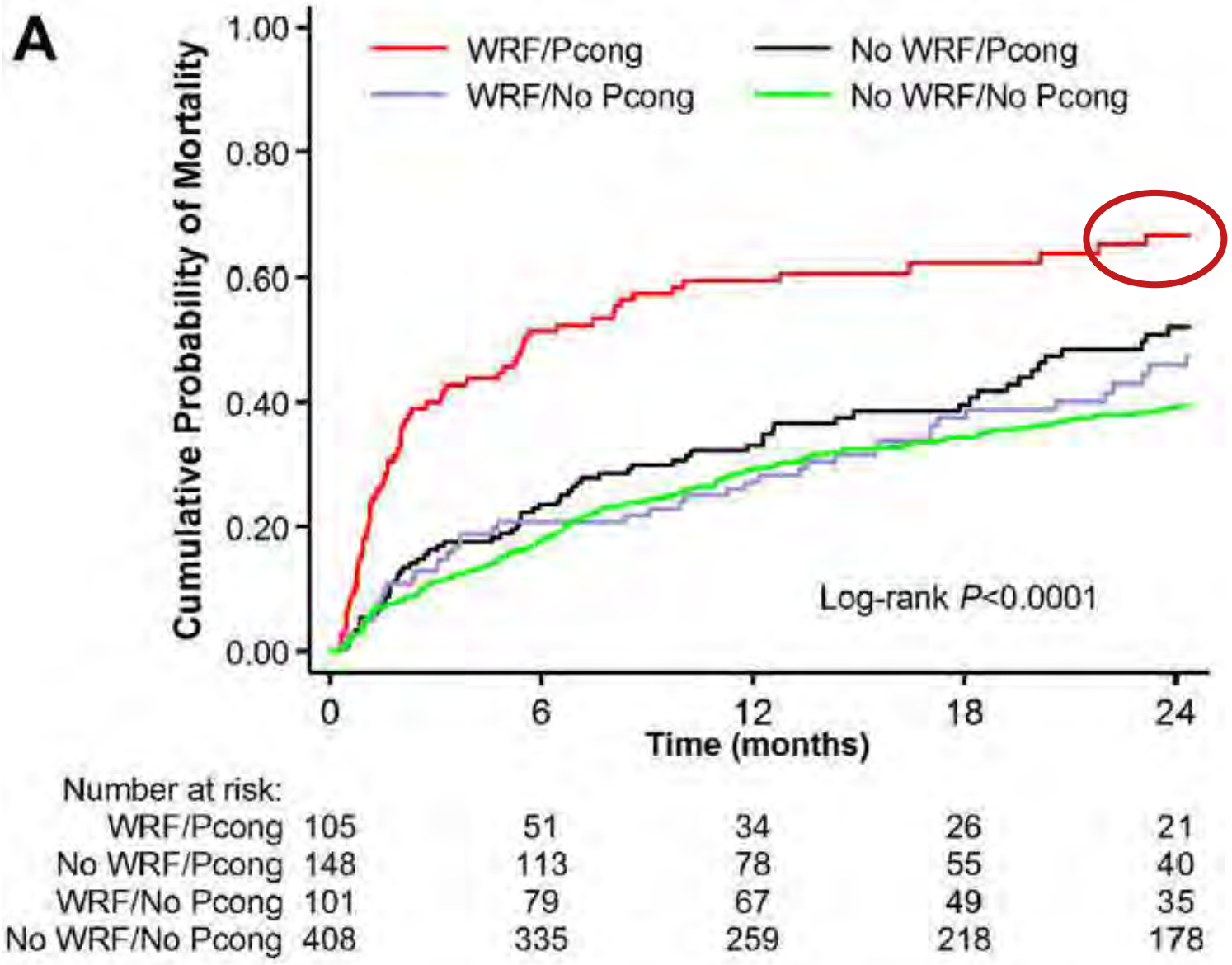


En pacients amb ICA és **la PVC elevada** i no la reducció de l'índex cardíac el que determina l'aparició de deterior de la funció renal (WRF)



Mullens J Am Coll Cardiol 2009

Congestió + deterior funció renal = risc



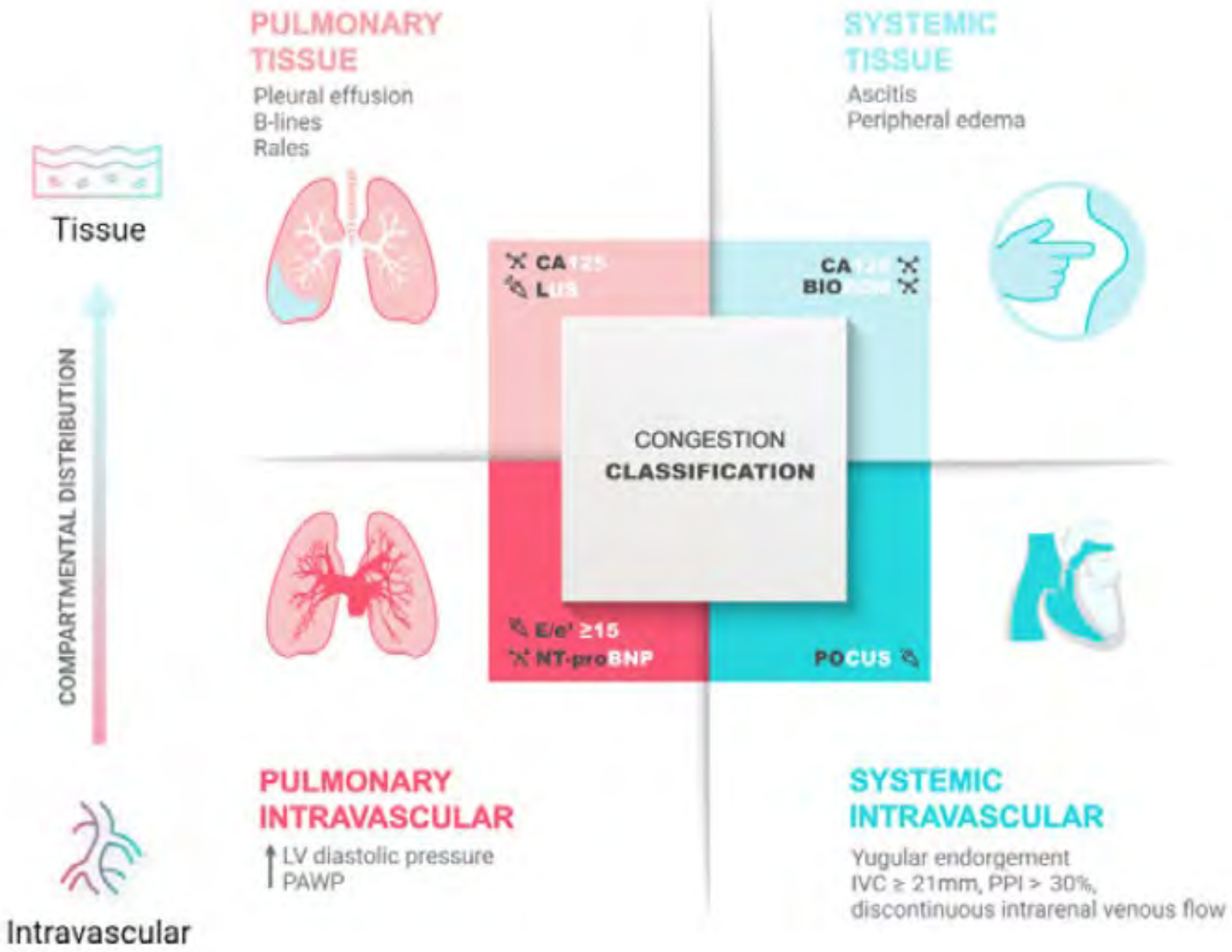
En pacients amb ICA hi ha una **interacció sinèrgica** entre el WRF i la **congestió persistent** prealta com a factors de risc de **mortalitat** a llarg termini

El risc és patent ja **des de l'alta** de l'episodi

Wattad Am J Cardiol 2015

Com avaluem la congestió: de la clínica a la imatge

L'avaluacio ha de ser multimodal



Clínica

+

Biomarcadors

+

Imatge

De la Espriella Rev Esp Cardiol 2023

Valor de l'exploració física en congestió

Table 3. Utility of Components of the H&P Examination in Detecting PCWP >22 mm Hg

				Predictive Value		LR		
H&P Finding	Frequency	Sensitivity	Specificity	Positive	Negative	Positive	Negative	OR (95% CI)
Rales (≥1/3 lung fields)	26/192	15	89	69	38	1.32	1.04	1.4 (0.6, 3.4)
S3	123/192	62	32	61	33	0.92	0.85	0.8 (0.4, 1.5)
Ascites (moderate/massive)	31/192	21	92	81	40	2.44	1.15	2.8 (1.1, 7.3)
Edema (≥2+)	73/192	41	66	67	40	1.20	1.11	1.3 (0.7, 2.5)
Orthopnea (≥2 pillows)	157/192	86	25	66	51	1.15	1.80	2.1 (1, 4.4)
Hepatomegaly (>4 finger breadths)	23/191	15	93	78	39	2.13	1.09	2.3 (0.8, 6.6)
Hepatojugular reflux	147/186	83	27	65	49	1.13	1.54	1.7 (0.9, 3.5)
JVP ≥12 mm Hg	101/186	65	64	75	52	1.79	1.82	3.3 (1.8, 6.1)
JVP <8 mm Hg	18/186	4.3	81	28	33	0.23	0.85	0.2 (0.07, 0.6)

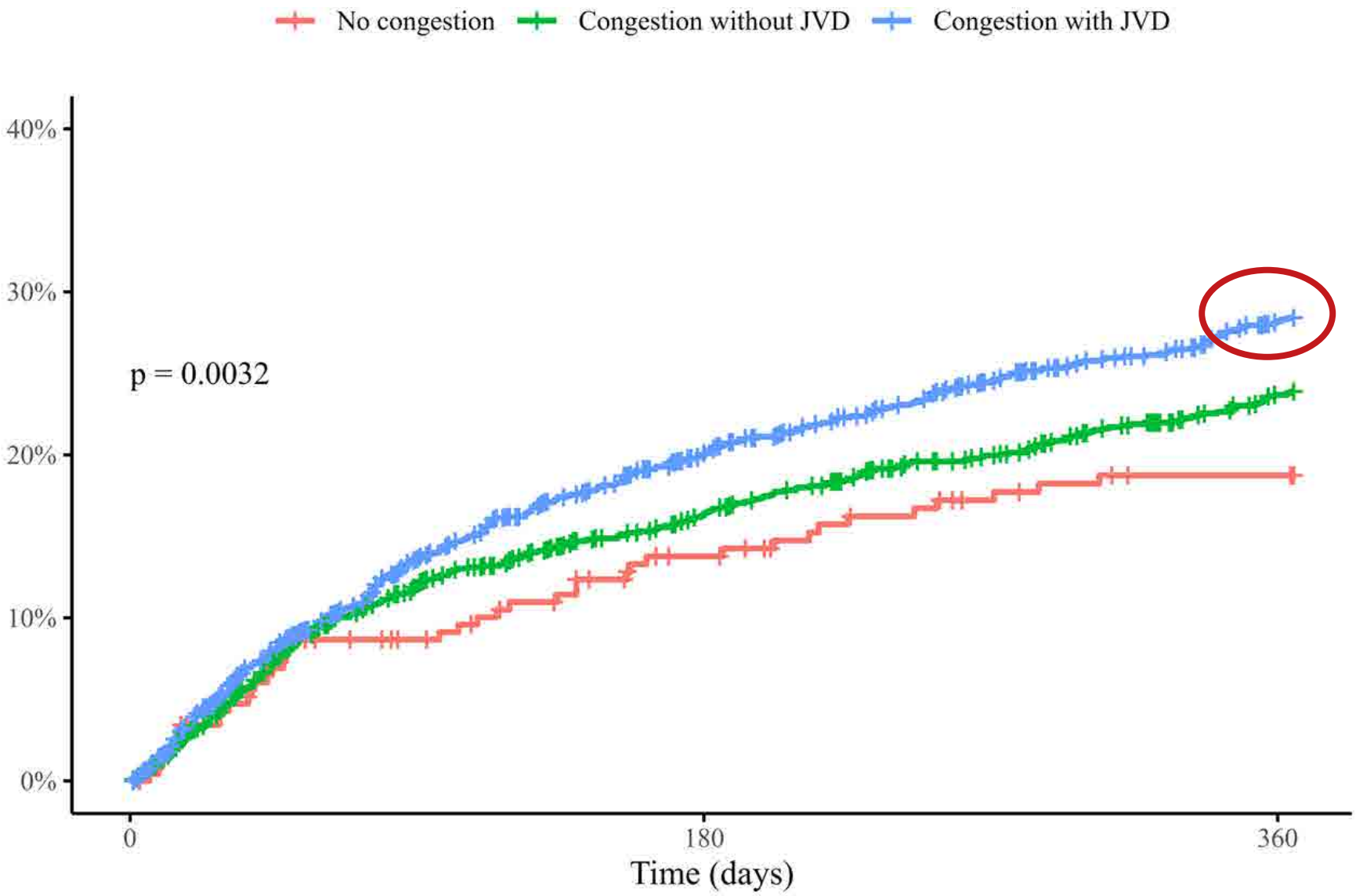
Values expressed as percentages unless otherwise indicated. LR indicates likelihood ratio; OR, odds ratio.

En la IC avançada, **el ↑ de la pressió venosa jugular (la IJ)** és la dada que millor correlaciona amb una **PCWP elevada** (i si és no hi ha IJ/RHJ la OR de congestió és molt baixa)

Els símptomes són en general poc específics; el millor de tots **l'ortopnea**

Thibodeau JACC Heart Fail 2018

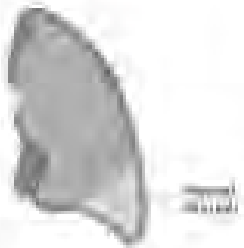
La IJ com a marcador de risc



En la cohort japonesa d'ICA, els pacients amb IJ + tenen pitjor pronòstic a mig termini (1 any)

Niimi Clin Res Cardiol 2023

Pèptids natriürètics o CA-125?

Circulating biomarker	Mechanisms of production	Regional distribution	Compartmental distribution	Pros
BNP/NT-proBNP	Released in response to myocardial wall tension due to increased transmural pressure	Pulmonary	Intravascular	- Widely available - Useful for diagnosis, triage, and prognostication
CA125 	Released by mesothelial cells in response to mechanical stress and inflammation	Pulmonary and systemic	Extravascular / tissue	- Useful for assessing congestion severity, guiding diuretic therapy, and risk stratification - Standardized commercially available assays, low cost

Els PN són més apropiats com a indicadors de congestió intravascular

El CA-125 en canvi indicaria millor l'estat congestiu extravascular/tissular

Núñez Eur J Heart Fail 2022

Nt-proBNP: la congestió endovascular

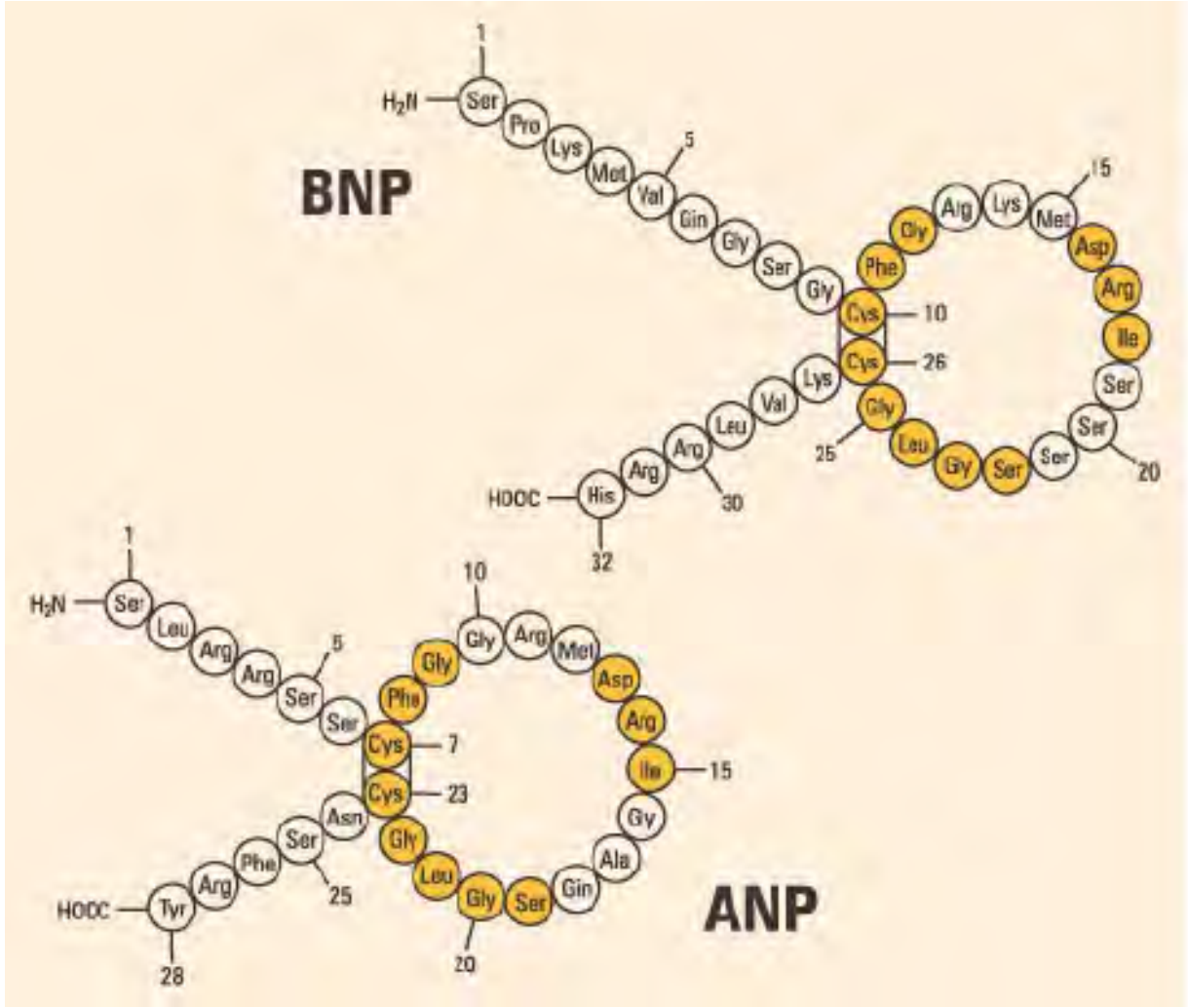
Ús generalitzat, tot i ser un marcador bàsicament **de congestió IV**

Utilitat principal: ***rule-out*** **si normal** (però en ICFEP sense elevada distensibilitat del VE pot ser baix o normal!)

Vida mitja **curta**, es pot demanar de manera **seriada**

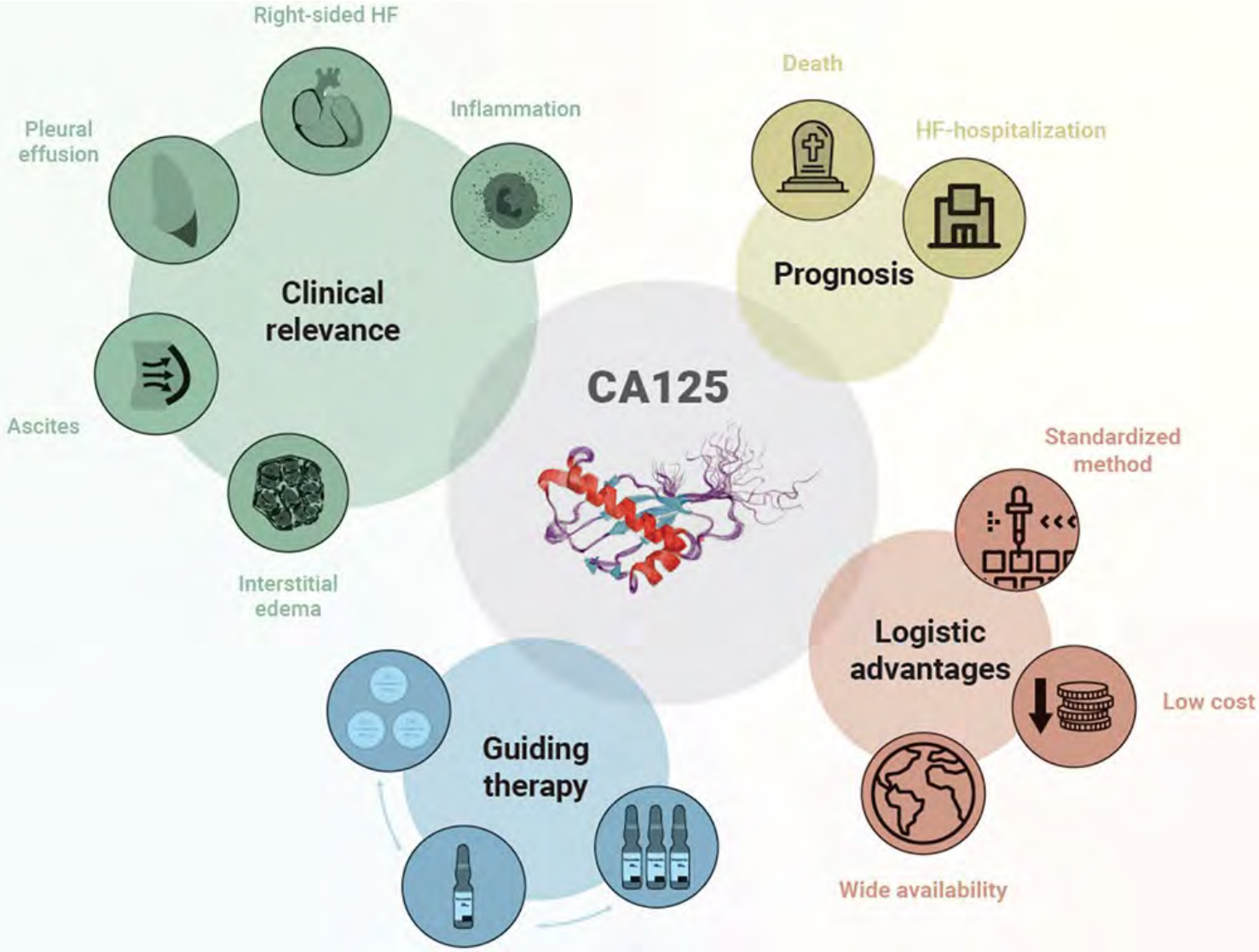
Influenciat per **obesitat** (↓) i **edat** i **deterior del FG** (↑)

NO hi ha evidència concloent que serveixi per **guiar el tractament** en ICA o IC estable



De la Espriella Rev Esp Cardiol 2023

CA-125: la congestió tissular



Sintesi per seroses secundària a inflamació/congestió

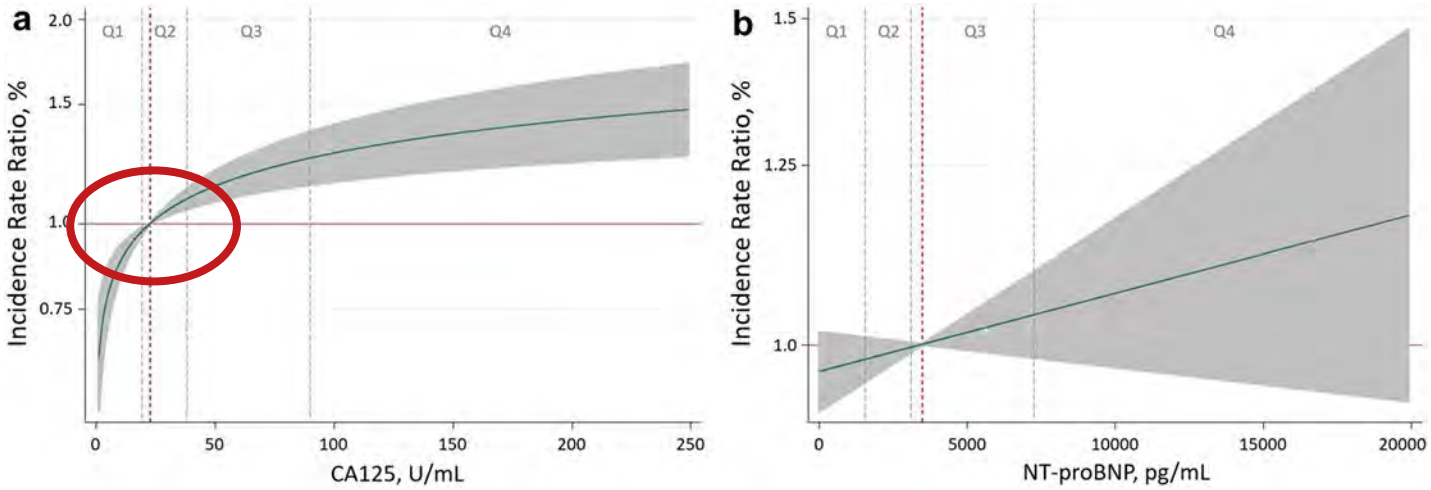
Semivida llarga (no usar seqüencialment!)

No es modifica en funció d'edat o FG

Bona correlació amb la **congestió tissular**, però també amb paràmetres hemodinàmics (congestió intravascular) i altres biomarcadors

Núñez Eur J Heart Fail 2021

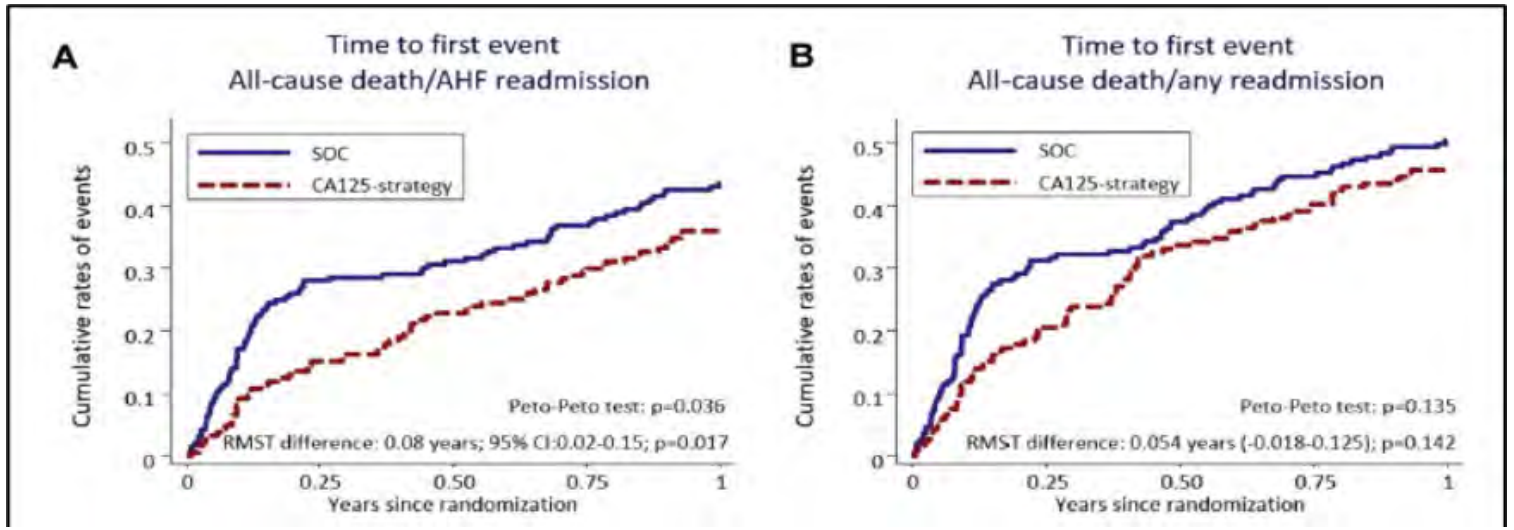
CA-125: pronòstic i guía de tractament



Molt bona correlació amb **mortalitat i risc de reingrés** (millor que la dels PN en ICA)

Punt de tall de risc: **> 35 U/ml**

Tractament diürètic en ICA dirigit a **reduir xifres** sota el punt de tall → **↓ a 1 any** del risc de **mortalitat per qualsevol causa o reingrés per IC** vs maneig usual



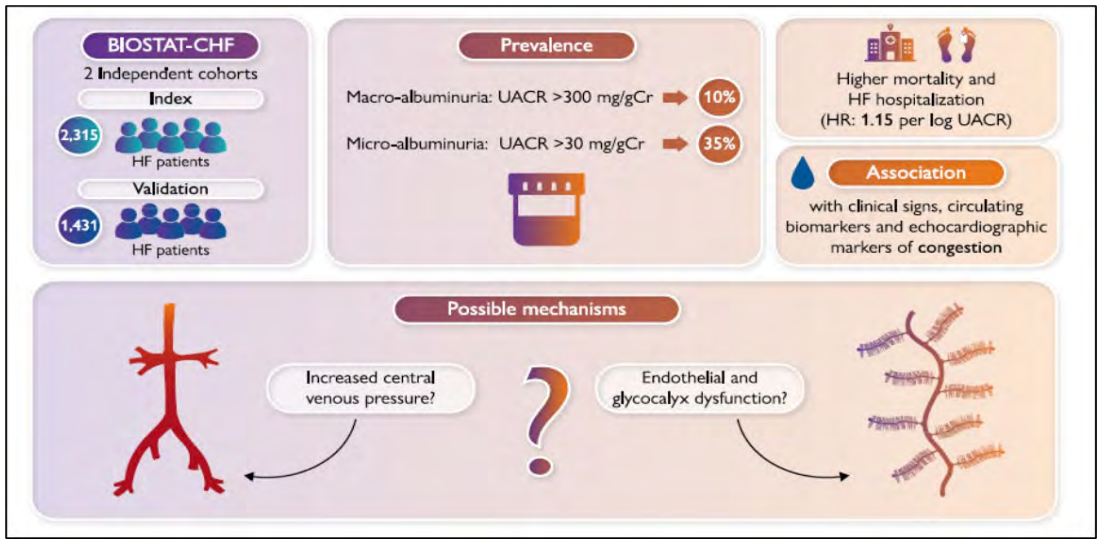
Núñez Eur J Heart Fail 2019
Núñez JACC Heart Fail 2016

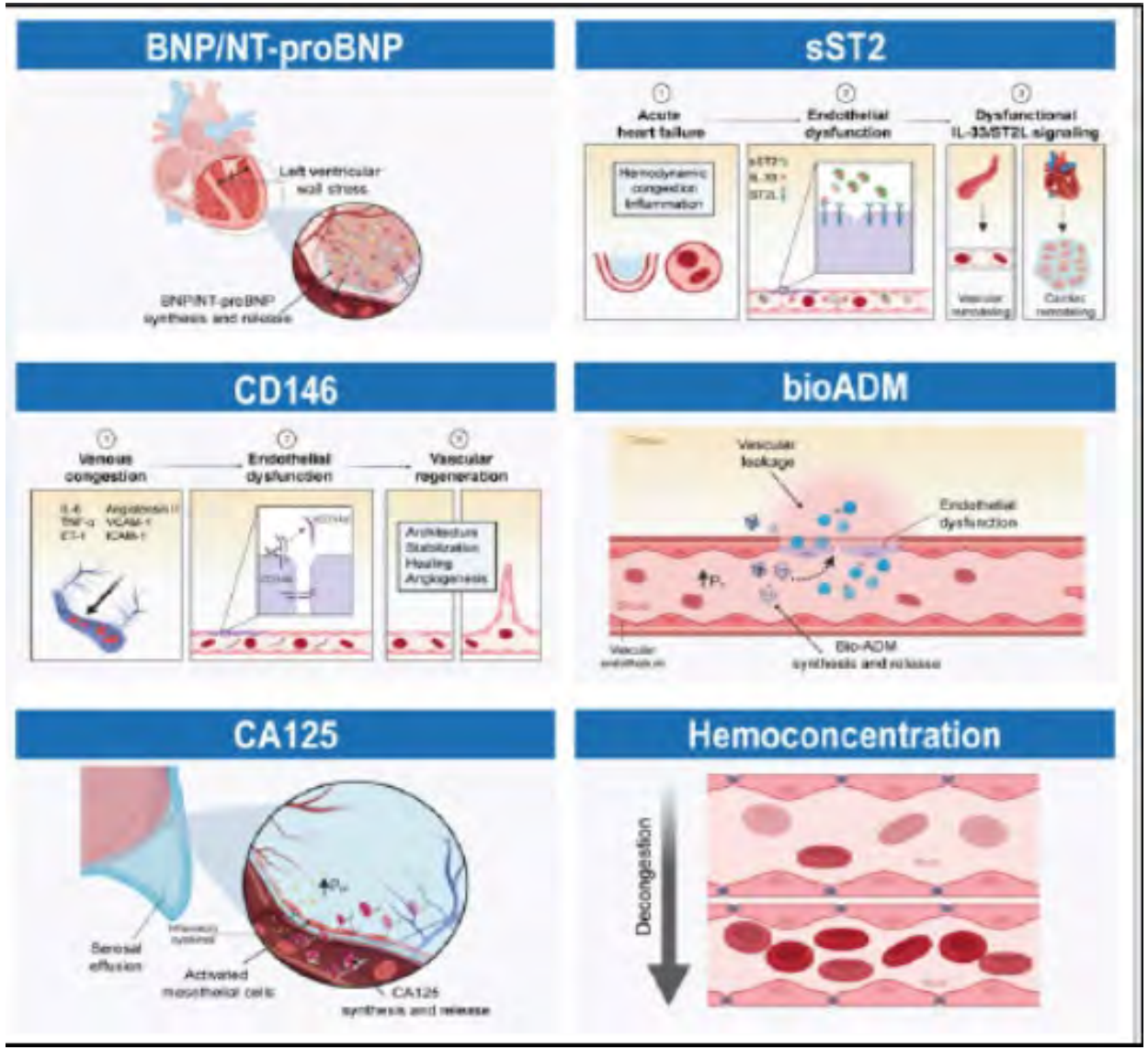
Altres biomarcadors

ST2 soluble, CD146 (IV), bio-Adrenomedul·lina (EV): dades insuficients

Hemoconcentració: estimador indirecte, sense utilitat real

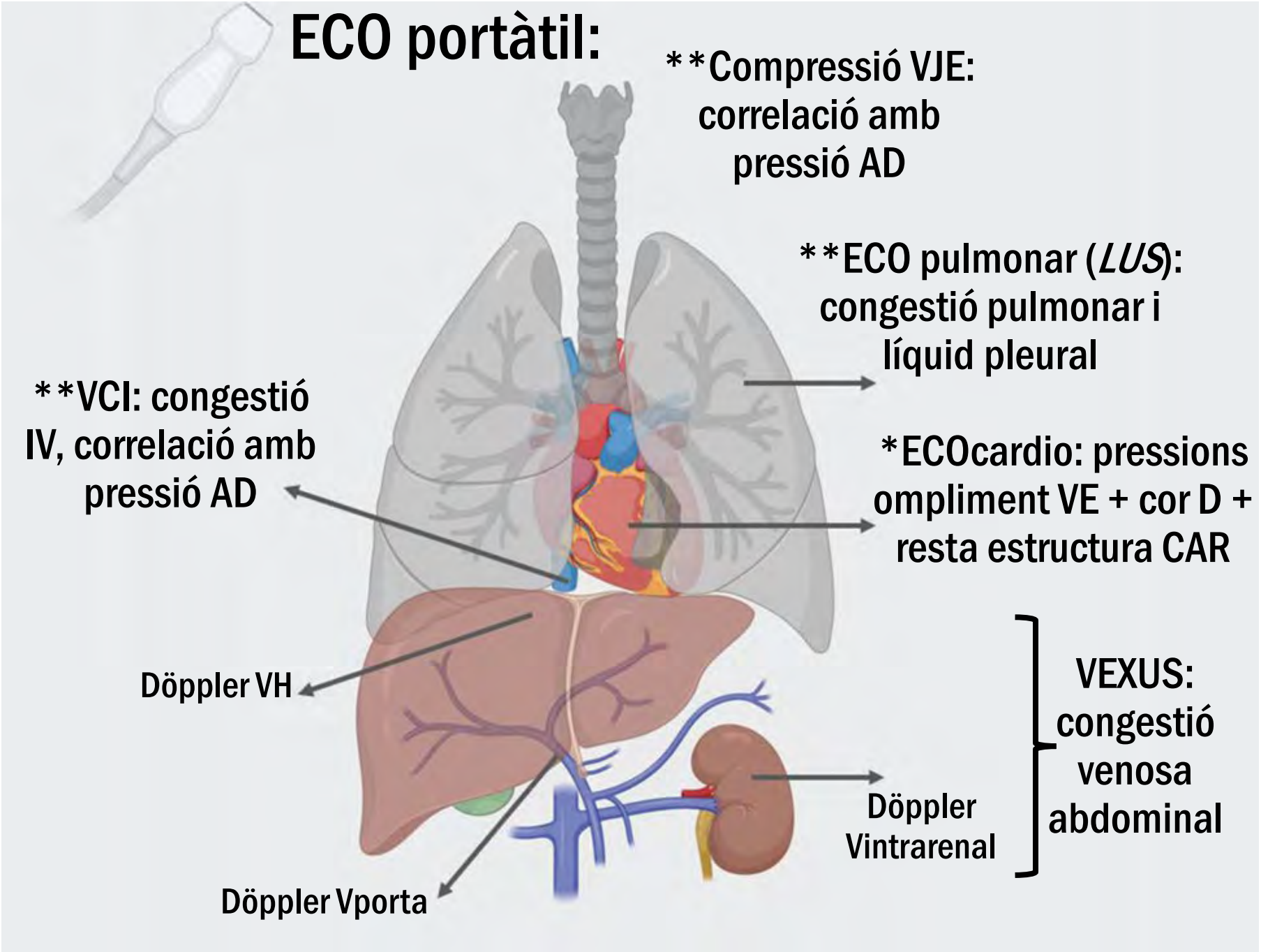
Albuminúria: marcador transitori de congestió sistèmica en ICA?



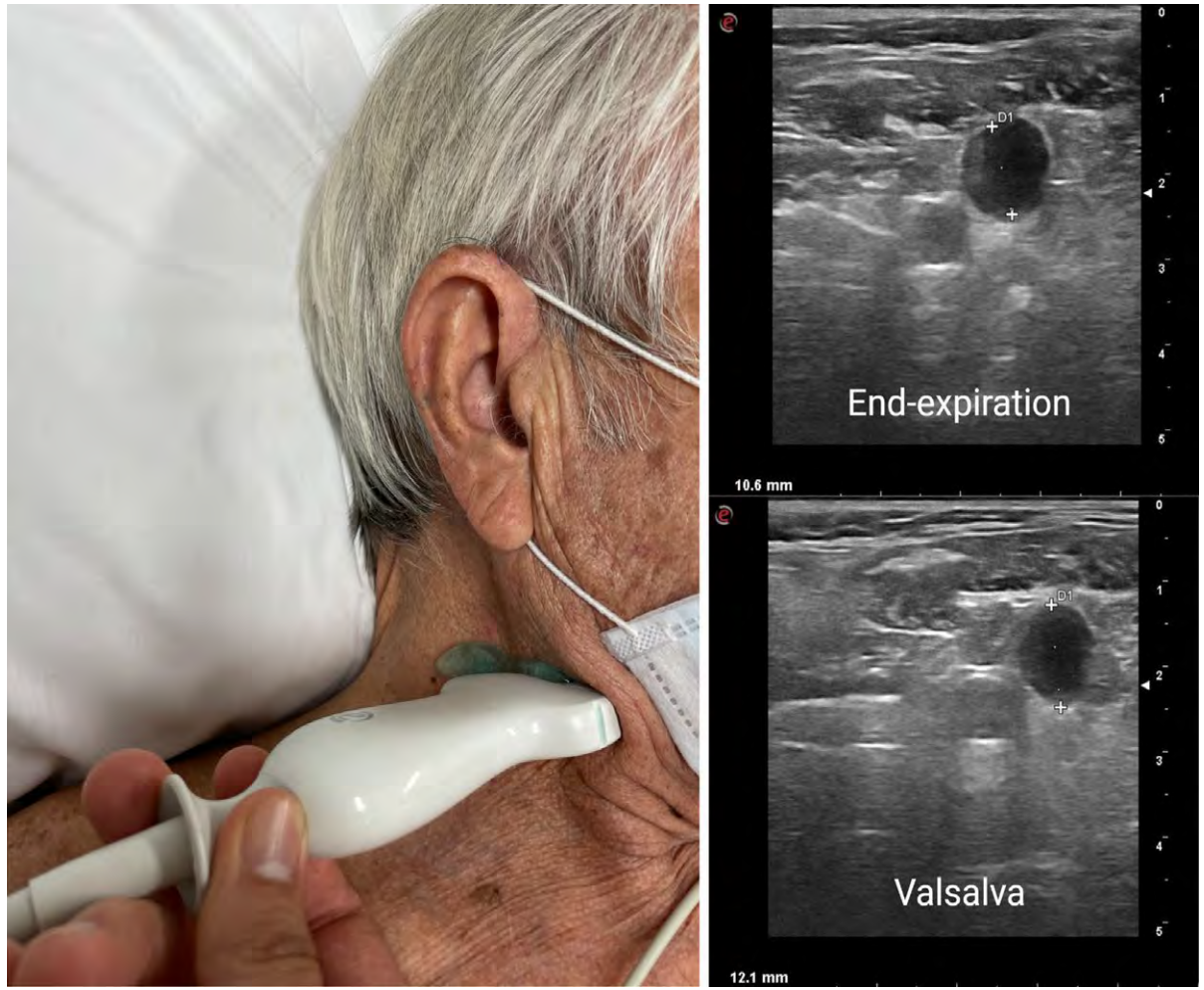


Núñez Eur J Heart Fail 2022
Boorsma Eur Heart J 2023

ECO portàtil:



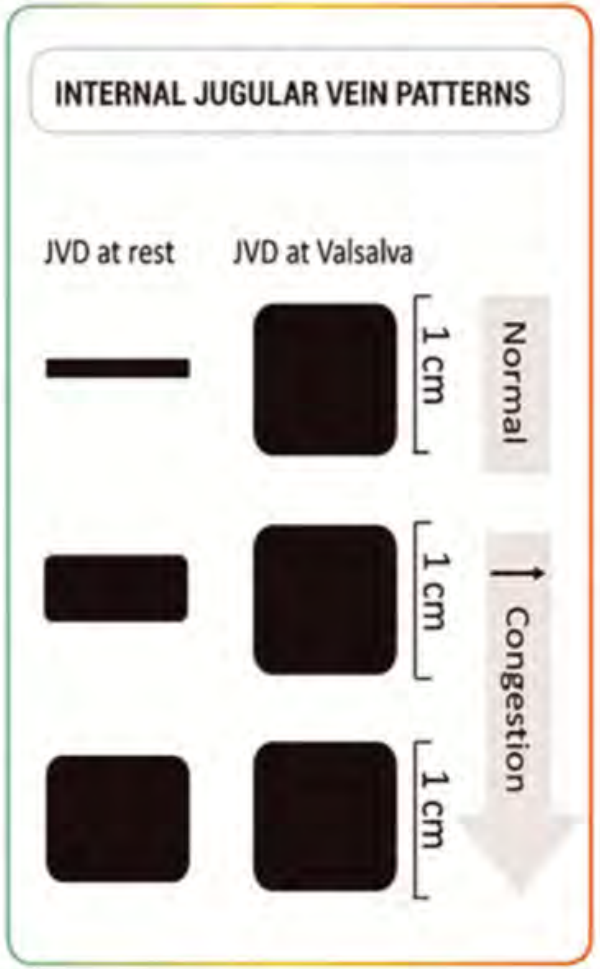
VJE i Valsalva: fàcil



Congestió = **menor col·lapsabilitat** fent Valsalva

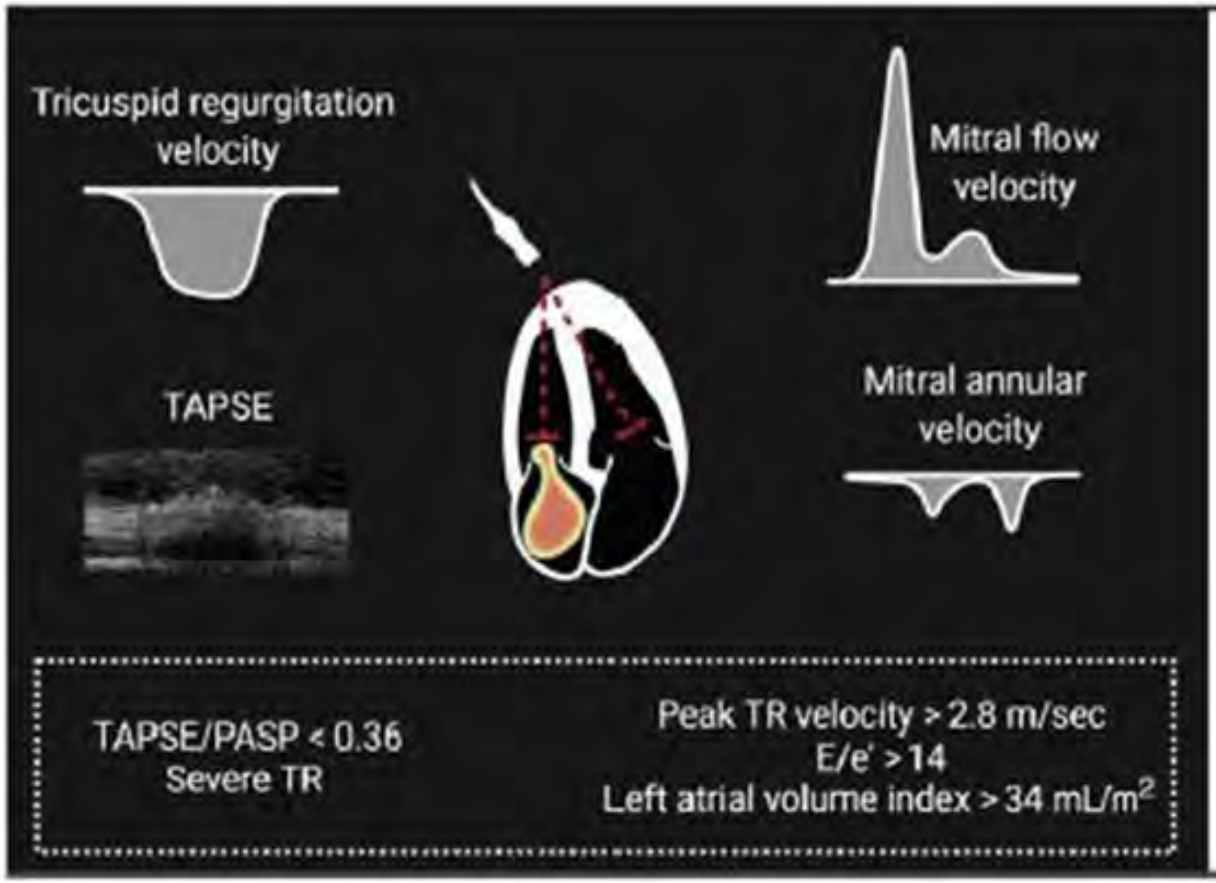
Ratio habitual > 4, com més a prop de 1 major congestió

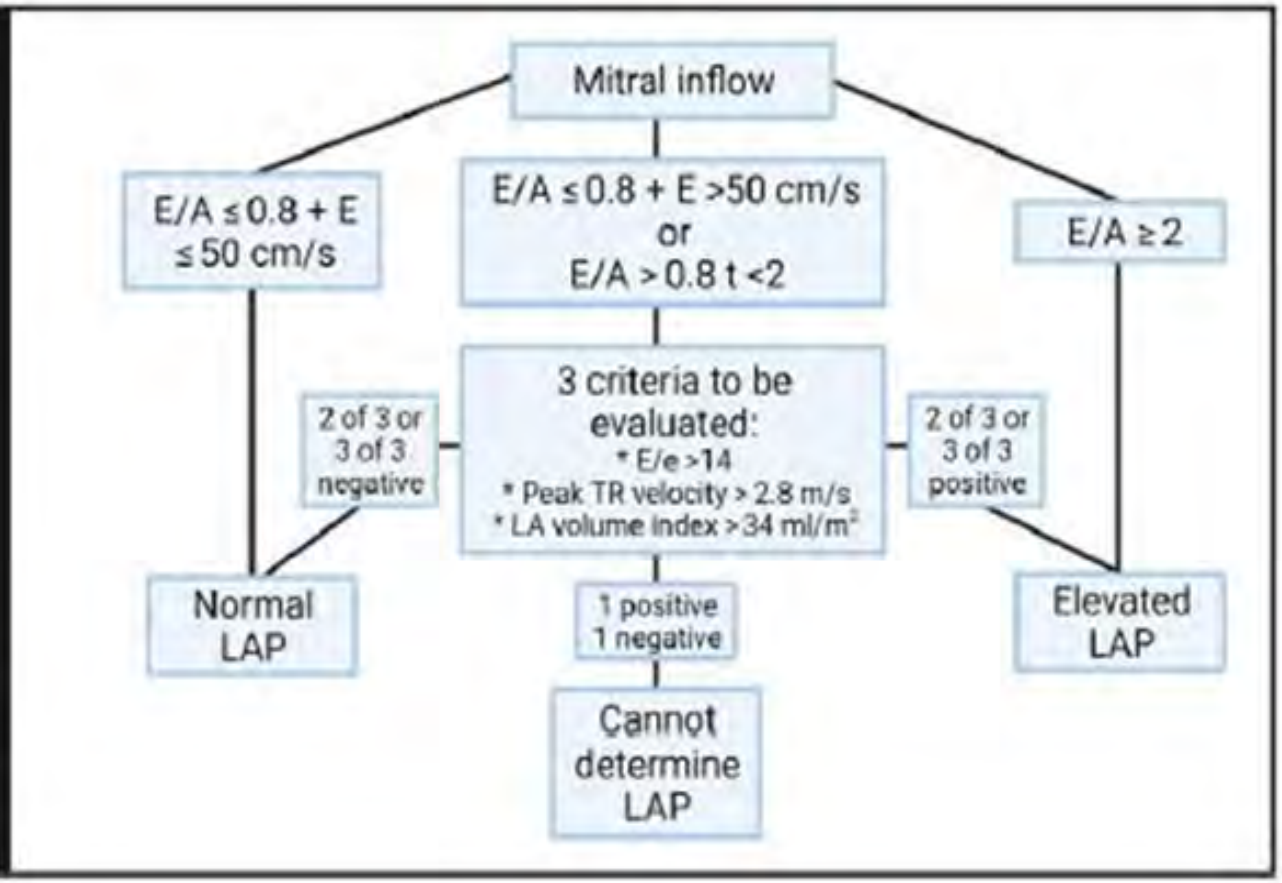
Molt bona correlació amb **pressió AD**



De la Espriella Rev Esp Cardiol 2023
Pellicori Eur J Heart Fail 2021

ECOcardiografia: estimació pressió ompliment





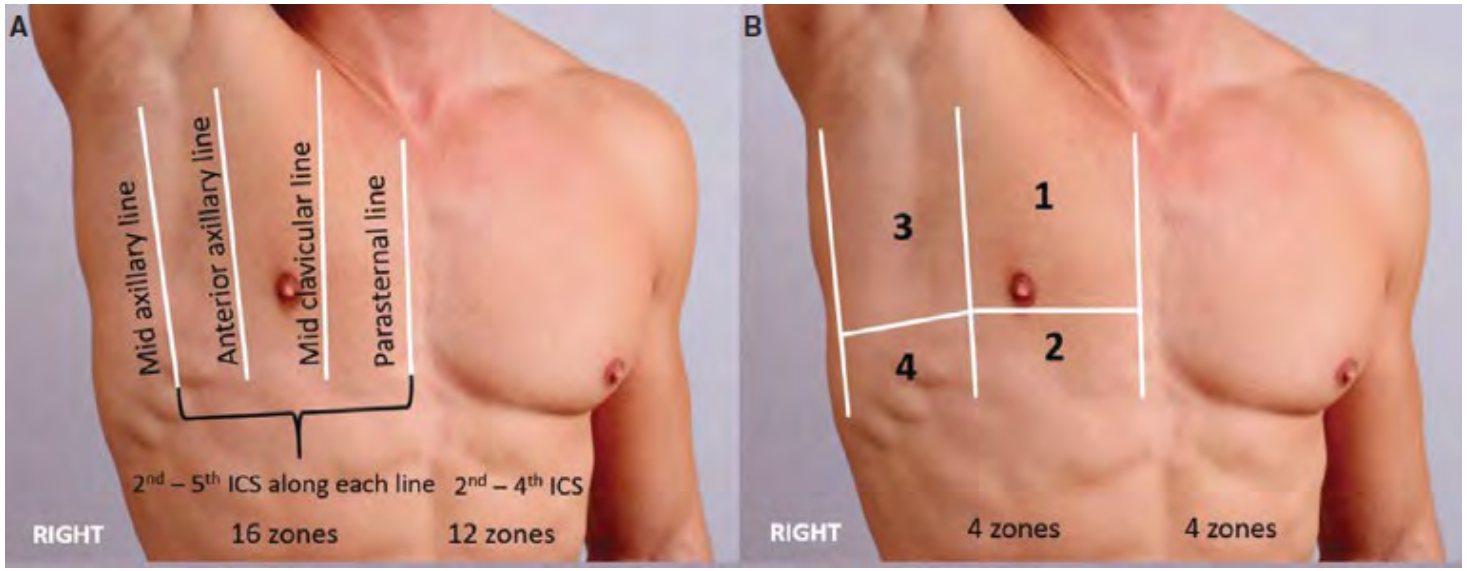
Estimació indirecta. Congestió **endovascular** = marcador/conseqüència de ↑ pressió ompliment VE

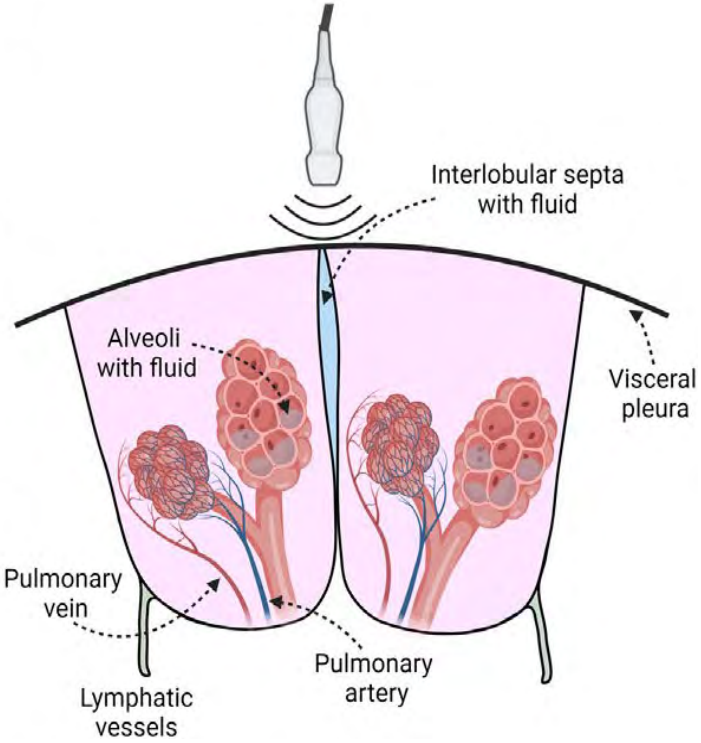
El paràmetre més fidedigne és el **quocient E/e´**

Constitueix el nucli de la "diastologia"

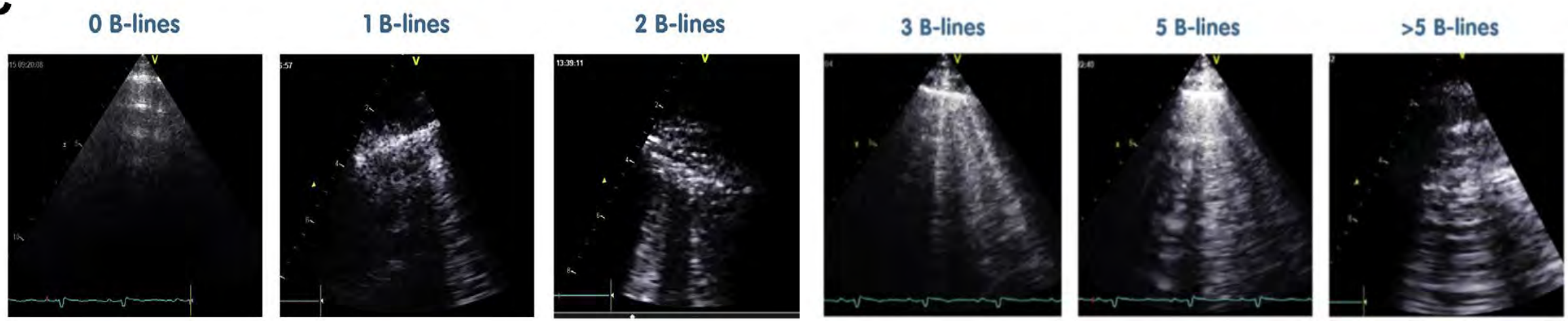
De la Espriella Rev Esp Cardiol 2022

LUS: línies B (i líquid pleural)



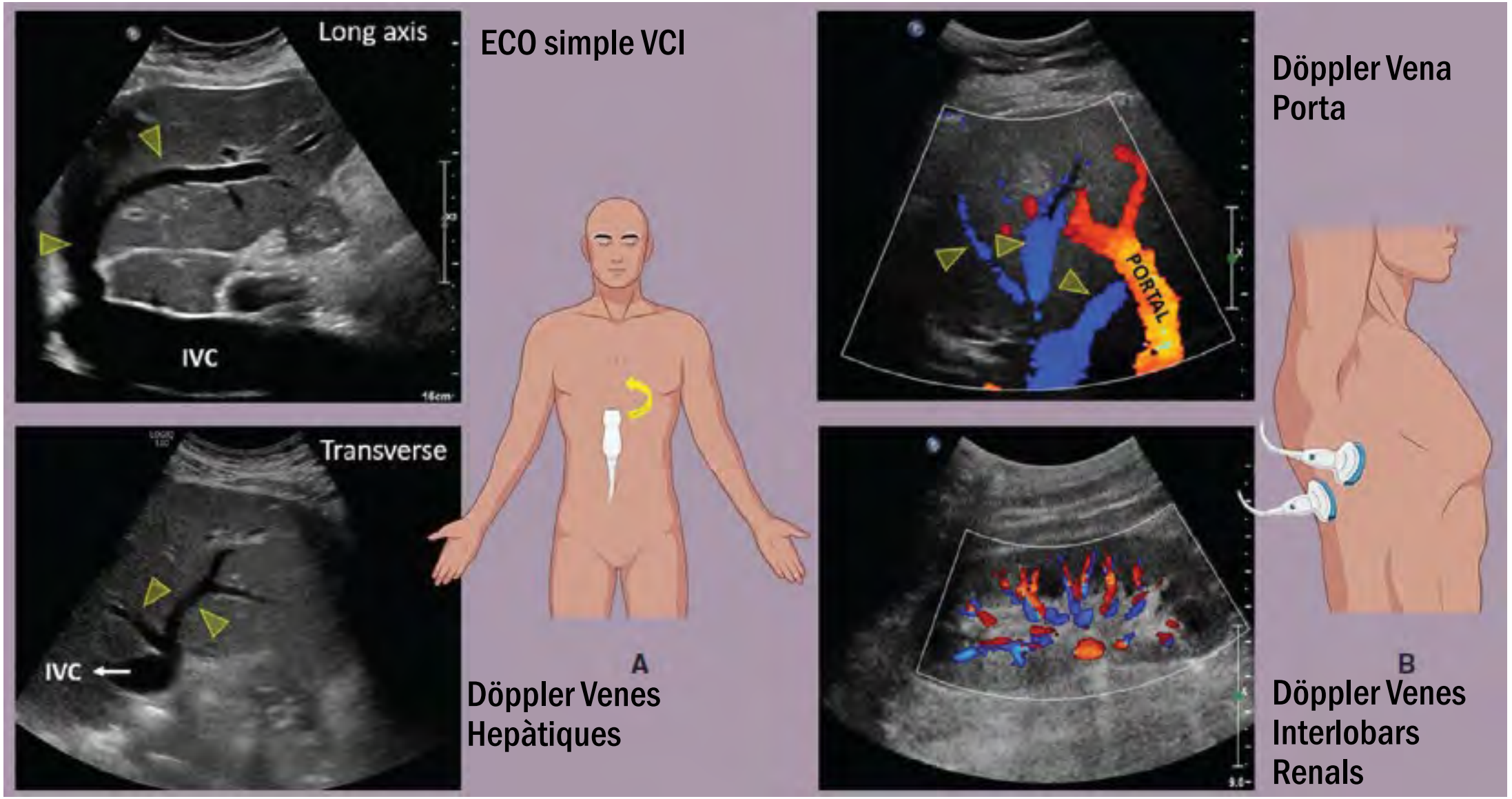


C

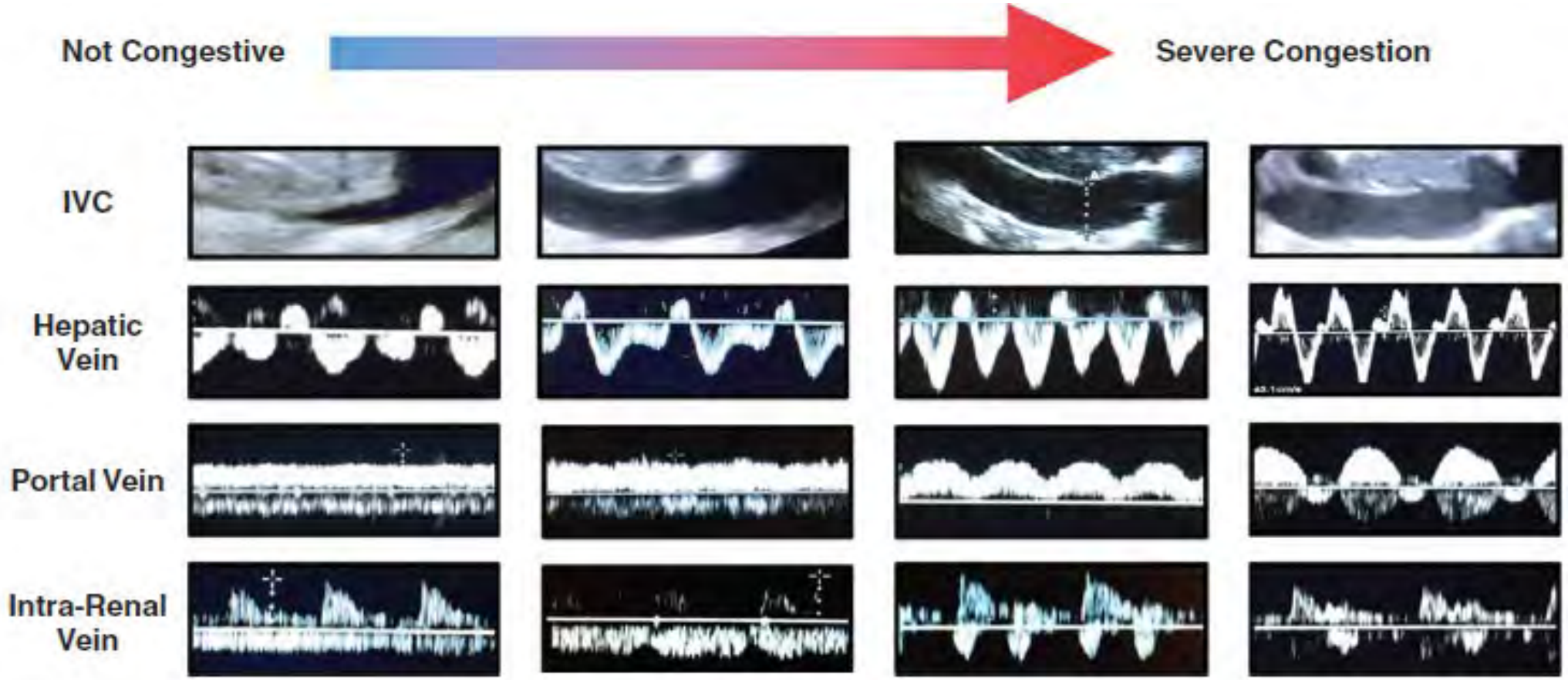


Argaiz Kidney360 2021
Girerd J Am Coll Cardiol 2018

VEXUS: tècnica



VEXUS: troballes congestió

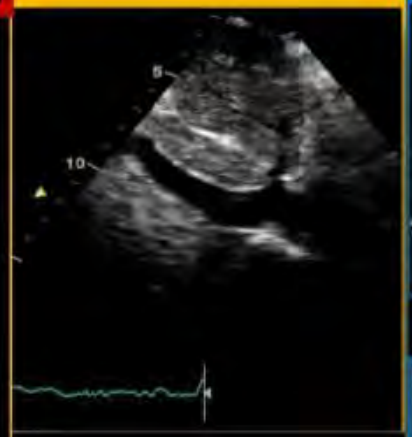
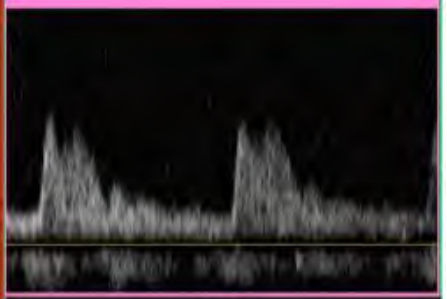
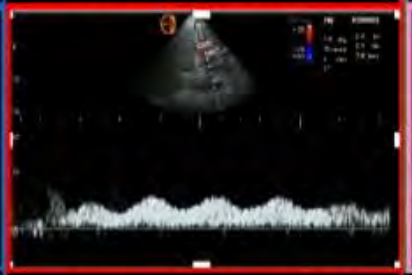
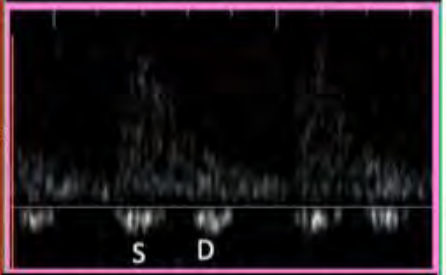
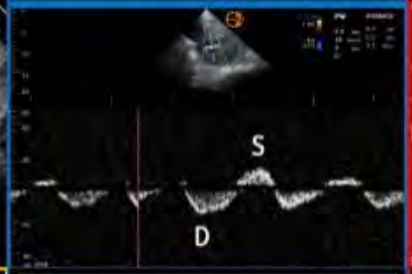
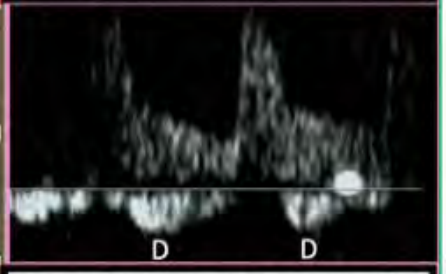


Venes hepàtiques (valor similar a VCI): canvis en el perfil ones S i D (influenciable per IT)

Vena porta (capacitància portal/esplàcnica): de flux continu a pulsàtil i a bifàsic

Venes intrarenals (congestió renal): de flux continu a bifàsic i a monofàsic

Categories VEXUS

VeXUS Score	Inferior vena cava	Hepatic vein	Portal vein	Renal vein
Grade 0 (No congestion) IVC < 2.1 cm				
	Collapsed IVC < 2.1 cm	Normal: S > D	Normal: PVPI <30%	Normal: continuous
Grade 1 (Mild congestion) IVC > 2.1 cm + any combination of normal or mildly abnormal pattern				
		Mildly abnormal: S < D	Mildly abnormal: PVPI 30-50 %	Mildly abnormal: discontinuous
Grade 2 (Moderate congestion) IVC > 2.1 cm + one severely abnormal pattern				
Grade 3 (Severe congestion) IVC > 2.1 cm + two or more severely abnormal patterns	Dilated IVC > 2.1 cm	Severely abnormal: S reversal	Severely abnormal: PVPI >50%	Severely abnormal: D wave only

Soliman-Abumarie Eur Heart J CI 2023

Scores de congestió

Table 1 | Commonly used congestion scores in trials on acute heart failure

Sign or symptom	Points	EVEREST[11] and EMPA-RESPONSE-AHF[51]	OPTIMIZE-HF[47]	Composite congestion score (EVEREST)[11]	ASCEND-HF[28]	Composite congestion score (PROTECT)[47]	Orthoedema score (CARRESS-HF and DOSE-HF)[48]
Peripheral oedema	0	Absent or trace	Absent	Absent	Absent	Absent	Trace
	1	Slight	1+	Slight	Up to shins	Slight	Moderate
	2	Moderate	2+	Moderate	Up to knees	Moderate	Severe
	3	Marked	3+	Marked	Up to sacrum	Marked	–
Orthopnoea	0	None	No	None	No	None	<2 pillows
	1	Seldom	–	2 pillows	–	2 pillows	–
	2	Frequent	Yes	3 pillows	Yes	3 pillows	≥2 pillows
	3	Continuous	–	>30°	–	>30°	–
Dyspnoea	0	None	No	Not included	Not included	Not included	Not included
	1	Seldom	–				
	2	Frequent	On exertion				
	3	Continuous	At rest				
Jugular vein distension (cmH_2O)	0	<6	<6	<6	Not included	<6	Not included
	1	6–9	6–9	6–9		6–10	
	2	10–15	10–15	10–15		>10	
	3	>15	>15	>15		–	
Rales	0	None	None	Not included	Not included	Not included	Not included
	1	Basal	<1/3				
	2	To <50%	>1/3				
	3	To >50%	–				
Fatigue	0	None	No	Not included	Not included	Not included	Not included
	1	Seldom	–				
	2	Frequent	Yes				
	3	Continuous	–				
Plasma NT-proBNP level	1	Not included	Not included	Not included	Tertile 1	Not included	Not included
	2				Tertile 2		
	3				Tertile 3		
Maximum score	–	18	15	9	8	8	4

Desenvolupats per a **assajos clínics** de decongestió majoritàriament

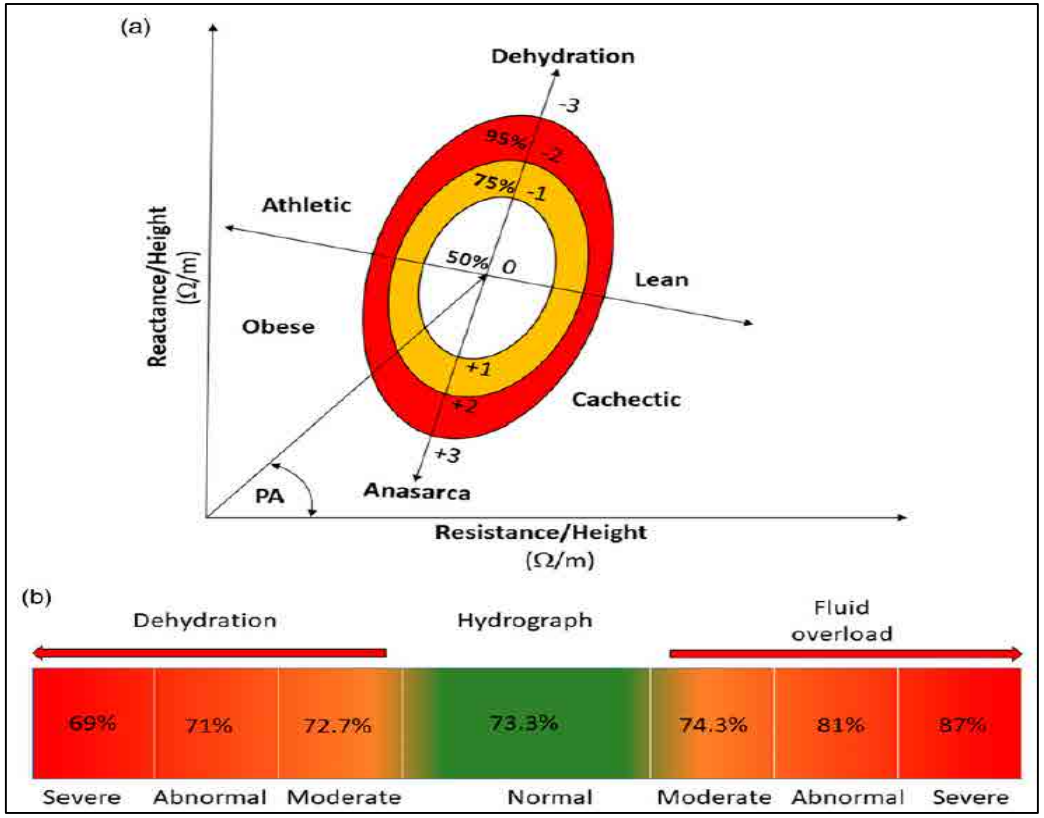
Basats en dades sobre tot **clíniques.** Cap incorpora ECO, pocs PN

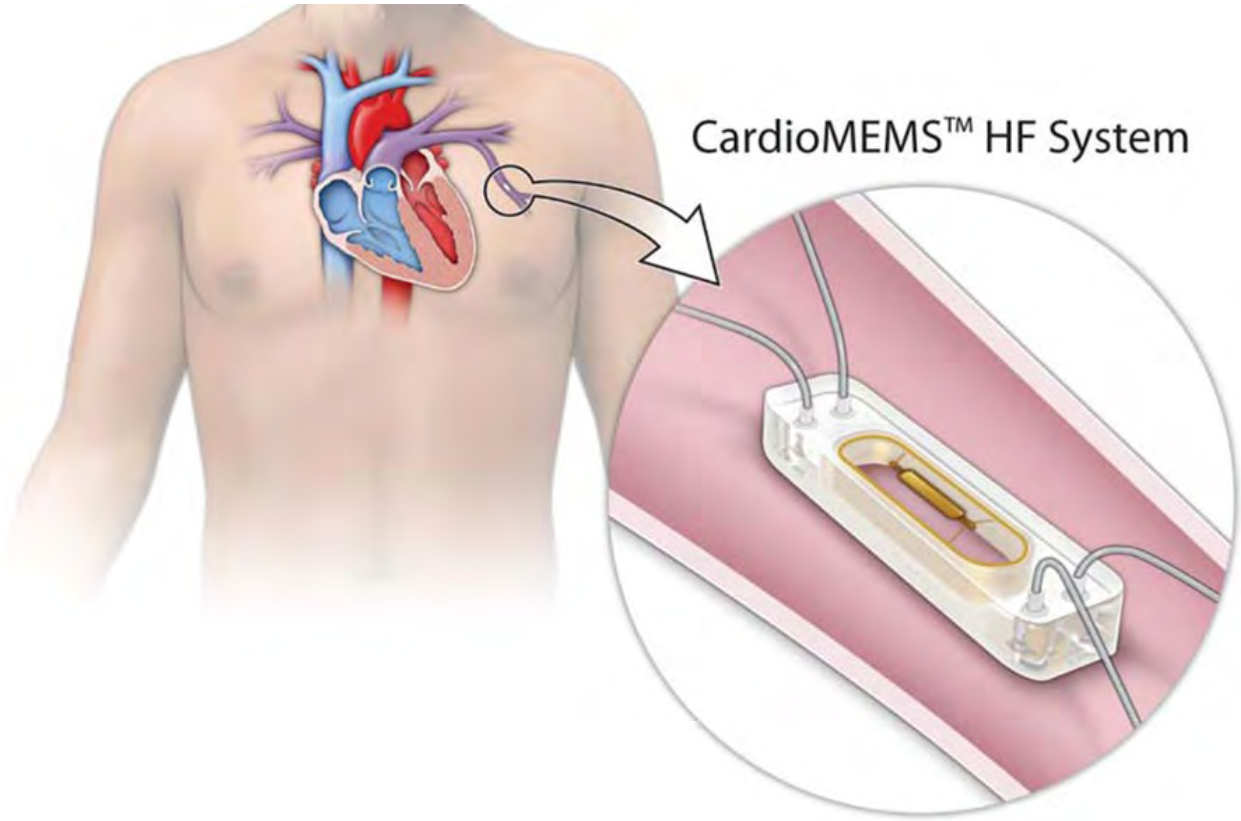
No validats per guiar tractaments

Arrigo Nat Rev Dis Primers 2020

Altres mesures de congestió

BIOIMPEDANCIA

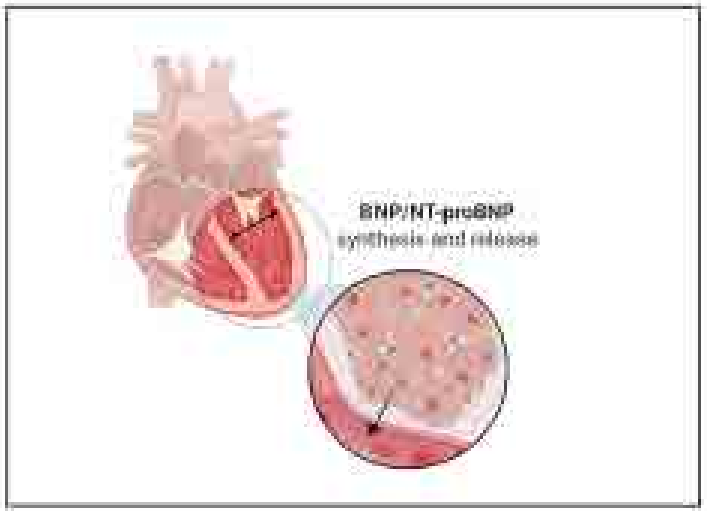




MONITORITZACIÓ INVASIVA O SENSE FILS DE LA PAPs (CardioMEMS)

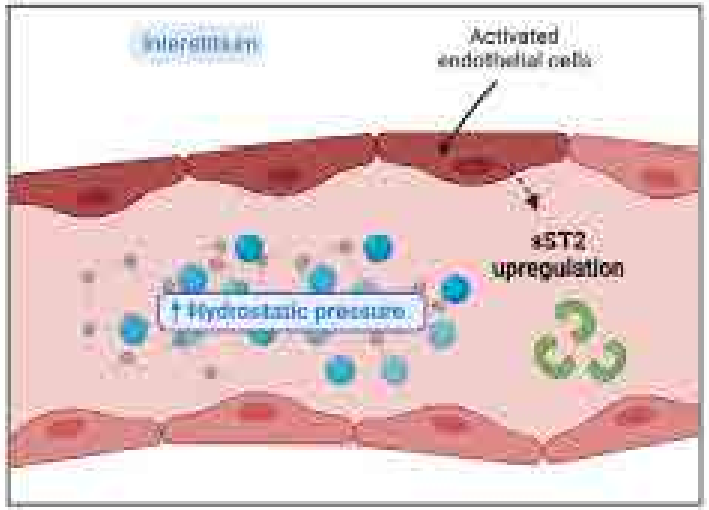
Resum valoració multiparamètrica

Increased cardiac filling pressures

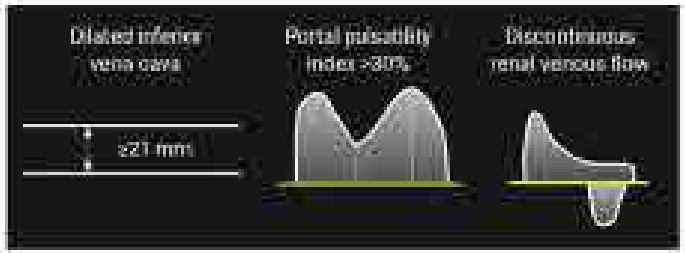


↑ Capillary wedge pressure/wall tension

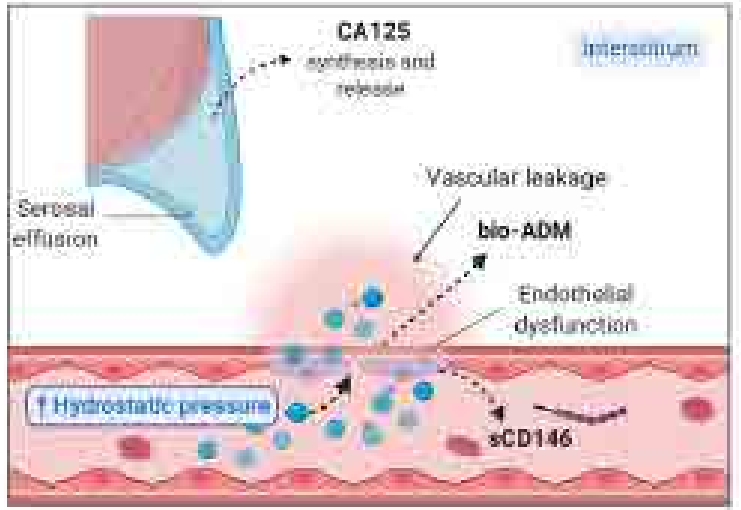
Intravascular congestion



↓ Venous capacitance ↑ Central venous pressure



Tissue congestion



↑ Central venous pressure ↓ Lymphatic reserve

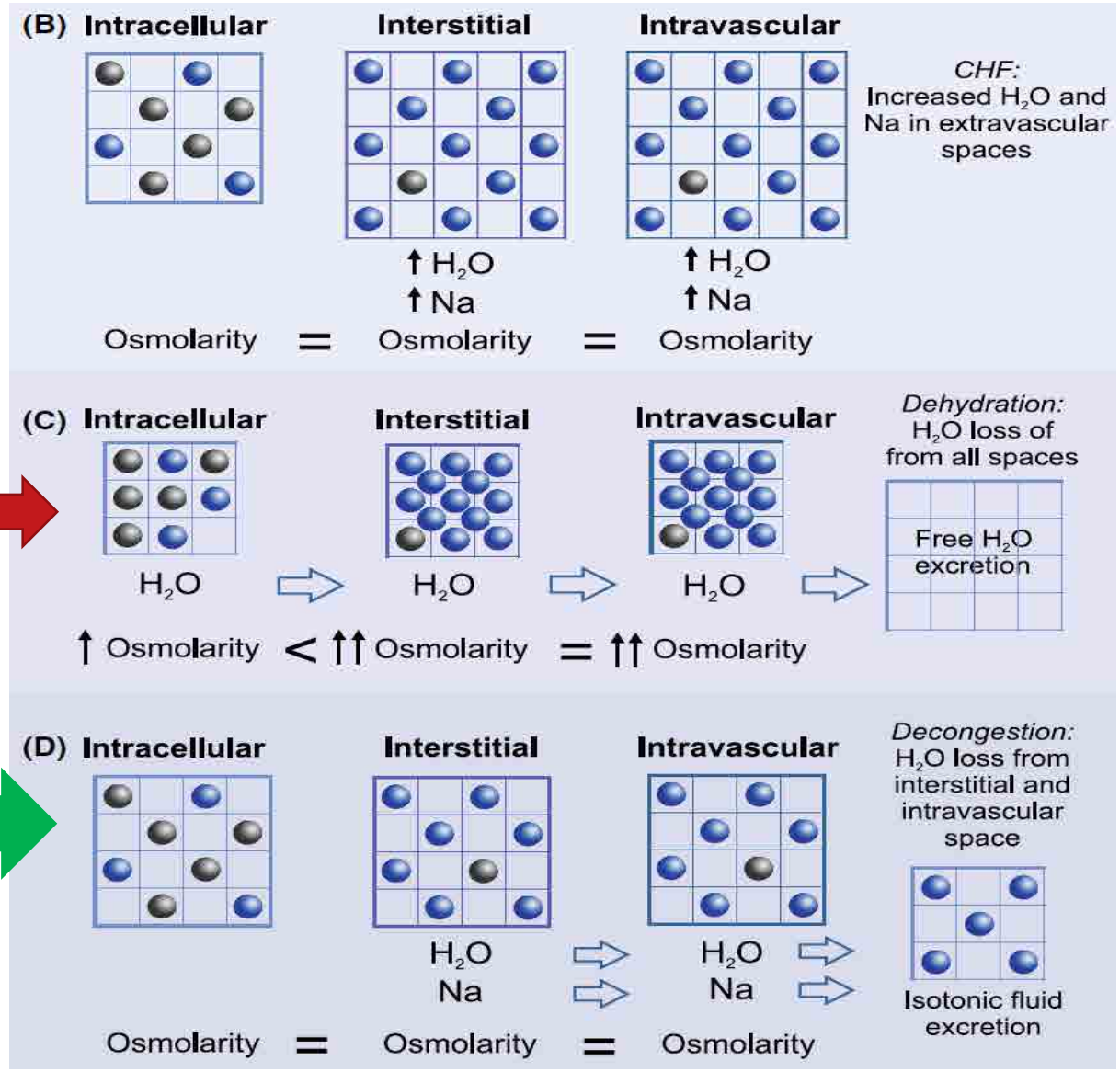
De la Espriella Rev Esp Cardiol 2023

Decongestionem pel ronyó: furosemida

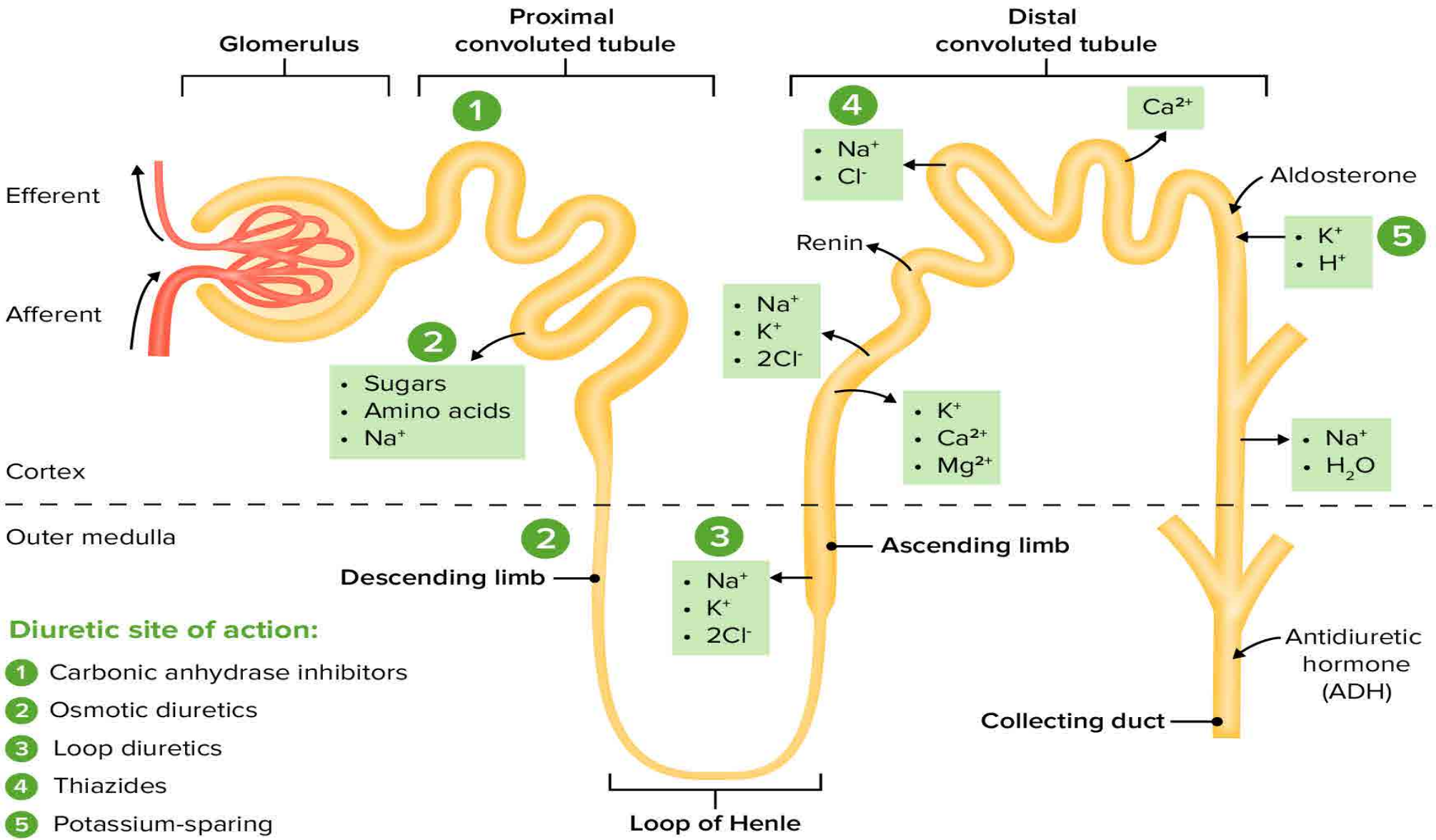
Descongestió vs deshidratació

Decongestió:

- Eliminar només aigua **deshidrata** (elimina aigua del **LIC**!)
- Cal eliminar l'excés de **Na^+ i aigua** (del **LEC** = LEV + LIV)



Es descongestiona usant la nefrona

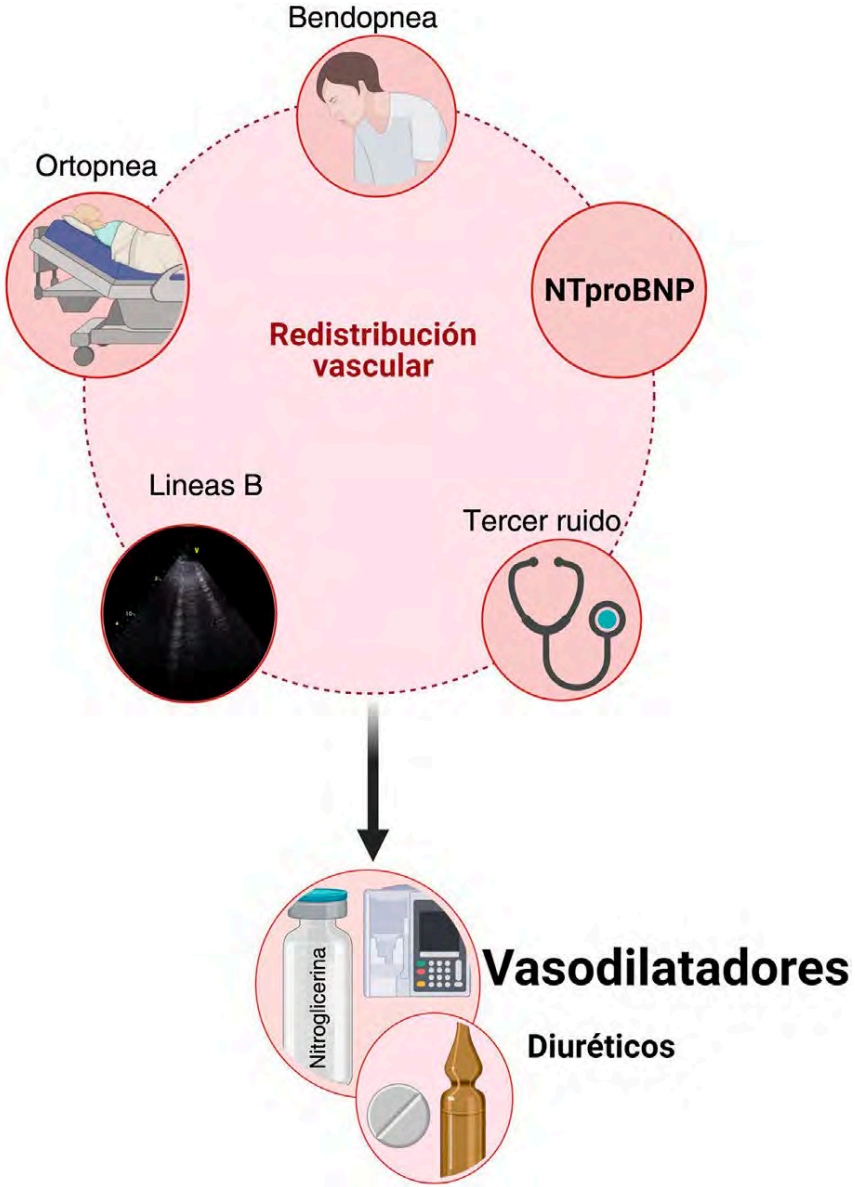


Només una excepció

En situacions on mana la redistribució (EAP hipertensió) la descongestió s'assoleix sobre tot vasodilatant!

NTG vs nitroprussiat

...però també diürètic si cal



De la Espriella Nefrología 2022

Les recomanacions en ICC són...poc novedoses

Other pharmacological treatments indicated in selected patients with NYHA class II–IV heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Loop diuretics		
Diuretics are recommended in patients with HFrEF with signs and/or symptoms of congestion to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity, and reduce HF hospitalizations [137]	I	C

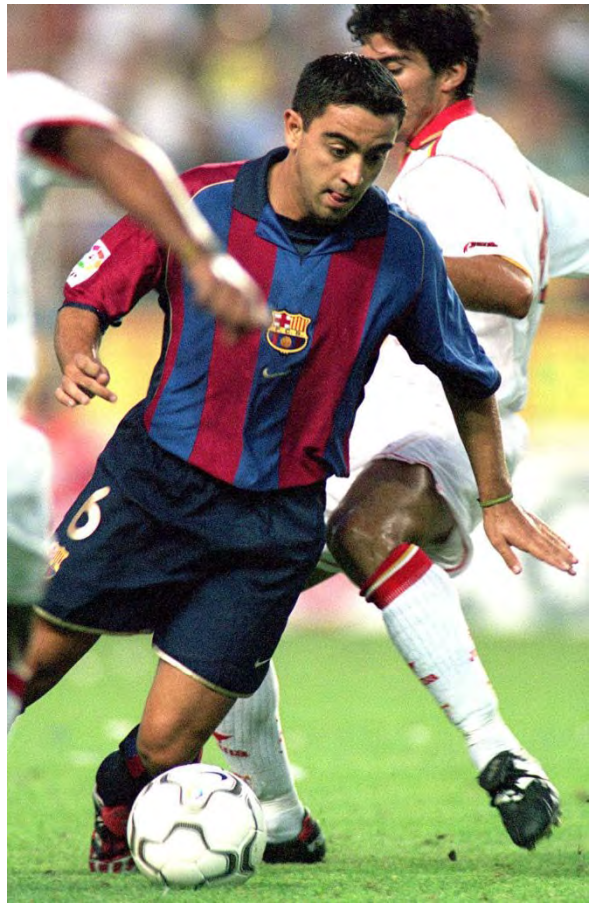
Pharmacological treatments to be considered in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with mildly reduced ejection fraction

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs [137]	I	C

Recommendations for the treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction

Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs [137]	I	C

137. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149–158.



18 estudis, menys de 1000 pacients!

Alguns amb una *n* molt petita, majoria IC amb FE normal/baixa i pacient jove < 60a

Dades de mortalitat vs placebo només en 3, capacitat exercici en 6

I en ICA?

Diuretics		
Intravenous loop diuretics are recommended for all patients with AHF admitted with signs/symptoms of fluid overload to improve symptoms.[145]	I	C

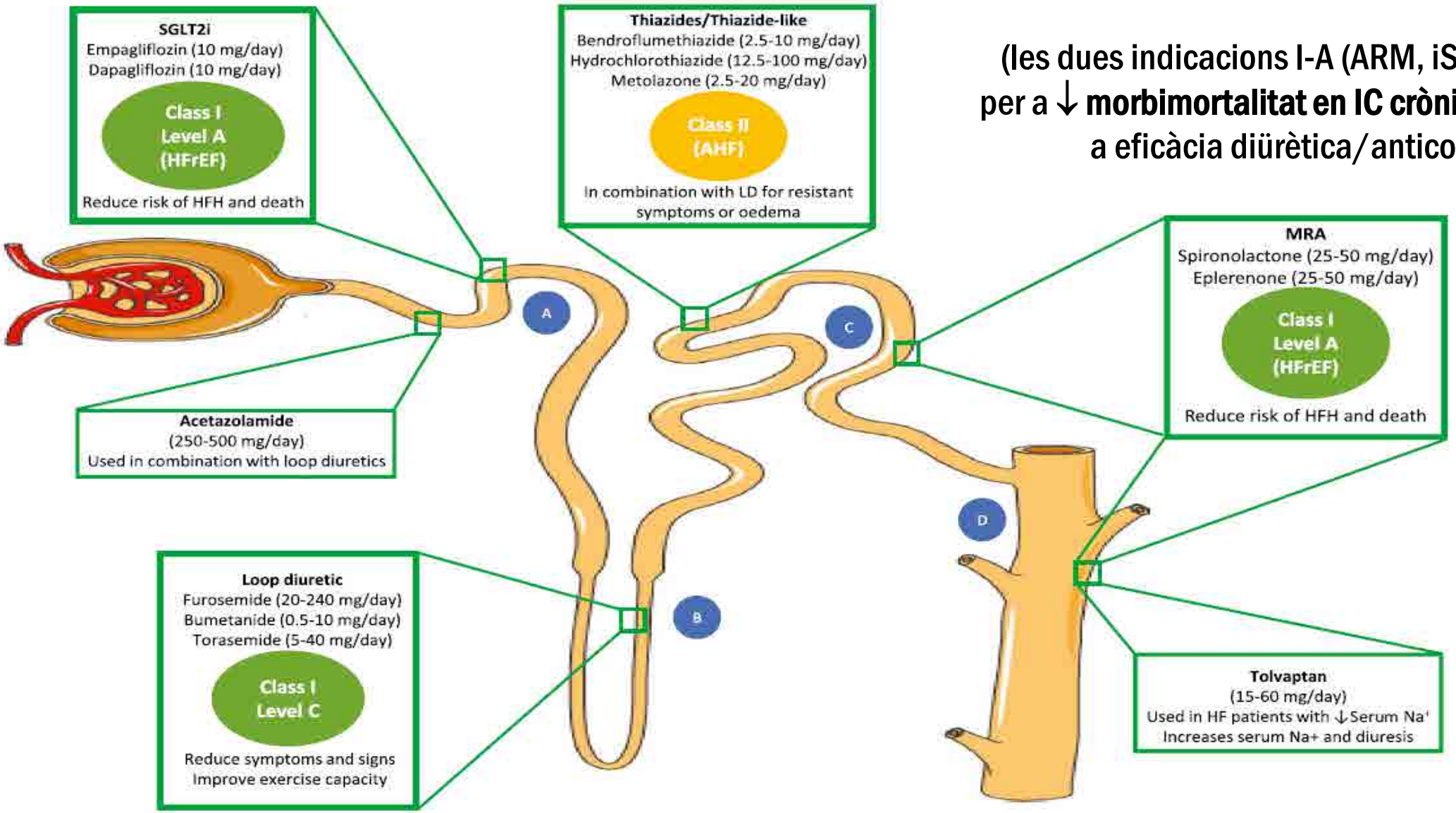
The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

Wilfried Mullens[1,2]*, Kevin Damman[3], Veli-Pekka Harjola[4], Alexandre Mebazaa[5], Hans-Peter Brunner-La Rocca[6], Pieter Martens[1,2], Jeffrey M. Testani[7], W.H. Wilson Tang[8], Francesco Orso[9], Patrick Rossignol[10], Marco Metra[11], Gerasimos Filippatos[12,13], Petar M. Seferovic[14], Frank Ruschitzka[15], and Andrew J. Coats[16]

European Journal of Heart Failure (2019)
doi:10.1002/ejhf.1369

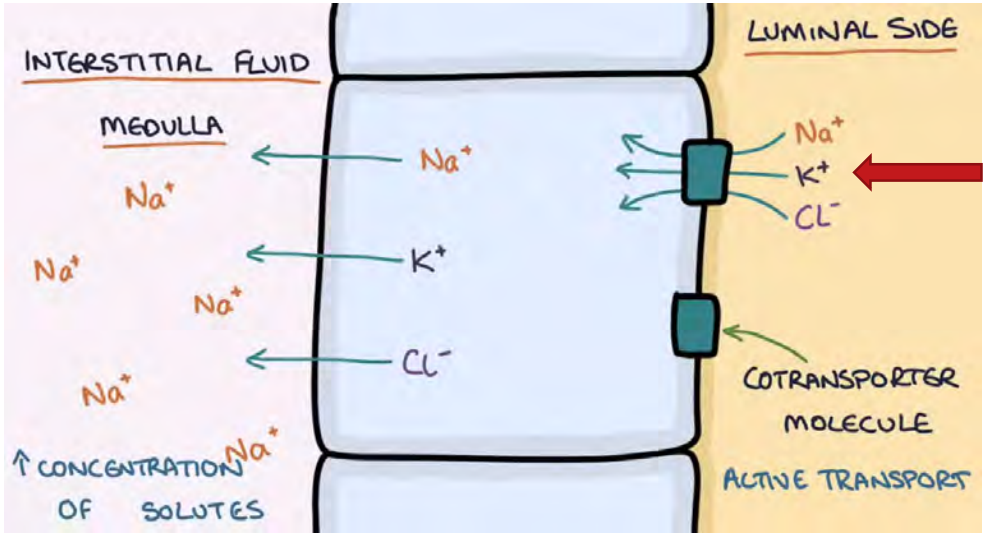
Com actuem a la nefrona: diürètics (o similars)

(les dues indicacions I-A (ARM, iSGLT2) son per a ↓ **morbimortalitat en IC crònica**, no per a eficàcia diürètica/anticongestiva!)



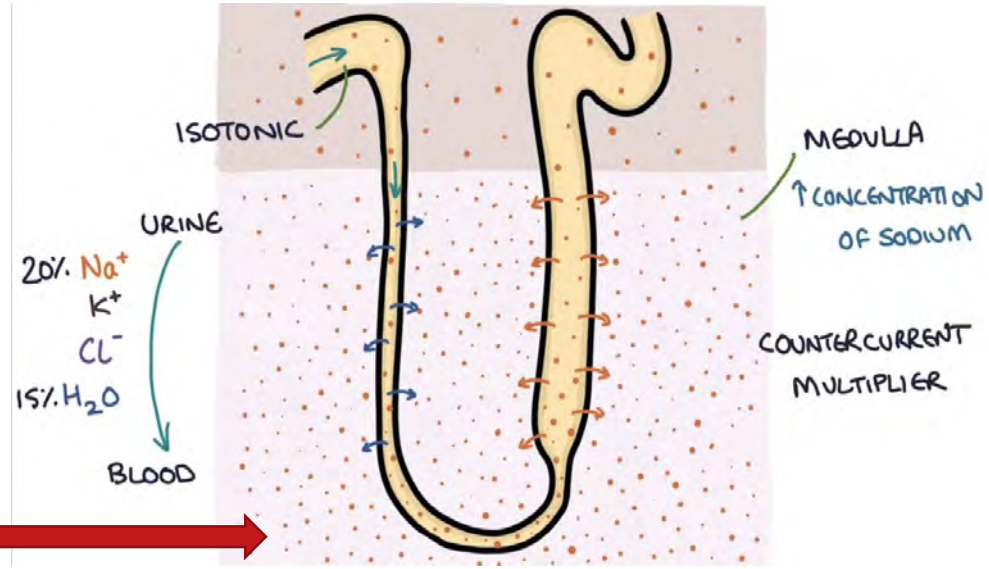
Khan Curr Cardiol Reports 2023

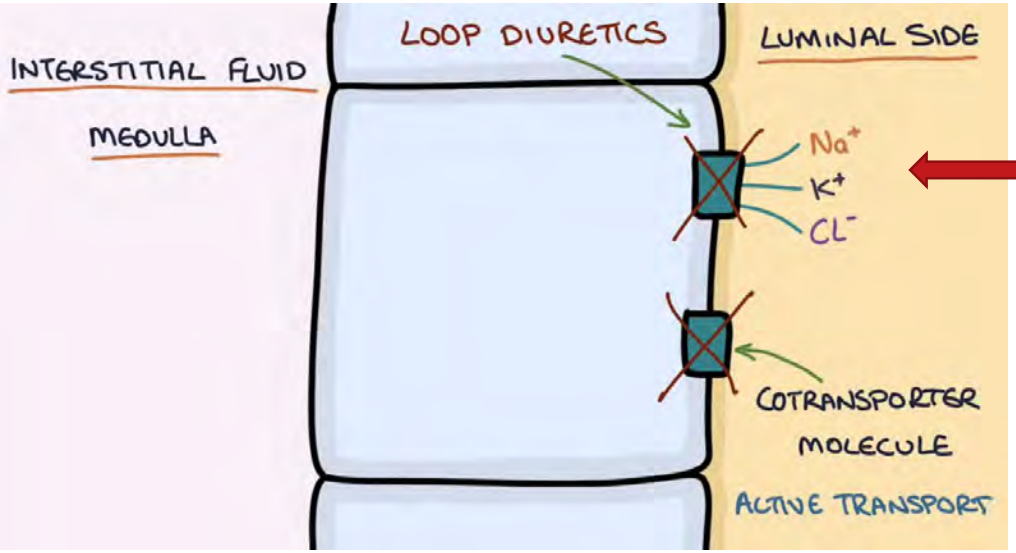
En primera línia: furosemida (F)



A la branca **descendent** de la Nansa de Henle (impermeable) el **canal NKCC** reabsorbeix Na^+, K^+ i Cl^-. Això ↑ l'osmolaritat **intersticial** i ↓ la del filtrat

A la branca **ascendent** (permeable) l'aigua del filtrat (ara hipoosmolar) es **reabsorbeix** cap a l'interstici per **gradient osmòtic**

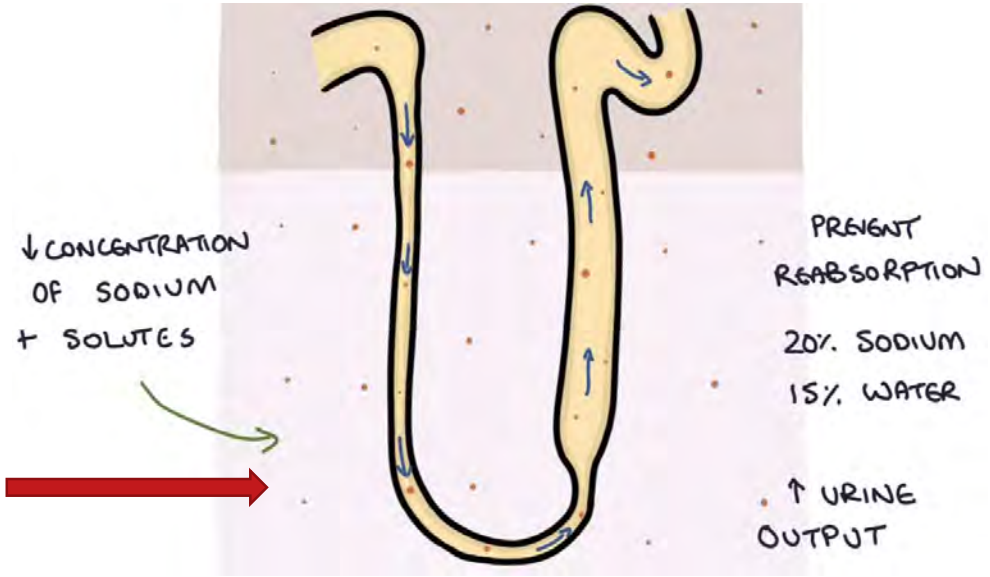




Els diürètics de nansa se secreten al **túbul proximal** i **bloquegen** el canal NKCC de la Nansa de Henle. Això **conserva** (↑) el Na^+ del filtrat dins el túbul

L'interstici no ↑ osmolaritat

L'aigua **no es reabsorbeix** per gradient osmòtic i s'elimina



Furosemida en IC crònica

Probablement sigui un dels fàrmacs més prescrits per tots nosaltres

Cap estudi aleatoritzat; consens d'experts Guies: **dosi mínima necessària**

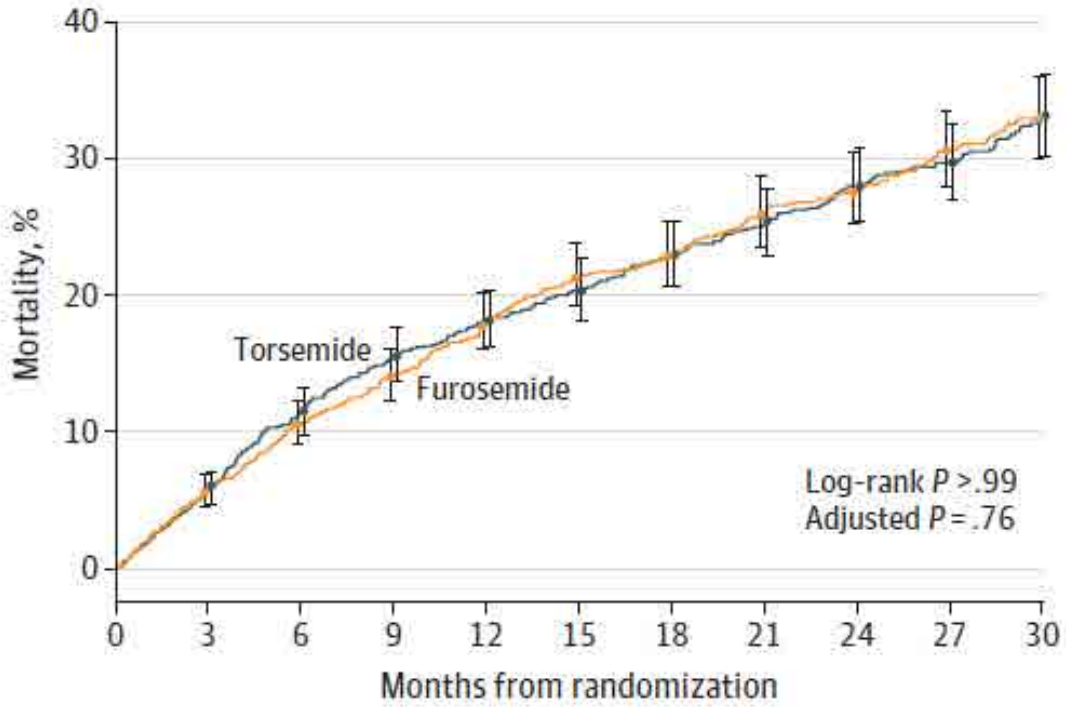
S'ha investigat **retirada** en pacients jove euvolèmic + ICFER estable amb teràpia optimitzada: **possible**, però difícil preveure fins quan...i qui la necessitarà de nou

Torasemida millor que furosemida?

Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure
The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial

Robert J. Mentz, MD; Kevin J. Anstrom, PhD; Eric L. Eisenstein, DBA; Shelly Sapp, MS; Stephen J. Greene, MD; Shelby Morgan, BSN; Jeffrey M. Testani, MD, MTR; Amanda H. Harrington, BSW; Vandana Sachdev, MD; Fassil Ketema, MSc; Dong-Yun Kim, PhD; Patrice Desvigne-Nickens, MD; Bertram Pitt, MD; Eric J. Velazquez, MD; for the TRANSFORM-HF Investigators

Figure 2. Primary Outcome of All-Cause Mortality



Mecanisme antifibròtic, millor biodisponibilitat, diferent metabolisme...

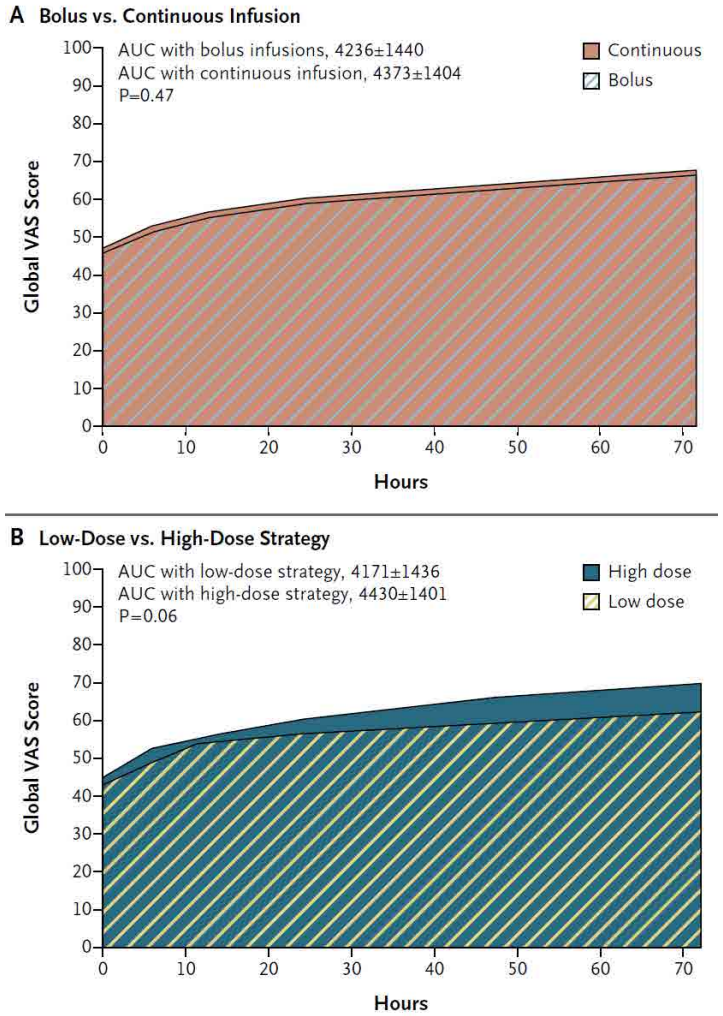
Torasemida vs furosemida oral post-ingrés per ICA

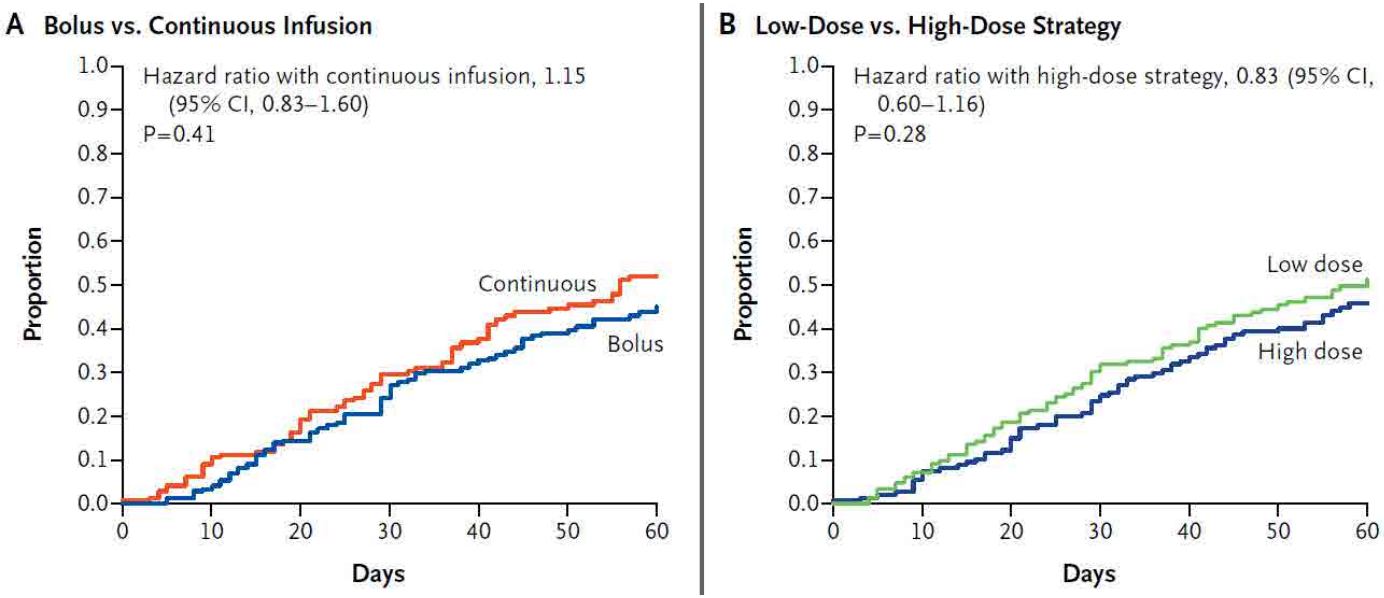
Pacient relativament jove; majoria ICFER; FG promig 59 ml/min

TRANSFORM-HF **no detecta diferències en mortalitat-QC** a l'any de l'ingrés. Cap altre benefici clínic significatiu

Limitat per pèrdues de seguiment i canvis de diürètic en el seguiment

El primer estudi seriós amb F e.v. (2011): DOSE



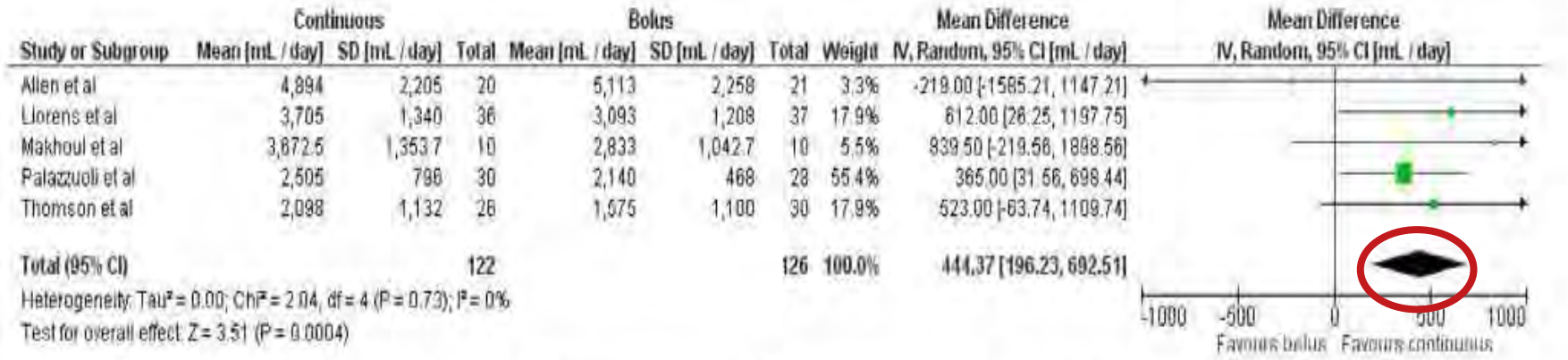


308 pacients joves amb ICFER, creatinina < 3 mg/dL, dosi F 80 – 240 mg/dia

Among patients with acute decompensated heart failure, there were no significant differences in patients' global assessment of symptoms or in the change in renal function when diuretic therapy was administered by bolus as compared with continuous infusion or at a high dose as compared with a low dose. (Funded by the

Felker N Engl J Med 2011

Metaanàlisi 2020: infusió contínua?



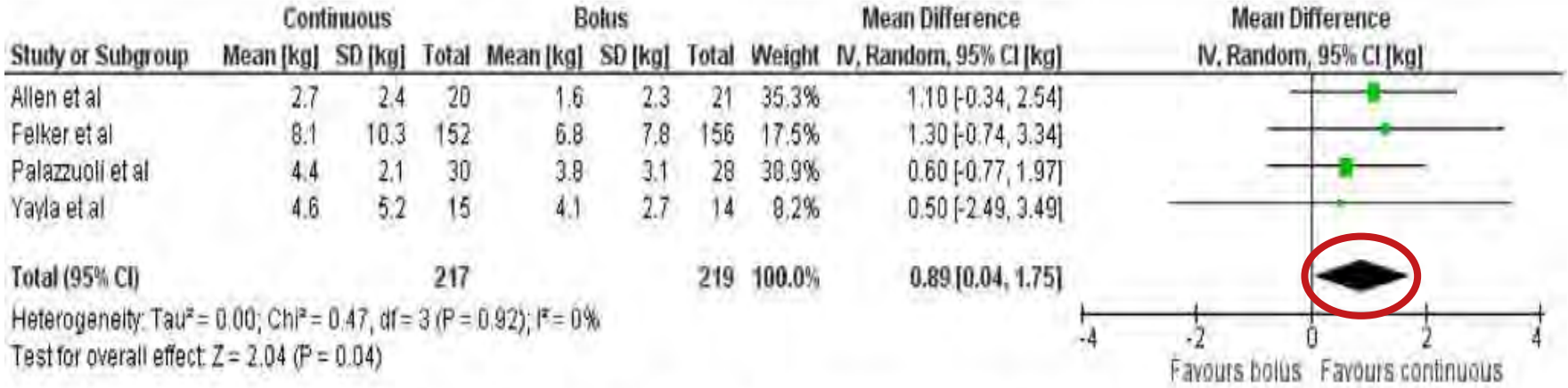
Study or Subgroup	Continuous Mean [mL / day]	SD [mL / day]	Total	Bolus Mean [mL / day]	SD [mL / day]	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI [mL / day]
Allen et al	4,894	2,205	20	5,113	2,258	21	3.3%	-219.00 [-1585.21, 1147.21]
Llorens et al	3,705	1,340	36	3,093	1,208	37	17.9%	612.00 [26.25, 1197.75]
Makhoul et al	3,672.5	1,353.7	10	2,833	1,042.7	10	5.5%	839.50 [-219.56, 1898.56]
Palazzuoli et al	2,505	796	30	2,140	468	28	55.4%	365.00 [31.56, 698.44]
Thomson et al	2,098	1,132	26	1,575	1,100	30	17.9%	523.00 [-63.74, 1109.74]
Total (95% CI)			122			126	100.0%	444.37 [196.23, 692.51]

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.04, df = 4 (P = 0.73); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.51 (P = 0.0004)

Mean Difference IV, Random, 95% CI [mL / day]

-1000 -500 0 500 1000
Favours bolus Favours continuous

Fig. 3. Forest plot of daily urine output. IV, inverse variance; SD, standard deviation.



Study or Subgroup	Continuous Mean [kg]	SD [kg]	Total	Bolus Mean [kg]	SD [kg]	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI [kg]
Allen et al	2.7	2.4	20	1.6	2.3	21	35.3%	1.10 [-0.34, 2.54]
Felker et al	8.1	10.3	152	6.8	7.8	156	17.5%	1.30 [-0.74, 3.34]
Palazzuoli et al	4.4	2.1	30	3.8	3.1	28	38.9%	0.60 [-0.77, 1.97]
Yayla et al	4.6	5.2	15	4.1	2.7	14	8.2%	0.50 [-2.49, 3.49]
Total (95% CI)			217			219	100.0%	0.89 [0.04, 1.75]

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.47, df = 3 (P = 0.92); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.04 (P = 0.04)

Mean Difference IV, Random, 95% CI [kg]

-4 -2 0 2 4
Favours bolus Favours continuous

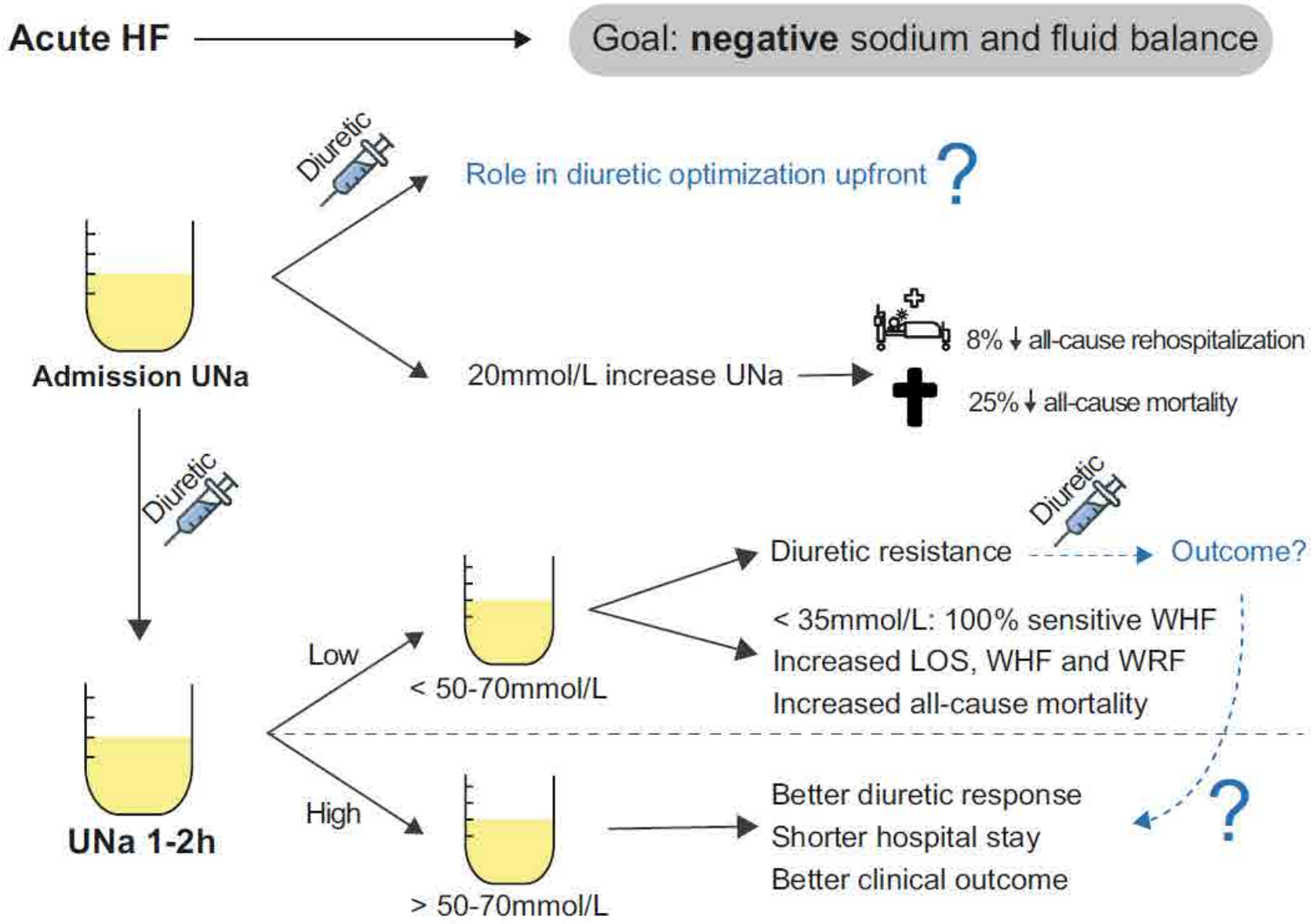
Fig. 4. Forest plot of weight loss. IV, inverse variance; SD, standard deviation.

Es possible que la infusió **contínua** millori la **mètrica diürètica i la pèrdua de pes**

Segueix sense demostrar que alguna de les dues estratègies sigui millor en termes de **morbimortalitat**

Shi Kai Chan J Card Fail 2020

La capacitat per eliminar Na^+, clau de la descongestió



En ICA la bona resposta (= ↑ Na^+ en orina) inicial a una dosi e.v. de F (***diuretic challenge***) prediu menor risc **d'hospitalització i mortalitat**

Un Na^+ en orina **elevat** a les **1-2h** d'inici del tractament amb F s'associa a **bona evolució**

Contràriament, si el Na^+ en orina és **baix** (especialment si **< 35 mmol/L**) els riscos en **morbimortalitat** s'eleven

Recomanacions en ICA

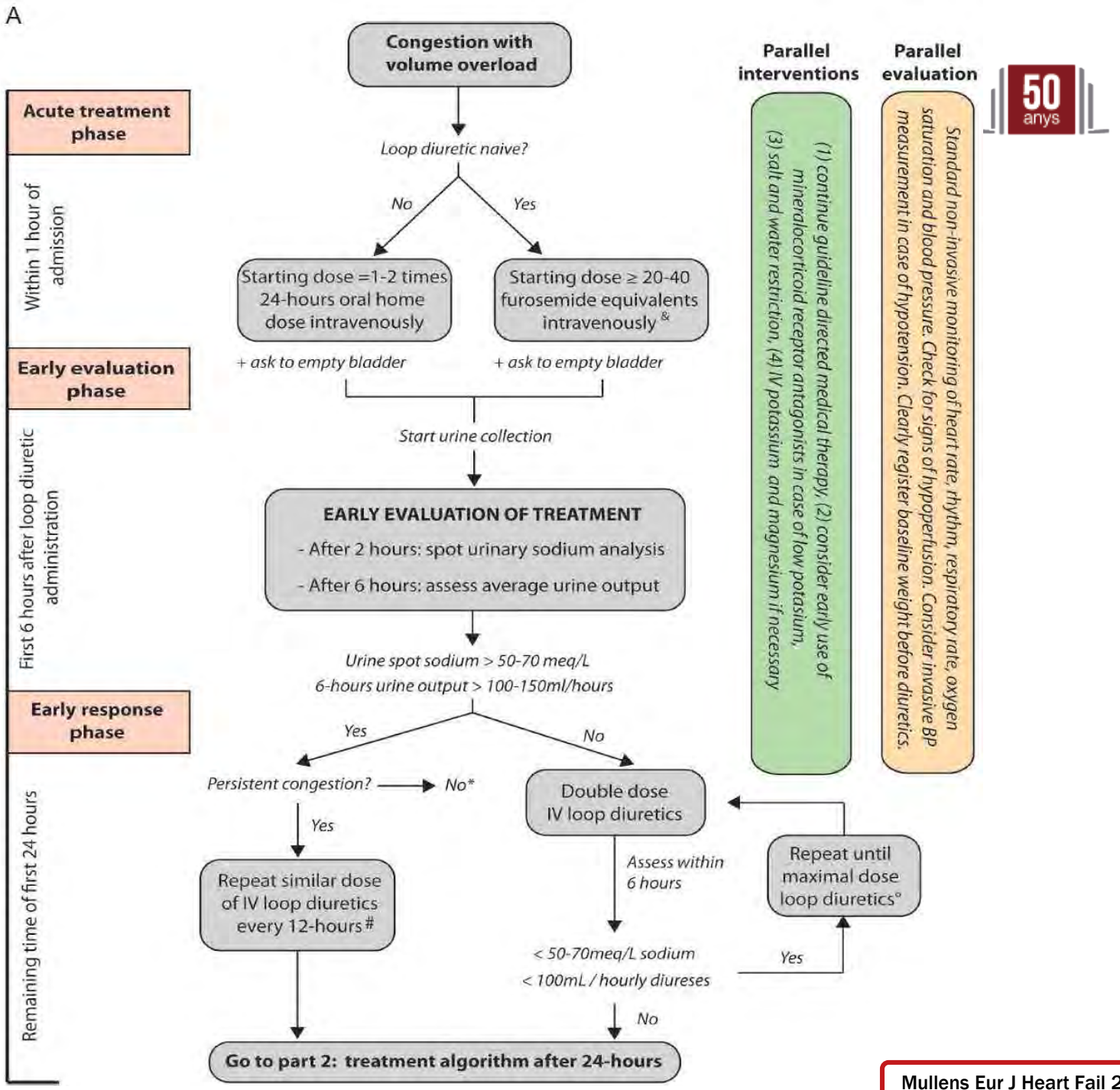
Incorporades a les guies de la ESC 2021

1. Dosi inicial en funció **d'ús previ de F** (aconsellat bolus)

2. Avaluació en funció de la **resposta natriürètica i la diüresi**

3. Increments de dosi fins el **màxim tolerable** (la furosemida té un sostre!)...

4. ...i si no és suficient plantejar teràpia **combinada**



Mullens Eur J Heart Fail 2019

El futur serà “control natriüresi”?

ENACT

Rationale and Design of the Efficacy of a Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure Study

Jeroen Dauw[1,2], Malgorzata Lelonek[3], Isabel Zegri-Reiriz[4], Cynthia P. Paredes-Paucar[5], Cornelia Zara[6], Varghese George[7], Marta Cobo-Marcos[8], Dorit Knappe[9,10], Dmitry Shchekochikhin[11], Annop Lekhakul[12], Milka Klincheva[13], Simone Frea[14], Òscar Miró[15], Diane Barker[16], Attila Borbély[17], Samer Nasr[18], Nawal Doghmi[19], Rafael de la Espriella[20], Jagdeep S. Singh[21], Virginia Bovolo[22], Inês Fialho[23], Noel T. Ross[24], Mieke van den Heuvel[25], Riad Benkouar[26], Hajo Findeisen[27], Imad A. Alhaddad[28], Kais Al Balbissi[29], Gonzalo Barge-Caballero[30], Aimee M. Ghazi[31,32], Liesbeth Bruckers[34], Pieter Martens[1] and Wilfried Mullens[1,34*]

SOFA

Protocolized Diuretic Therapy Compared to Standard Care in Emergency Department Patients With Acute Heart Failure

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04481919

Recruitment Status : Recruiting
First Posted : July 22, 2020
Last Update Posted : May 25, 2022
See Contacts and Locations

PUSH-AHF

Natriuresis-guided therapy in acute heart failure: rationale and design of the Pragmatic Urinary Sodium-based treatment algoritHm in Acute Heart Failure (PUSH-AHF) trial

Jozine M. ter Maaten*, Iris E. Beldhuis, Peter van der Meer, Jan A. Krikken, Jenifer E. Coster, Wybe Nieuwland, Dirk J. van Veldhuisen, Adriaan A. Voors, and Kevin Damman

DECONGEST

Diuretic Treatment in Acute Heart Failure With Volume Overload Guided by Serial Spot Urine Sodium Assessment (DECONGEST)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05411991

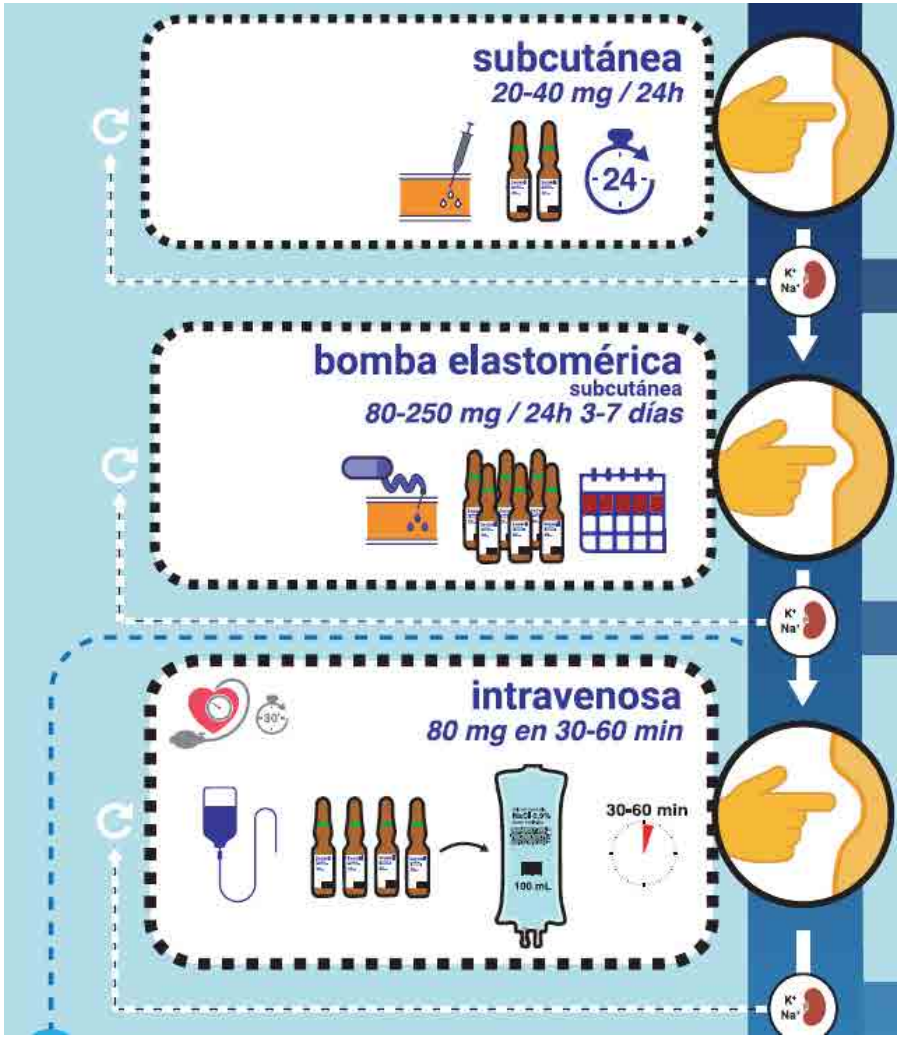
Recruitment Status : Recruiting
First Posted : June 9, 2022
Last Update Posted : June 15, 2022
See Contacts and Locations

Dauw J, Mullens W, et al. ESC Heart Fail. 2021;8:4685-4692
Ter Maaten J et al. Eur J Heart Fail. 2022; 24:385-392.
NCT04481919 + NCT05411991

Quatre assajos estan avaluant (en ICA) protocols diürètics **guiats per l’excreció de Na^+** +/- diüresi

Objectiu principal relacionat amb **eficàcia** de la natriüresi. Objectius secundaris relacionats amb **morbimortalitat i descongestió** (diferents *scores*)

Tractament ambulatori amb F e.v. i s.c.



Outpatient treatment of worsening heart failure with intravenous and subcutaneous diuretics: a systematic review of the literature

Eric Wierda[1]*, Cathelijne Dickhoff[1], Martin Louis Handoko[2], Liane Oosterom[3], Wouter Emmanuel Kok[4], Y. de Rover[5], B.A.J.M. de Mol[6], Loek van Heerebeek[7] and Jutta Maria Schroeder-Tanka[7]

Revisió maneig ICA ambulatori (HDD/domicili) amb F s.c. o e.v.

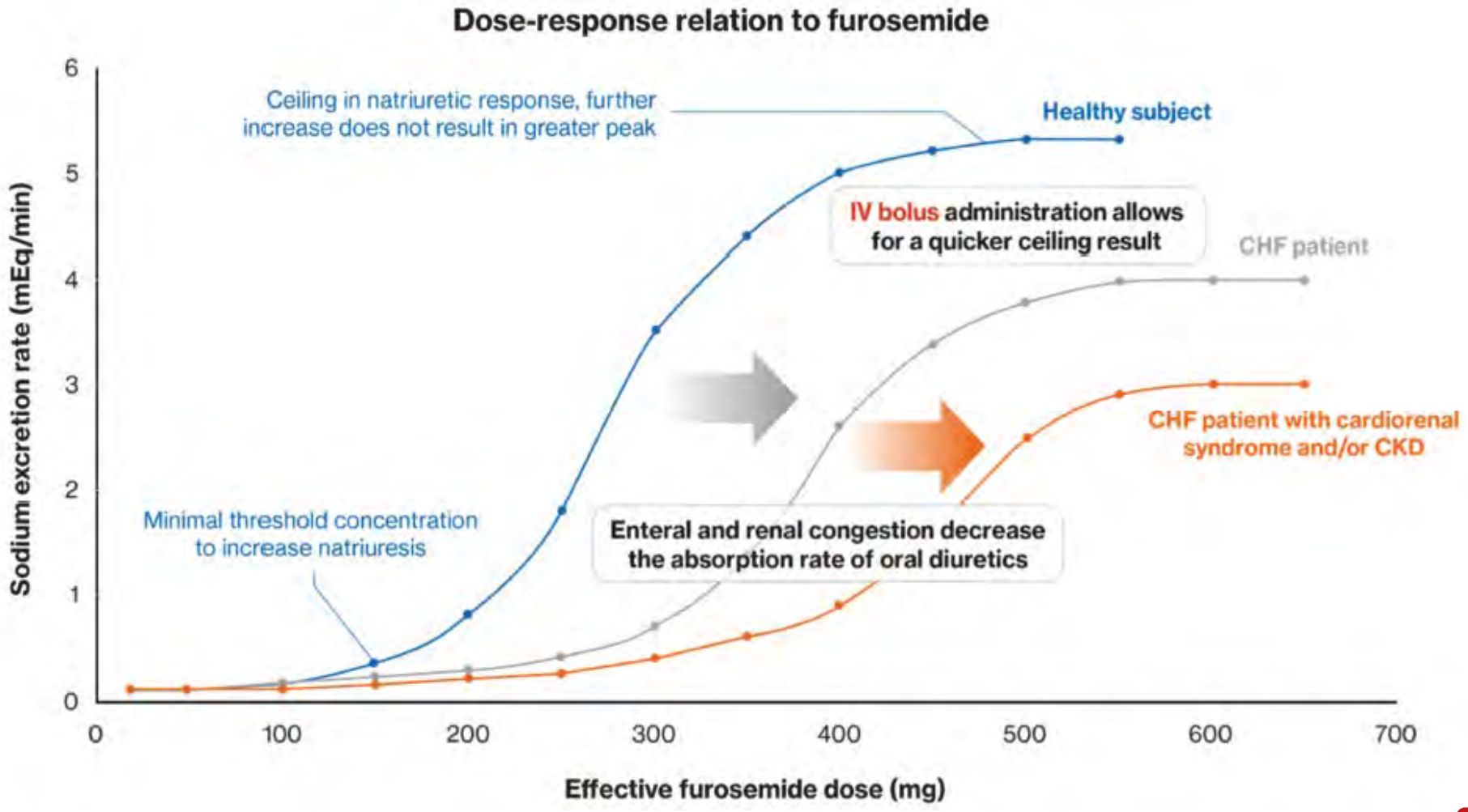
Protocols **heterogenis** (mesura de la congestió, definició refractaritat, fenotipus IC, grau disfunció renal, dosi prèvia F...)

Millora **simptomàtica**, amb una taxa baixa d'esdeveniments adversos...a curt/mig termini

Sense impacte en **morbimortalitat**

F no dura per sempre: refractareitat

Amb el temps la **relació dosi F/excreció Na^+** s'atenua i es "desplaça a la dreta" (= efecte més atenuat que en persones sanes + necessitat de major dosi per assolir aquest efecte)

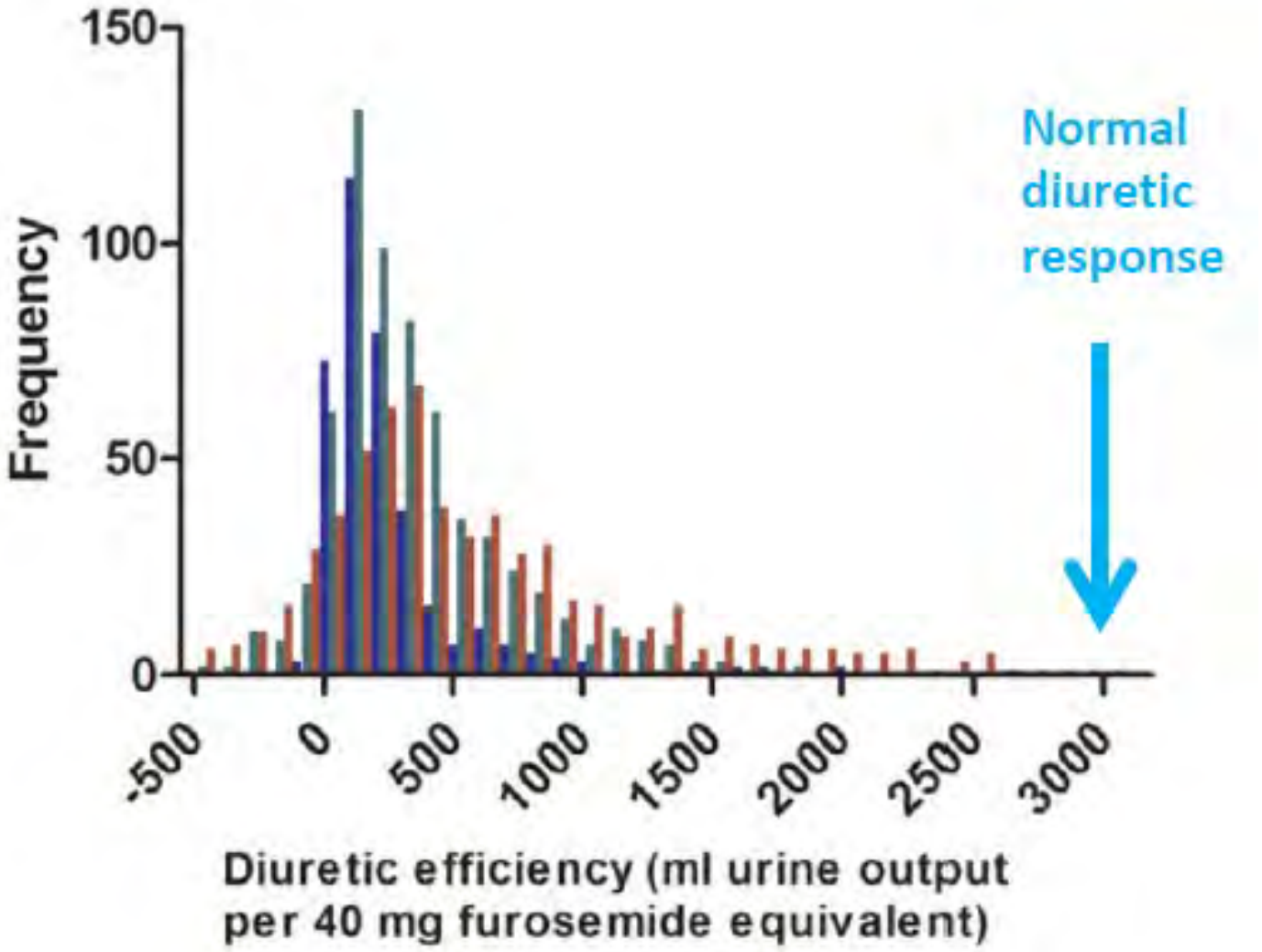


Girerd Eur J Heart Fail 2022

La resistèncis diürètica és universal en IC

En individus sans **40 mg** de furosemida generen un volum d'orina de 24h entre **3 i 4 litres**

Entre els pacients amb IC la resposta sol ser **molt inferior** (per aquest motiu cada cop usem dosis més elevades



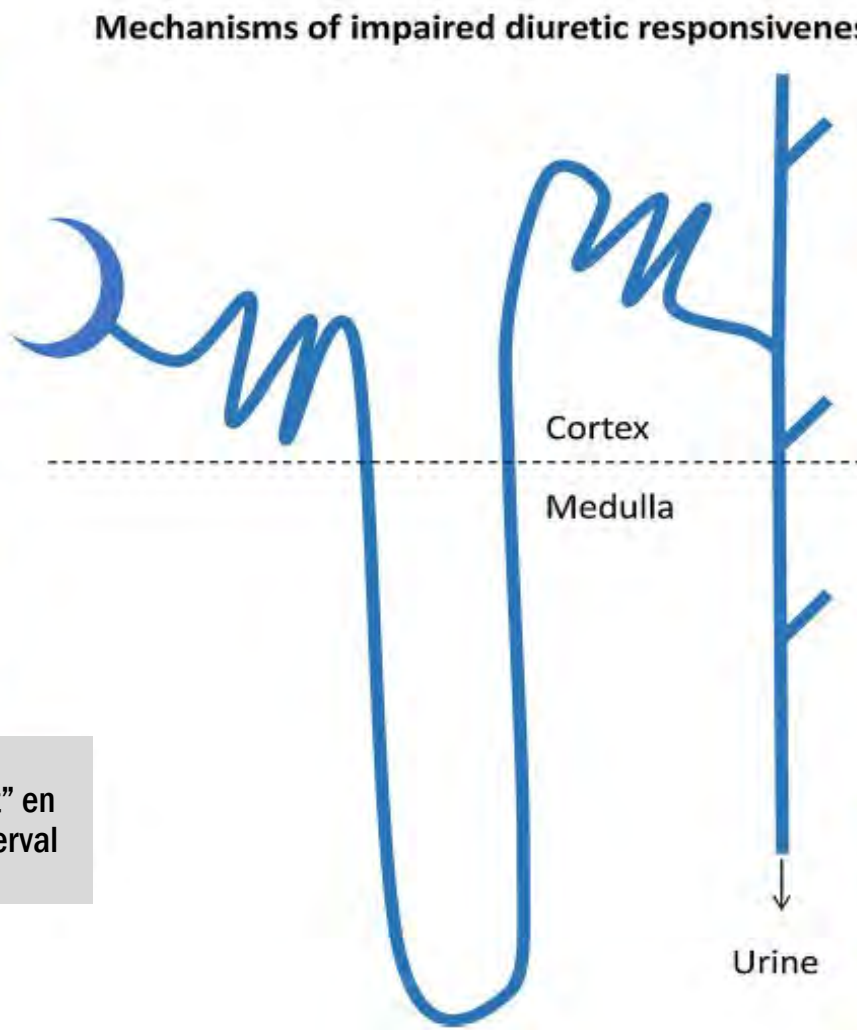
Testani Circ Heart Fail 2014

Resistència: F no és capaç d'eliminar eficientment Na^+

Glomèrul: hipoperfusió renal (hipovolèmia, anèmia, congestió renal), WRF/IRC, AINE

Túbul proximal: reabsorció per activació eix RAA, NTA (menor nombre de nefrones per a secreció F), competència amb el transport tubular (àcids biliars o greixosos, AINE...), hipoalbuminèmia

Nansa de Henle: "*bracking phenomenon*" o ↑ absorció "rebot" en els intervals entre dosis (risc si interval elevat o dosi baixa)

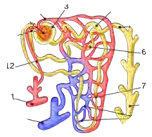


Túbul distal: hipertròfia compensadora per ↑aport Na amb ↑ absorció "rebot"

Túbul col·lector: increment nivells ADH o hiperaldosteronisme

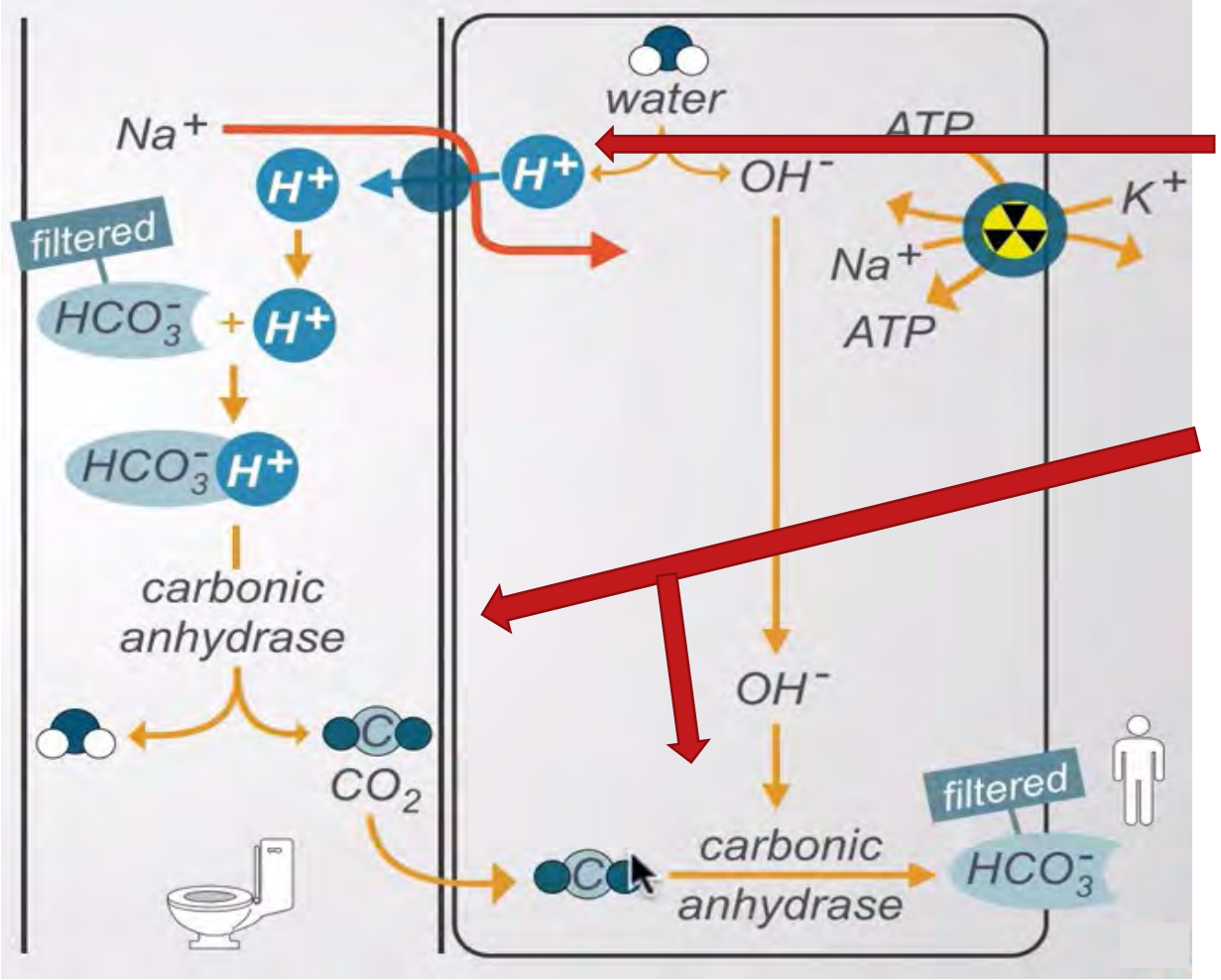
Extrarenal: Dx erroni (estasi, limfedema, síndrome nefròtica); no adherència a F o dieta; malabsorció (edema), hipoalbuminèmia

Vazir Indian Hear tJ 2016
Cox Heart Fail Rev 2020
Novak Am J Kidney Dis 2022



Bloqueig dual seqüencial de la nefrona: el futur?

En segona línia: inhibidors de l'anhidrasa carbònica (IAC)



La reabsorció de Na^+ al **túbul proximal** va lligada a la secreció de H^+

Els H^+ secretats s'associen dins el túbul a $HCO3^-$ formant H_2CO_3. L'anhidrasa carbònica (AC) el transforma en aigua + CO_2. L'aigua marxa i el CO_2 difon al túbul, on es regenera (de nou via AC) el $HCO3^-$

Bloquejant AC amb un inhibidor (IAC) s'atura el cicle i **secundàriament la reabsorció de Na^+** associada a la secreció de H^+

Efecte net: **increment de Na^+ i $HCO3^-$** al túbul proximal + increment moderat de la **diüresi**

ADVOR: acetazolamida en ICA (I)

ADVOR

Adició d'un IAC (ACZ e.v.) sobre F e.v. en ICA

Predomini **ICFEr-mr, FG 40** ml/min, relativament joves

Dosi prèvia de F v.o. ≈ **40 mg**/dia

Mètrica: **diüresi**, **natriüresi** + avaluació estructurada descongestió (***score*** propi)

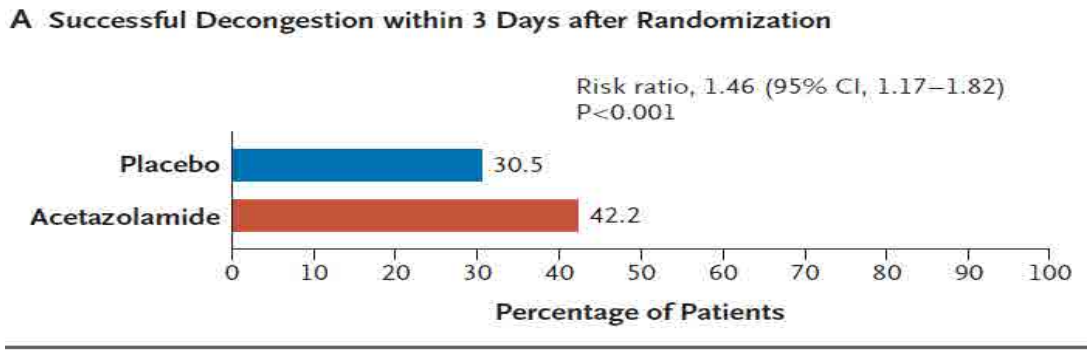
EDEMA	No edema (score 0)	Trace edema (pitting disappear immediately) (score 1)	Clear pitting edema (score 2)	Visual deformation above ankle (score 3)	Visual deformation above knee (score 4)
PLEURAL EFFUSION (to be confirmed by chest X-ray or ultrasound on admission if suspected)	No pleural effusion (score 0)	Minor (non-amenable for punction) pleural effusion (score 2)		Major (amenable for punction) pleural effusion (score 3)	
ASCITES (to be confirmed by ultrasound on admission if suspected)	No ascites (score 0)	Minor ascites, only detected by echography (score 2)		Significant ascites (score 3)	

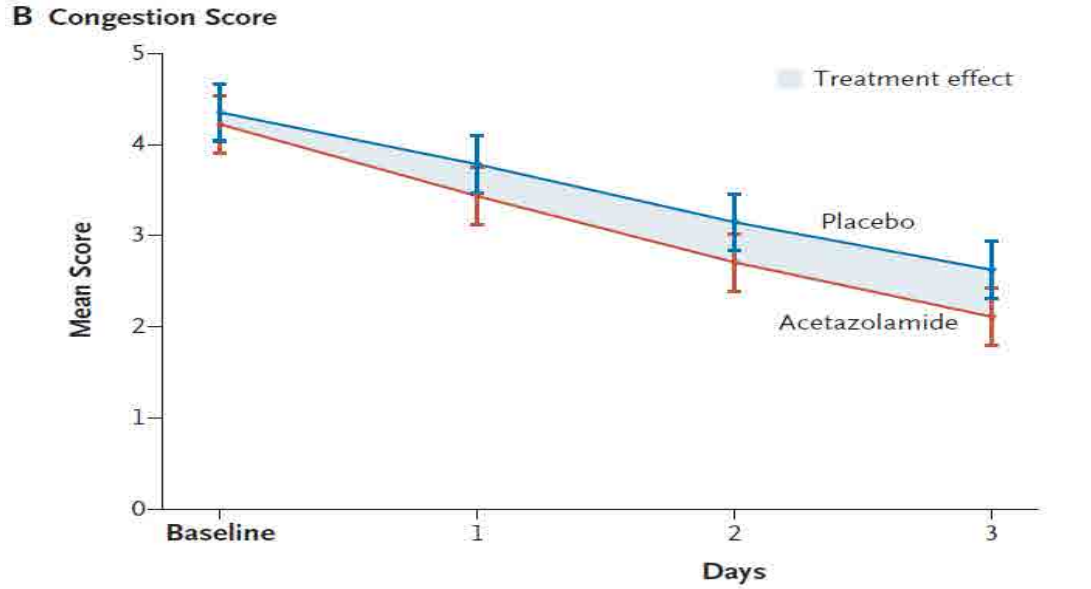
Successful decongestion

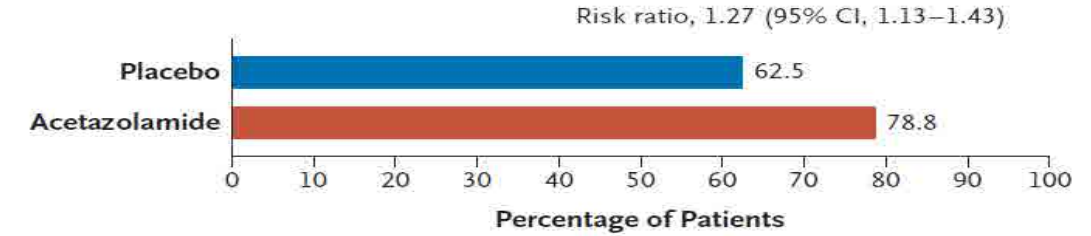
Continue IV diuretic therapy

Mullens N Engl J Med 2023

ADVOR: acetazolamida en ICA (II)

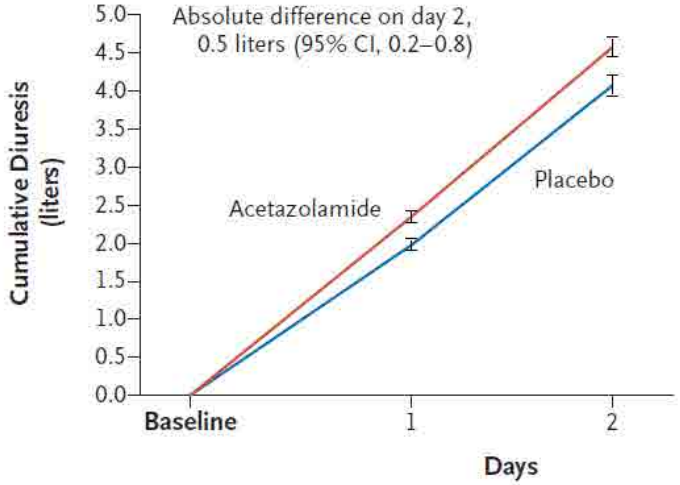


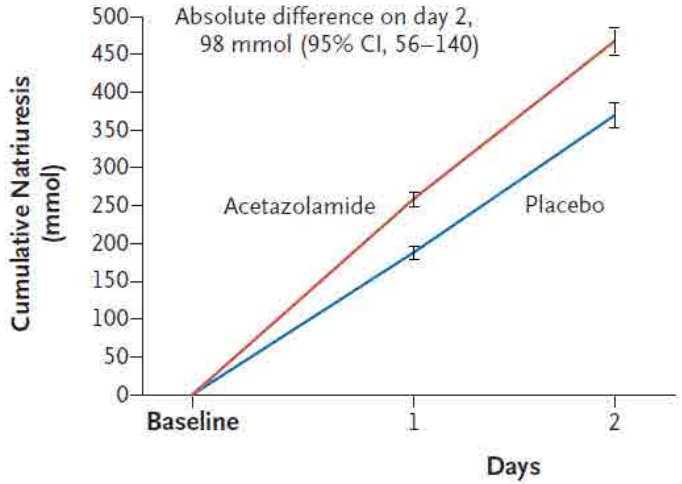




Millora de la **congestió** als 3 dies i l'alta

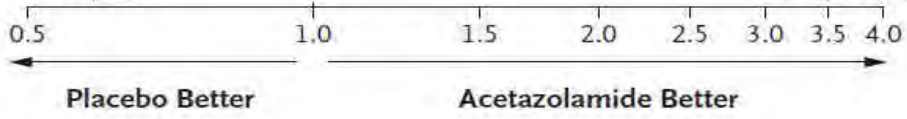
Millora **diüresi i natriüresi**





ADVOR: acetazolamida en ICA (III)

Subgroup	Placebo	Acetazolamide	Risk Ratio (95% CI)
	no. of patients/total no.		
Overall	79/259	108/256	1.46 (1.17–1.82)
Age			
≤79 yr	43/130	59/132	1.36 (1.02–1.82)
>79 yr	36/129	49/124	1.56 (1.11–2.21)
Left ventricular ejection fraction			
≤40%	36/111	43/111	1.24 (0.88–1.75)
>40%	43/148	65/145	1.63 (1.22–2.19)
NT-proBNP			
≤6173 pg/ml	51/122	68/132	1.35 (1.06–1.74)
>6173 pg/ml	27/135	38/120	1.61 (1.06–2.44)
Sex			
Female	37/104	36/88	1.21 (0.86–1.71)
Male	42/155	72/168	1.67 (1.24–2.25)
Estimated GFR			
<39 ml/min/1.73 m^2	33/135	53/125	1.77 (1.25–2.50)
≥39 ml/min/1.73 m^2	46/124	55/131	1.23 (0.92–1.65)
Cause of heart failure			
Ischemic	37/113	48/118	1.35 (0.97–1.87)
Nonischemic	42/146	60/138	1.57 (1.16–2.12)
Home maintenance loop diuretic dose			
≤60 mg furosemide equivalent	42/136	67/127	1.78 (1.33–2.36)
>60 mg furosemide equivalent	37/123	41/129	1.08 (0.76–1.55)
Baseline congestion score			
≤4	60/145	82/155	1.38 (1.10–1.74)
>4	19/114	26/101	1.62 (0.96–2.73)
Atrial fibrillation			
No	20/71	31/71	1.76 (1.14–2.72)
Yes	59/188	77/185	1.35 (1.04–1.75)

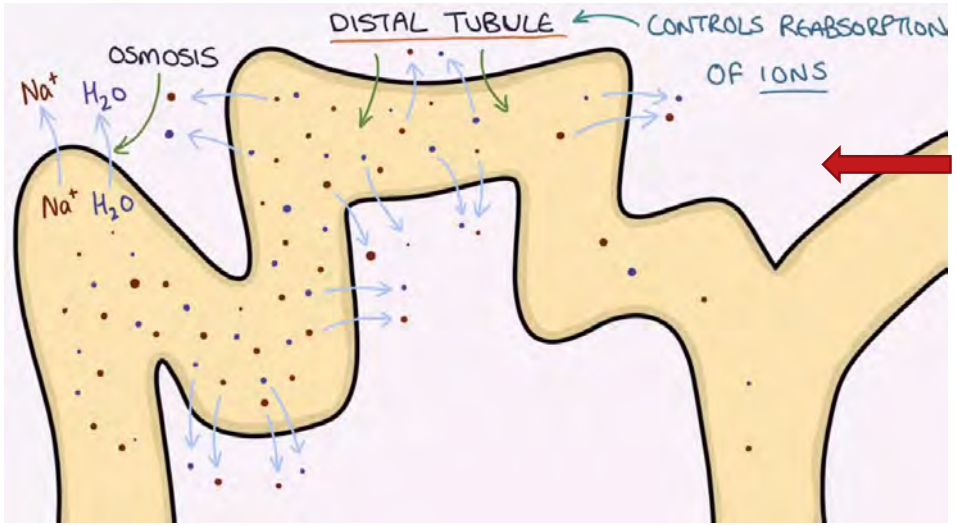


L'efecte sembla més atenuat en els pacients amb **dosis basals més ↑ de F**

També en **FEVE més ↓**

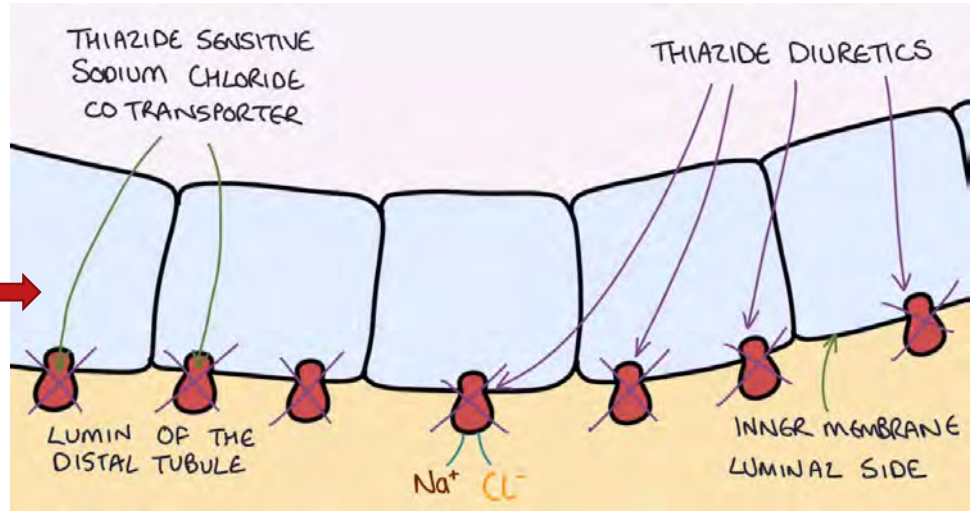
Limitació màxima: **no tenim acetazolamida e.v.!**

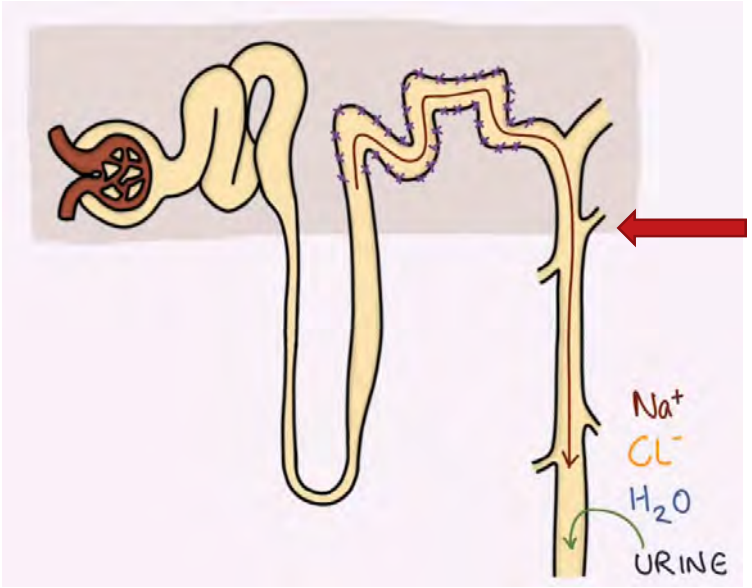
En segona línia: tiazídics



Al túbul distal es reabsorbeixen ions > aigua. La de Na^+ està regulada pel contransportador Na-Cl

El transportador Na-Cl es pot bloquejar amb tiazides





Bloquejant aquest canal s'evita que el Na^+ que ha quedat al filtrat (pel bloqueig amb F del canal NKCC de la nansa de Henle) **sigui recuperat més endavant al túbul distal**.

S'acompanya d'un **modest efecte diürètic** extra

CLOROTIC: HCTZ en ICA (I)

Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial

European Heart Journal (2023) **44**, 411–421

Joan Carles Trullàs [1,2]*, José Luis Morales-Rull[3], Jesús Casado[4], Margarita Carrera-Izquierdo[5], Marta Sánchez-Marteles[6], Alicia Conde-Martel[7], Melitón Francisco Dávila-Ramos[8], Pau Llácer[9], Prado Salamanca-Bautista[10], José Pérez-Silvestre[11], Miguel Ángel Plasín[12], José Manuel Cerqueiro[13], Paloma Gil[14], Francesc Formiga [15], Luis Manzano[16], and CLOROTIC trial investigators

Pacients "mon real": ICA de Medicina Interna Espanya:

> 80a, ♀ ≈ ♂ i ICFEP 65%

IC coneguda (qualsevol FE) amb **resistència D = ≥ 80 mg F/dia**

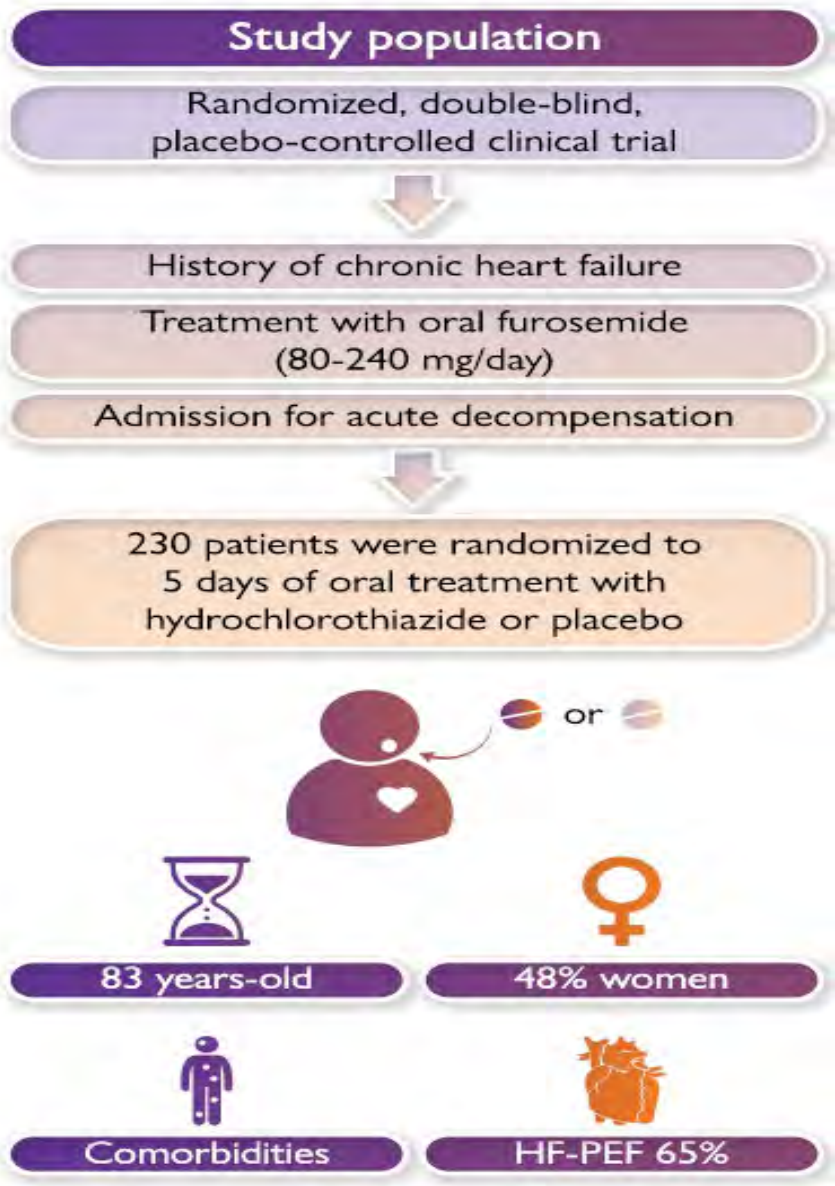
Sense limitacions per FG (15 – 20% IRC grau IV)

F segons protocol + **HCTZ vs placebo oral x 5 dies**

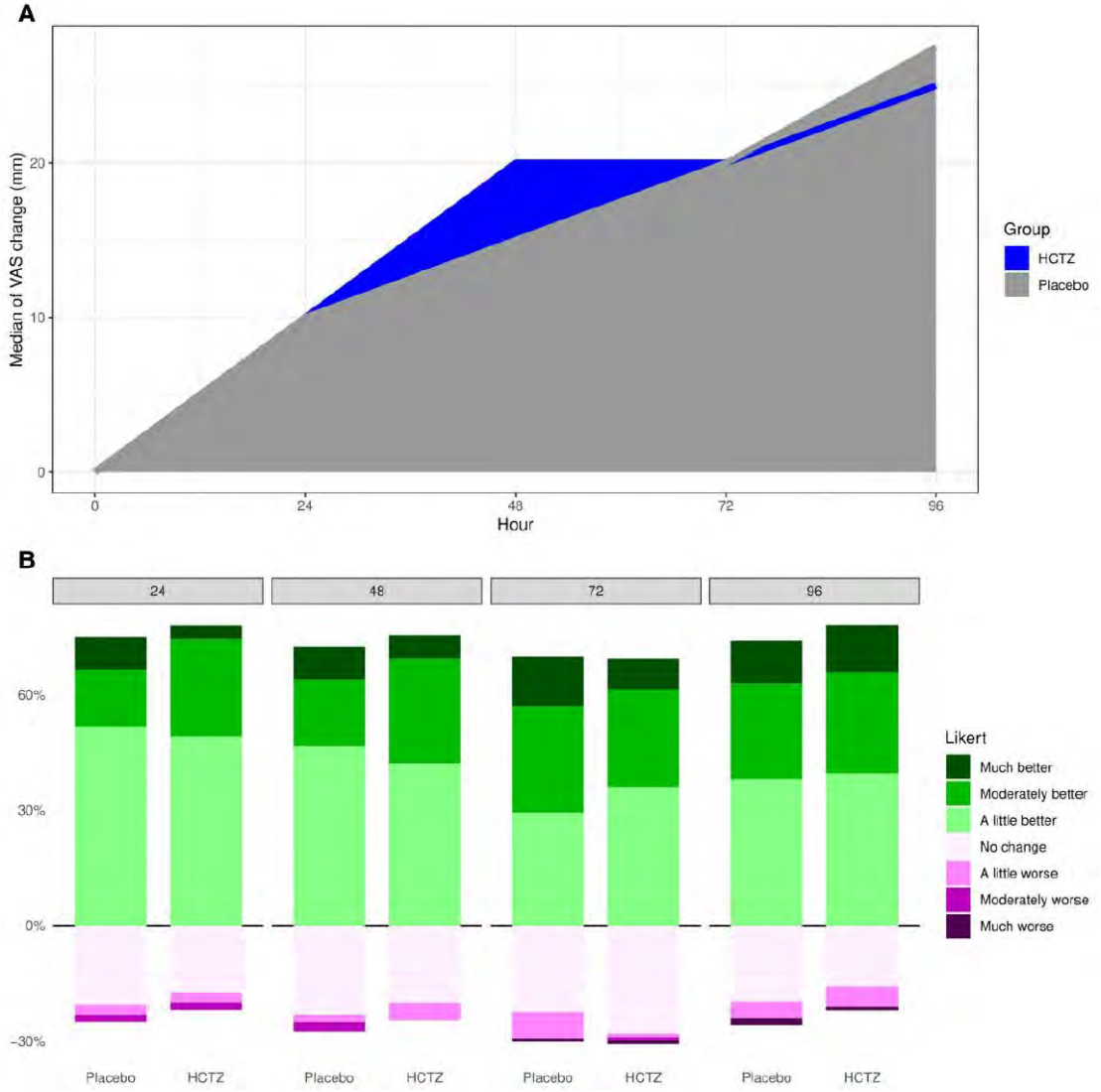
Dosi HCTZ **en funció FG** (25-50-100 mg/dia)

Mètrica descongestió: **pes** (+ resposta clínica a **dispnea**)

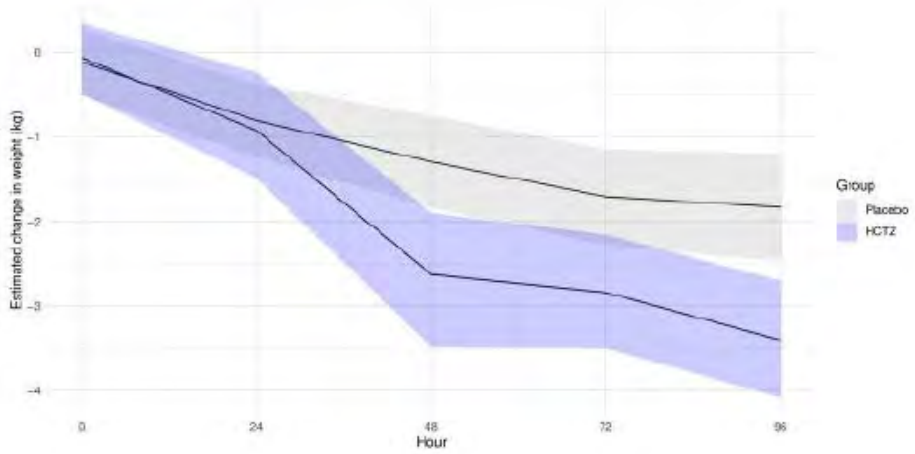
Impacte en FG, ions + morbimortalitat 90d



CLOROTIC: HCTZ en ICA (II)



Díspnea similar a 72 i 96h



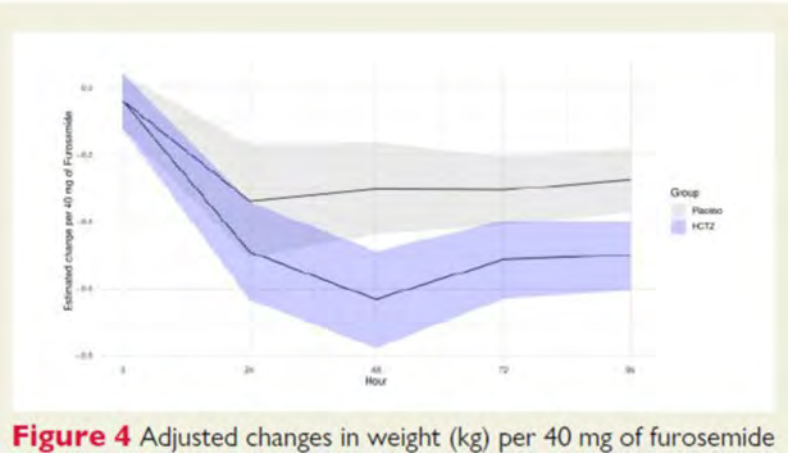
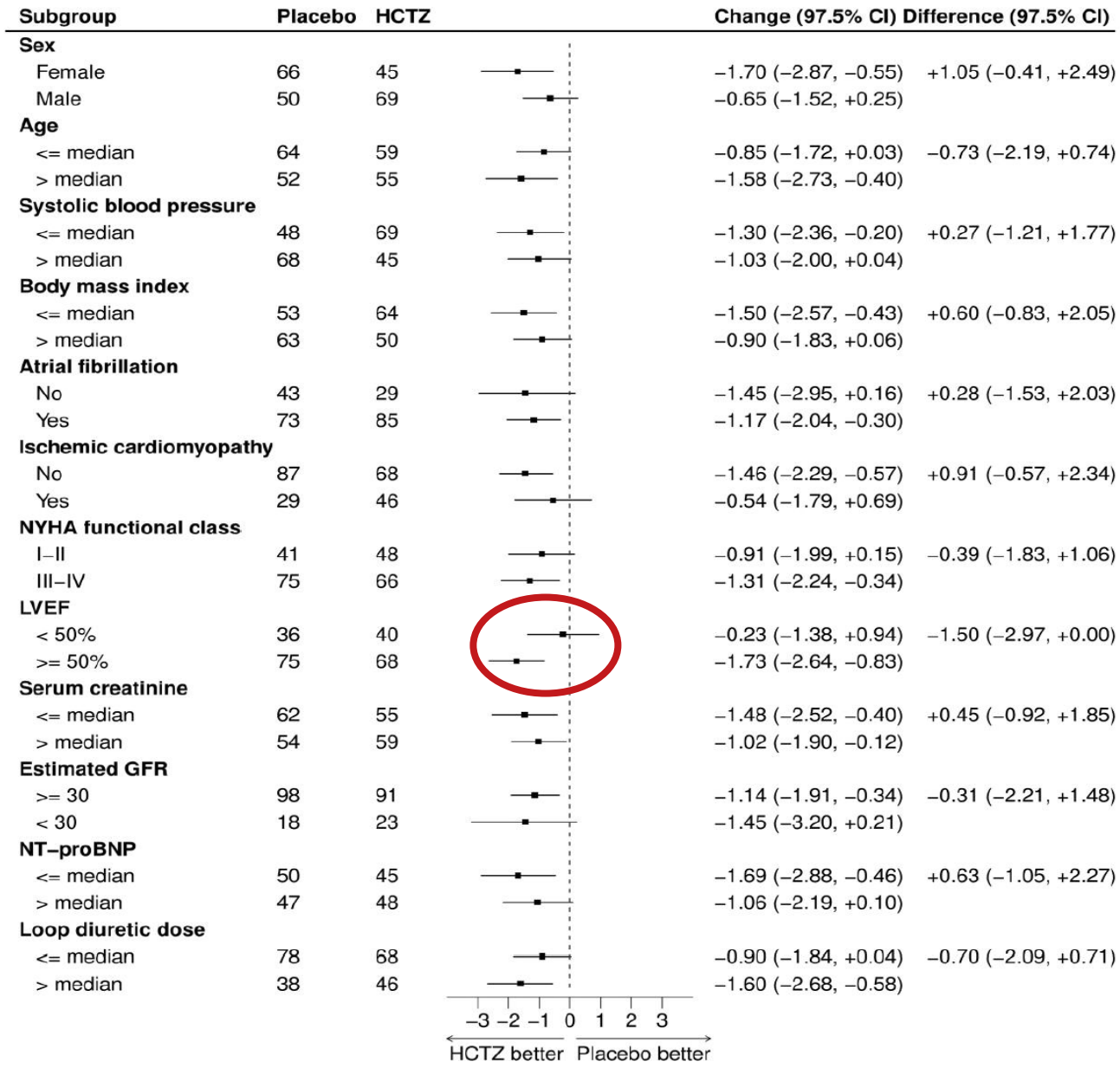


Figure 4 Adjusted changes in weight (kg) per 40 mg of furosemide

Reducció pes significativa amb HCTZ (global i ajustat per dosi de F prèvia)

CLOROTIC: HCTZ en ICA (III)



Subgroup	Placebo	HCTZ	Change (97.5% CI)	Difference (97.5% CI)
Sex				
Female	66	45	−1.70 (−2.87, −0.55)	+1.05 (−0.41, +2.49)
Male	50	69	−0.65 (−1.52, +0.25)	
Age				
<= median	64	59	−0.85 (−1.72, +0.03)	−0.73 (−2.19, +0.74)
> median	52	55	−1.58 (−2.73, −0.40)	
Systolic blood pressure				
<= median	48	69	−1.30 (−2.36, −0.20)	+0.27 (−1.21, +1.77)
> median	68	45	−1.03 (−2.00, +0.04)	
Body mass index				
<= median	53	64	−1.50 (−2.57, −0.43)	+0.60 (−0.83, +2.05)
> median	63	50	−0.90 (−1.83, +0.06)	
Atrial fibrillation				
No	43	29	−1.45 (−2.95, +0.16)	+0.28 (−1.53, +2.03)
Yes	73	85	−1.17 (−2.04, −0.30)	
Ischemic cardiomyopathy				
No	87	68	−1.46 (−2.29, −0.57)	+0.91 (−0.57, +2.34)
Yes	29	46	−0.54 (−1.79, +0.69)	
NYHA functional class				
I–II	41	48	−0.91 (−1.99, +0.15)	−0.39 (−1.83, +1.06)
III–IV	75	66	−1.31 (−2.24, −0.34)	
LVEF				
< 50%	36	40	−0.23 (−1.38, +0.94)	−1.50 (−2.97, +0.00)
>= 50%	75	68	−1.73 (−2.64, −0.83)	
Serum creatinine				
<= median	62	55	−1.48 (−2.52, −0.40)	+0.45 (−0.92, +1.85)
> median	54	59	−1.02 (−1.90, −0.12)	
Estimated GFR				
>= 30	98	91	−1.14 (−1.91, −0.34)	−0.31 (−2.21, +1.48)
< 30	18	23	−1.45 (−3.20, +0.21)	
NT–proBNP				
<= median	50	45	−1.69 (−2.88, −0.46)	+0.63 (−1.05, +2.27)
> median	47	48	−1.06 (−2.19, +0.10)	
Loop diuretic dose				
<= median	78	68	−0.90 (−1.84, +0.04)	−0.70 (−2.09, +0.71)
> median	38	46	−1.60 (−2.68, −0.58)	

Sense impacte en mortalitat/reingrés

HipoK moderada i ↓ **FG** més habitual amb HCTZ però sense efectes adversos greus

Sense diferències per subgrups però sembla major impacte en FE preservada

Anàlisi per categories FG i subtipus FEVE en curs

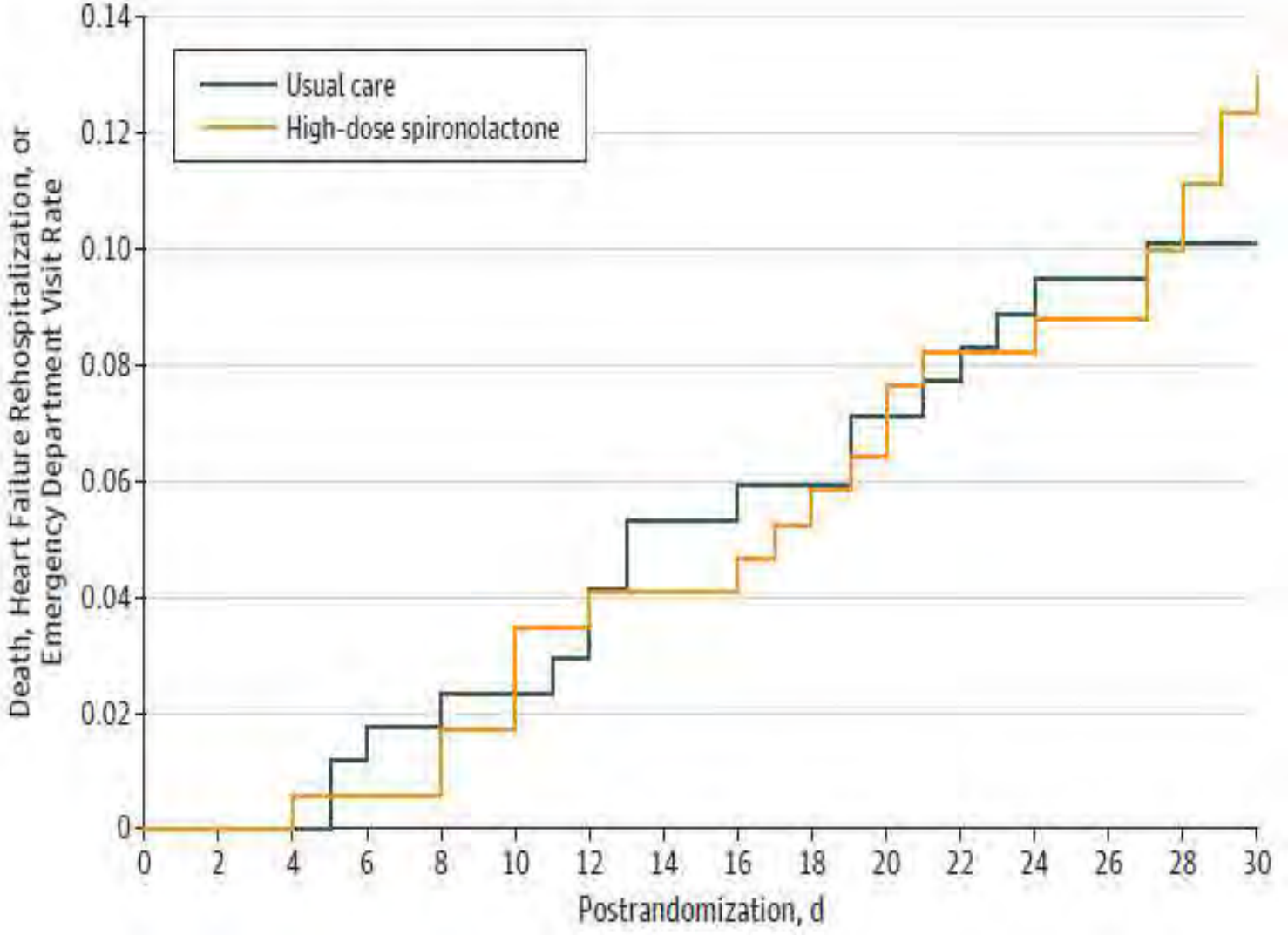
ARM a dosi alta: dades escasses

ATHENA compara dosis estàndard (25 mg) vs **elevades (100 mg)** d'espironolactona

Població jove, predomini ICFER, PN discretament elevats (Nt-proBNP 1000) i mesures congestió 100% clíniques

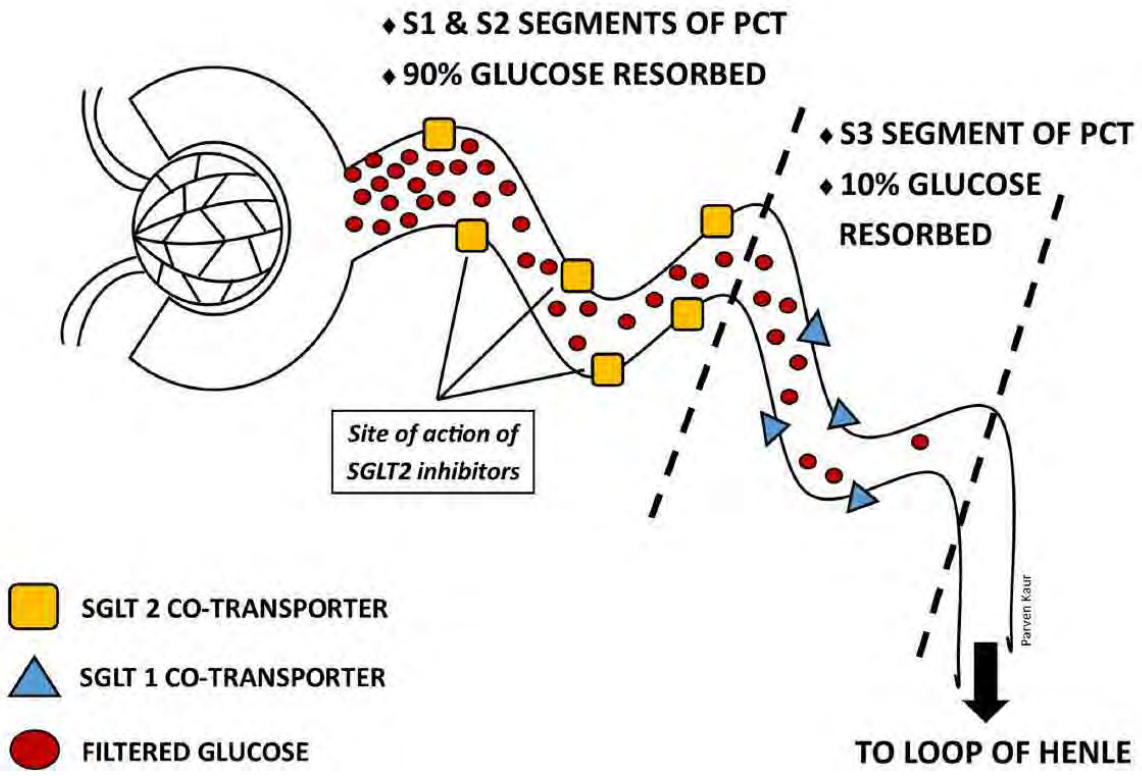
Manca de benefici clínic (M+RI) en ICA... perfil de pacient poc apropiat?

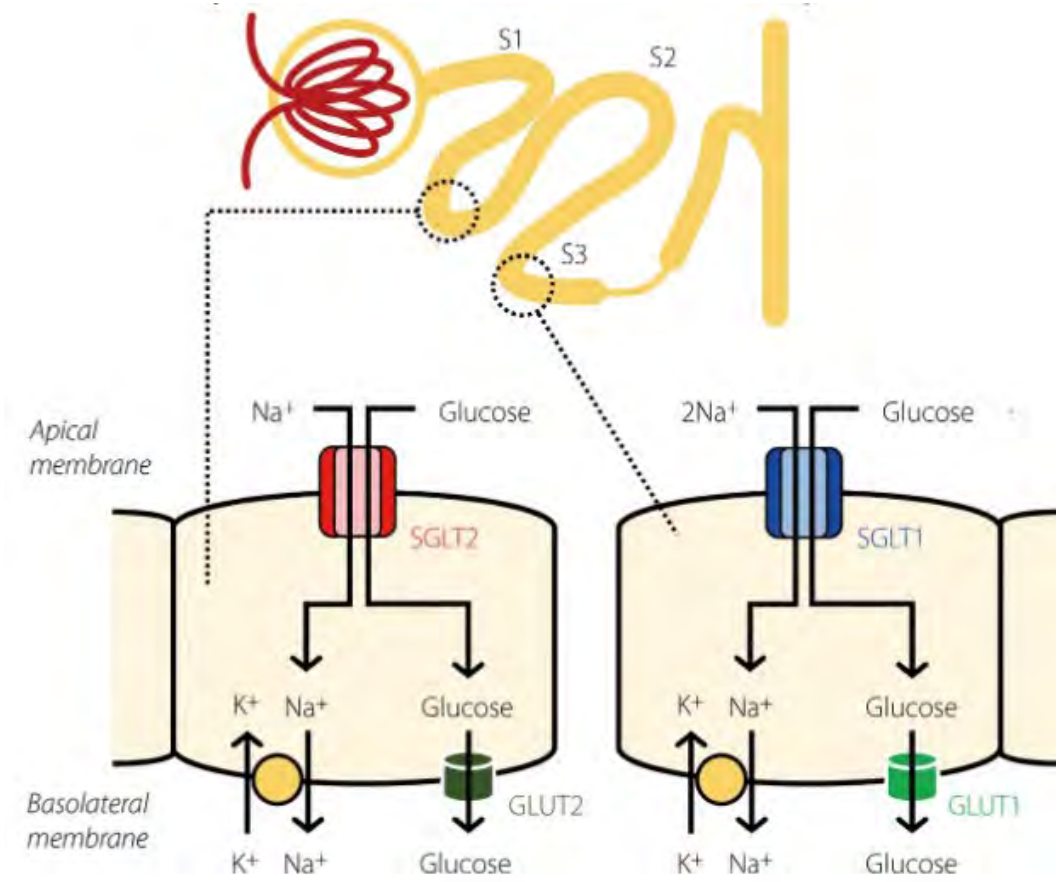
Algun estudi anecdòtic descriptiu amb IC no FER i dosis elevades mostra algun benefici en pes/clínica congestiva



Butler JAMA Cardiol 2017

Un nou actor: iSGLT2 com a diürètics





Els iSGLT2 bloquegen el **receptor SGLT2** (cotransportador Na^+ i glucosa) del **túbul proximal**:
La glucosúria genera **diüresi osmòtica**
El bloqueig del receptor també redueix la **reabsorció de Na^+**

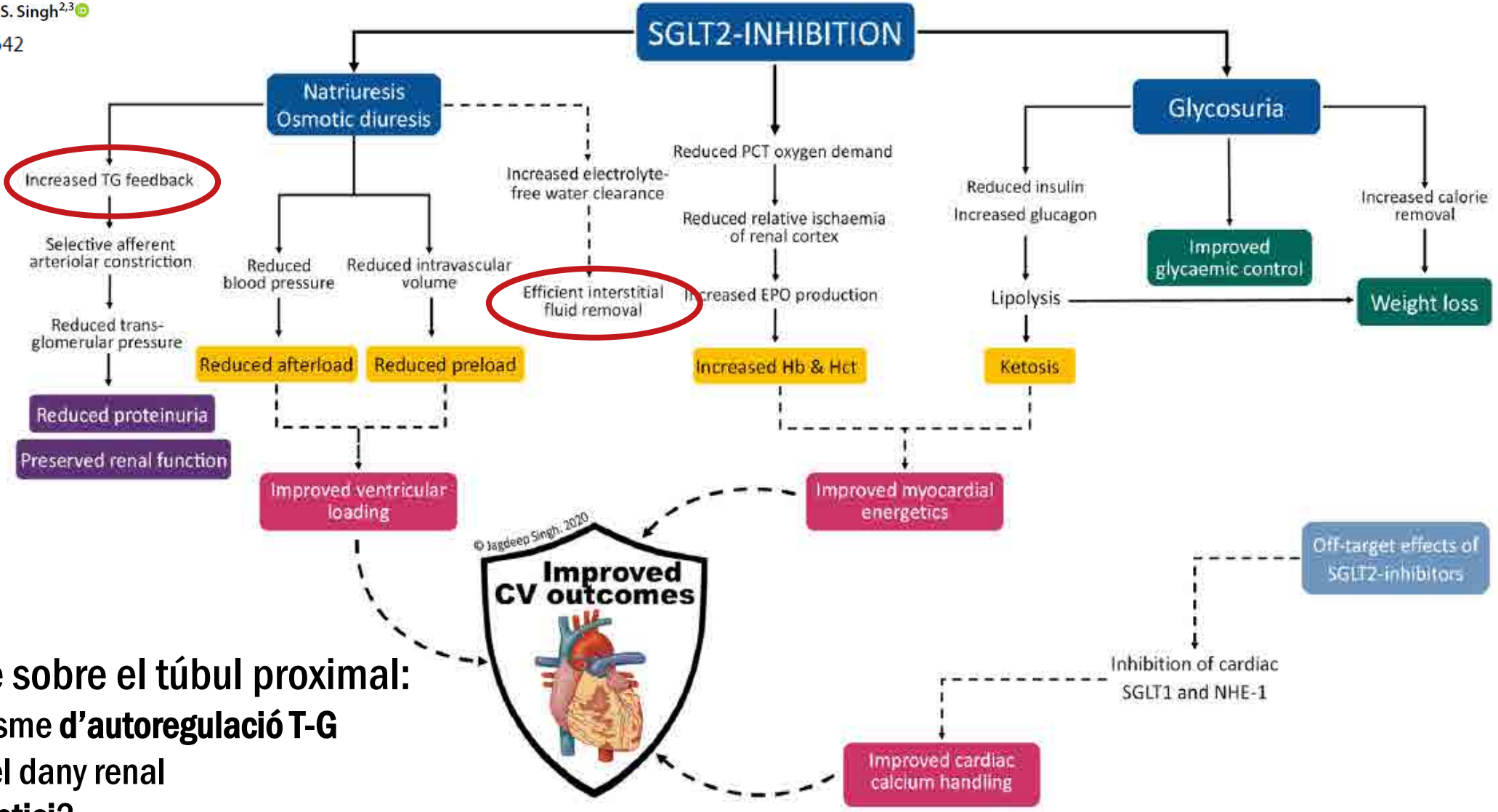
Ojha Am J Cardiovasc Drugs 2022
Sano J Diabtis Investig 20202023

iSGLT2: més enllà del túbul

SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis

Amir Fathi[1] · Keeran Vickneson[2] · Jagdeep S. Singh[2,3]

Heart Failure Reviews (2021) 26:623–642



A banda de l'efecte sobre el túbul proximal:

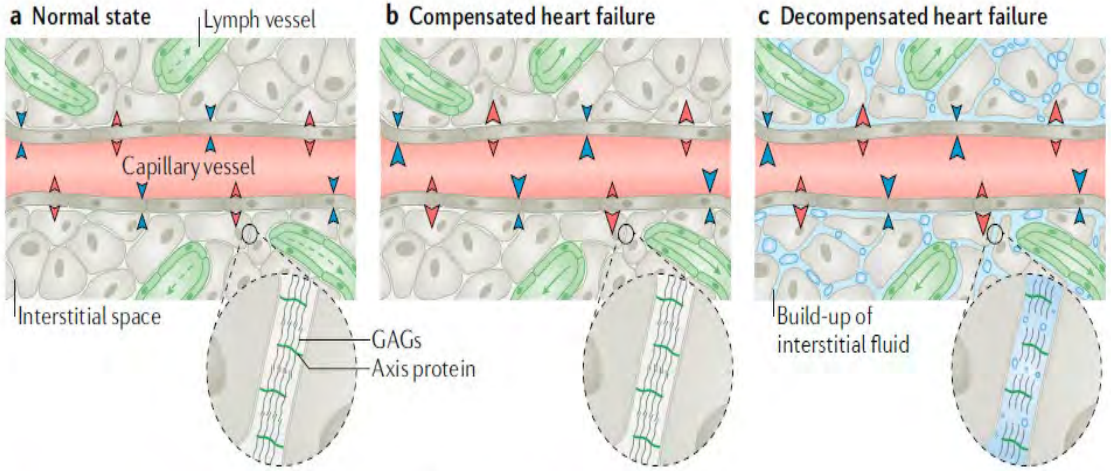
- Millora del mecanisme **d'autoregulació T-G renal**: atenuació del dany renal
- Efecte sobre **l'interstici**?

iSGLT2 i interstici: clau de l'èxit?

Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization?
A differential volume regulation hypothesis

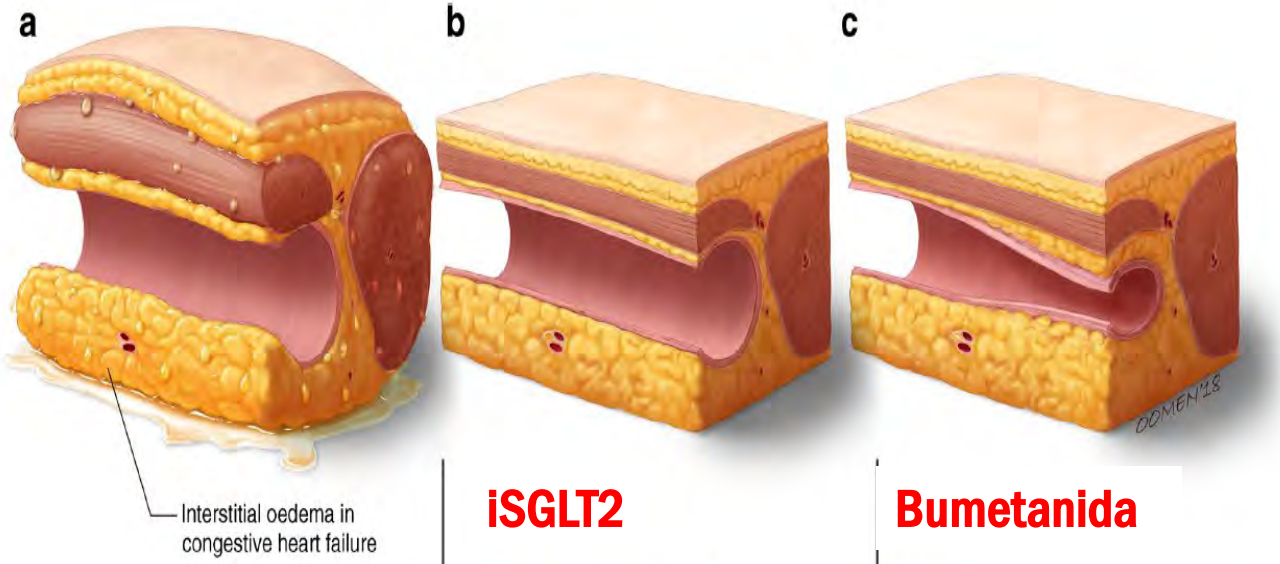
Karen M. Hallow PhD[1,2] | Gabriel Helmlinger PhD[3] | Peter J. Greasley PhD[4] | John J. V. McMurray MD[5] | David W. Boulton PhD[6]

Diabetes Obes Metab. 2018;20:479–487



SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit:
a state-of-the-art review

Subodh Verma[1] · John J. V. McMurray[2]



Els iSGLT2 ↓ **el volum de LEV** més intensament que el del LIV, probablement per un efecte directe en els seus components matricials

Aquest mecanisme **atenua l'activació del sRAA** associat a l'excés de depleció de LIV → ↓ de la reabsorció de Na^+ i aigua

Probable contribució al benefici cardiorenal més enllà de la diüresi

Empaglifozina en post-ICA - EMPULSE

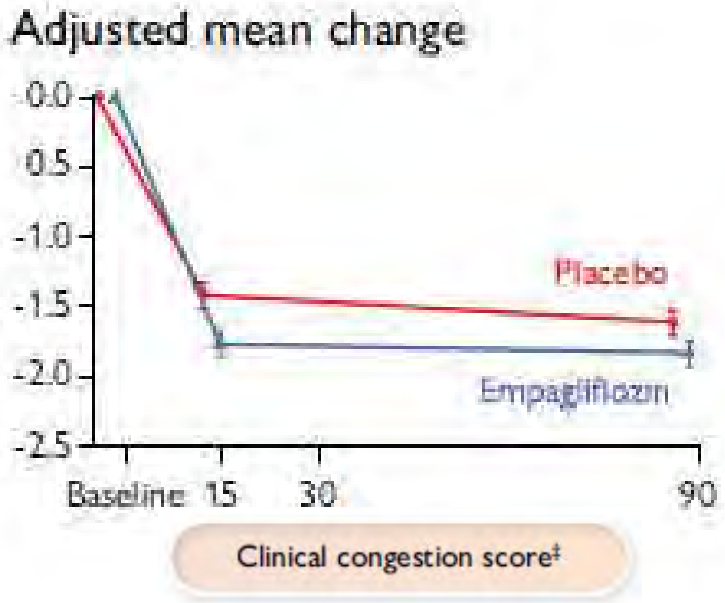
Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial

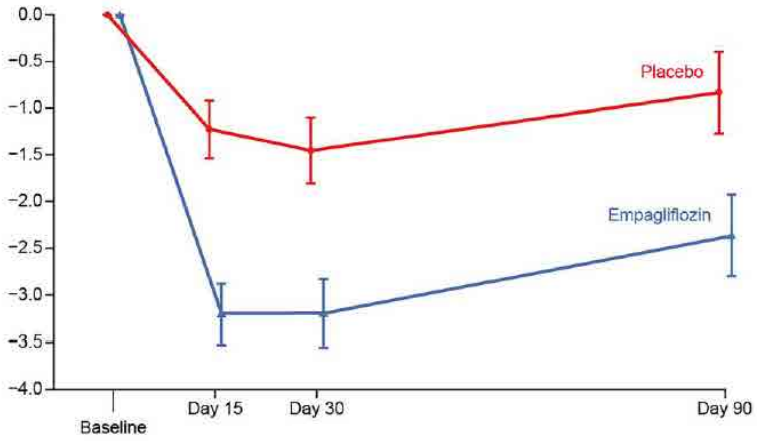
Jan Biegus [1]*, Adriaan A. Voors[2], Sean P. Collins[3,4], Mikhail N. Kosiborod[5,6], John R. Teerlink [7], Christiane E. Angermann [8], Jasper Tromp [9], Joao Pedro Ferreira[10,11], Michael E. Nassif[12], Mitchell A. Psotka [13], Martina Brueckmann [14,15], Afshin Salsali [16,17], Jonathan P. Blatchford [18], and Piotr Ponikowski [1]

European Heart Journal (2023) **44**, 41–50

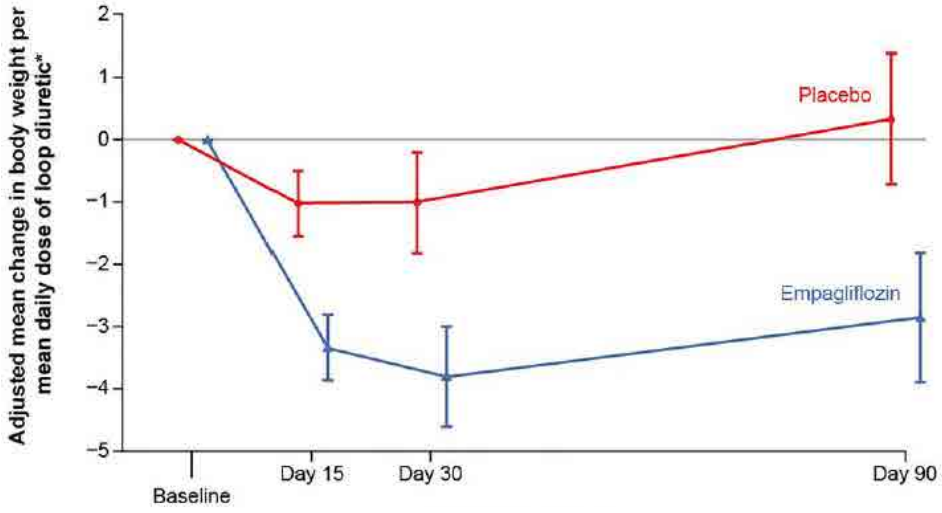
L'adició de iSGLT2 en **fase subaguda ICA** millora els ***scores*** **de congestió i el pes**, independentment de la dosi de F utilitzada

Aquesta millora es tradueix en **menor morbimortalitat i major qualitat de vida** (*win ratio* 1,75), sense anomalies en ions o FG



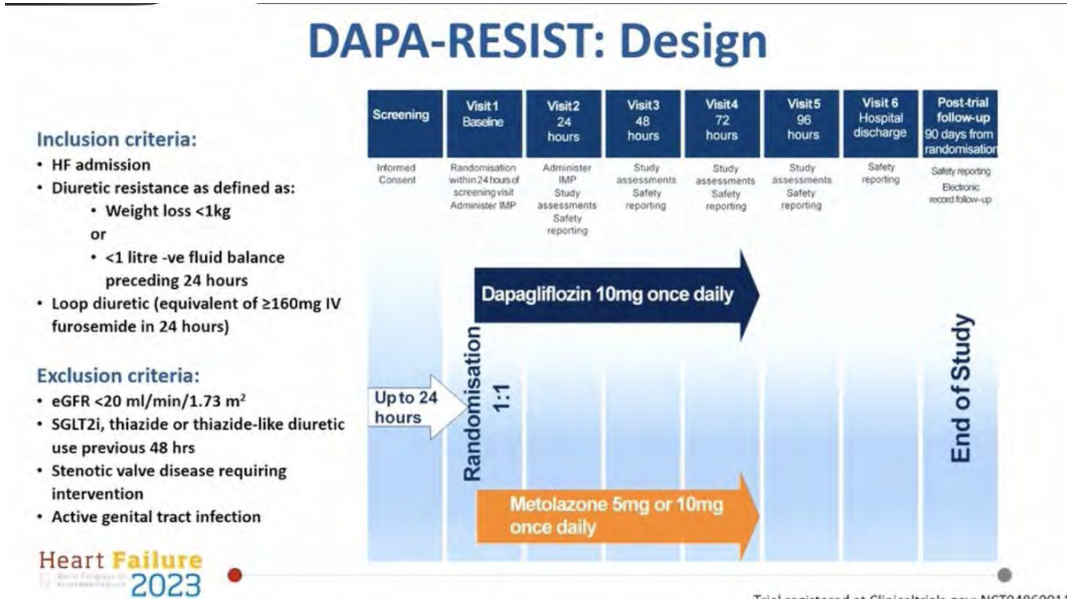


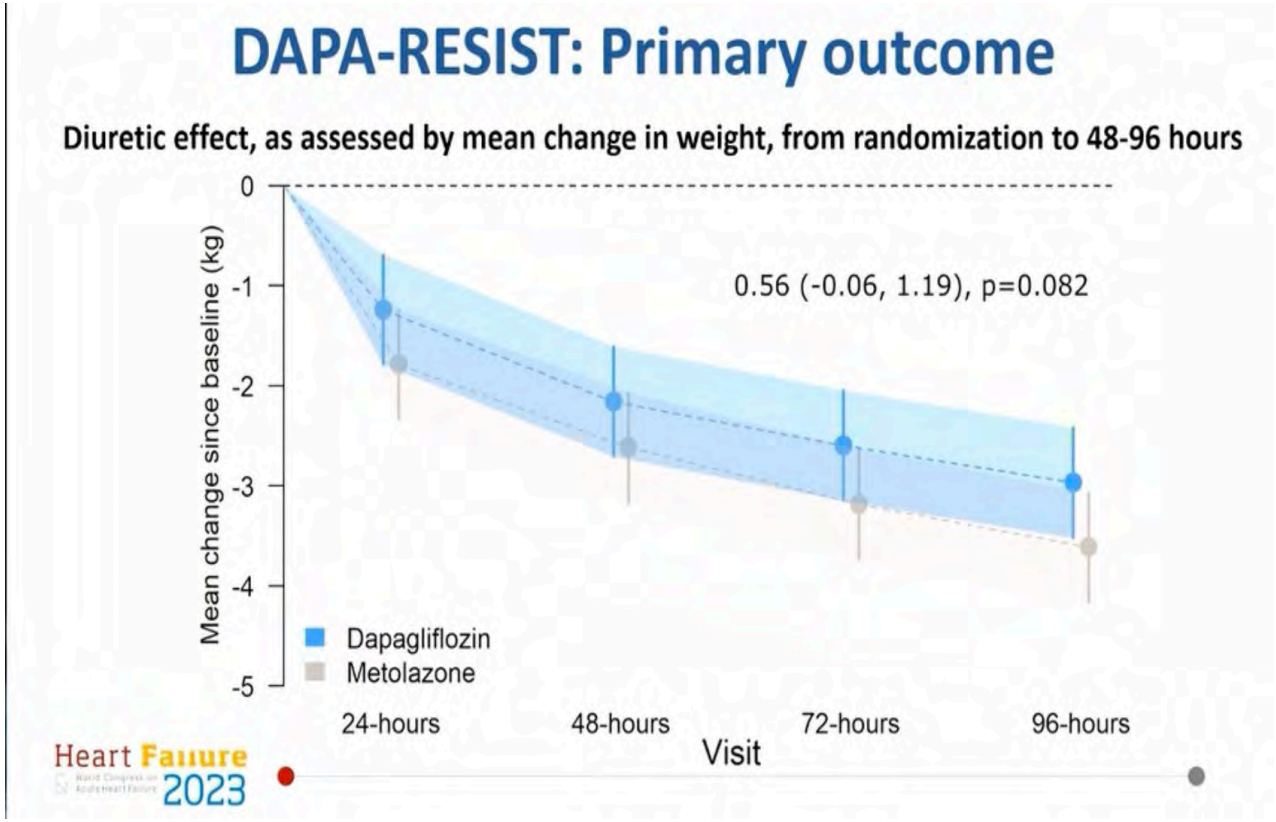
Pes



Δ pes en funció dosi F

Què va millor: tiazides o iSGLT2?





Comparació directa dapagliflozina (DG) vs metolazona en pacients amb ICA i resistència a F

Eficàcia diürètica i descongestiva similar

Menor deterior de la funció renal i menor ↑ urea amb DG

Politeràpia diürètica: el futur?

Could a Low-Dose Diuretic Polypill Improve Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction?

Circ Heart Fail. 2021;14:e008090

Sadiya S. Khan, MD, MSc; Mark D. Huffman, MD, MPH; Sanjiv J. Shah, MD

Polydiuretic =1 (SGL2i) ± 2 (Loop) ± 3 (Thiazide) ± 4 (Aldosterone antagonists)

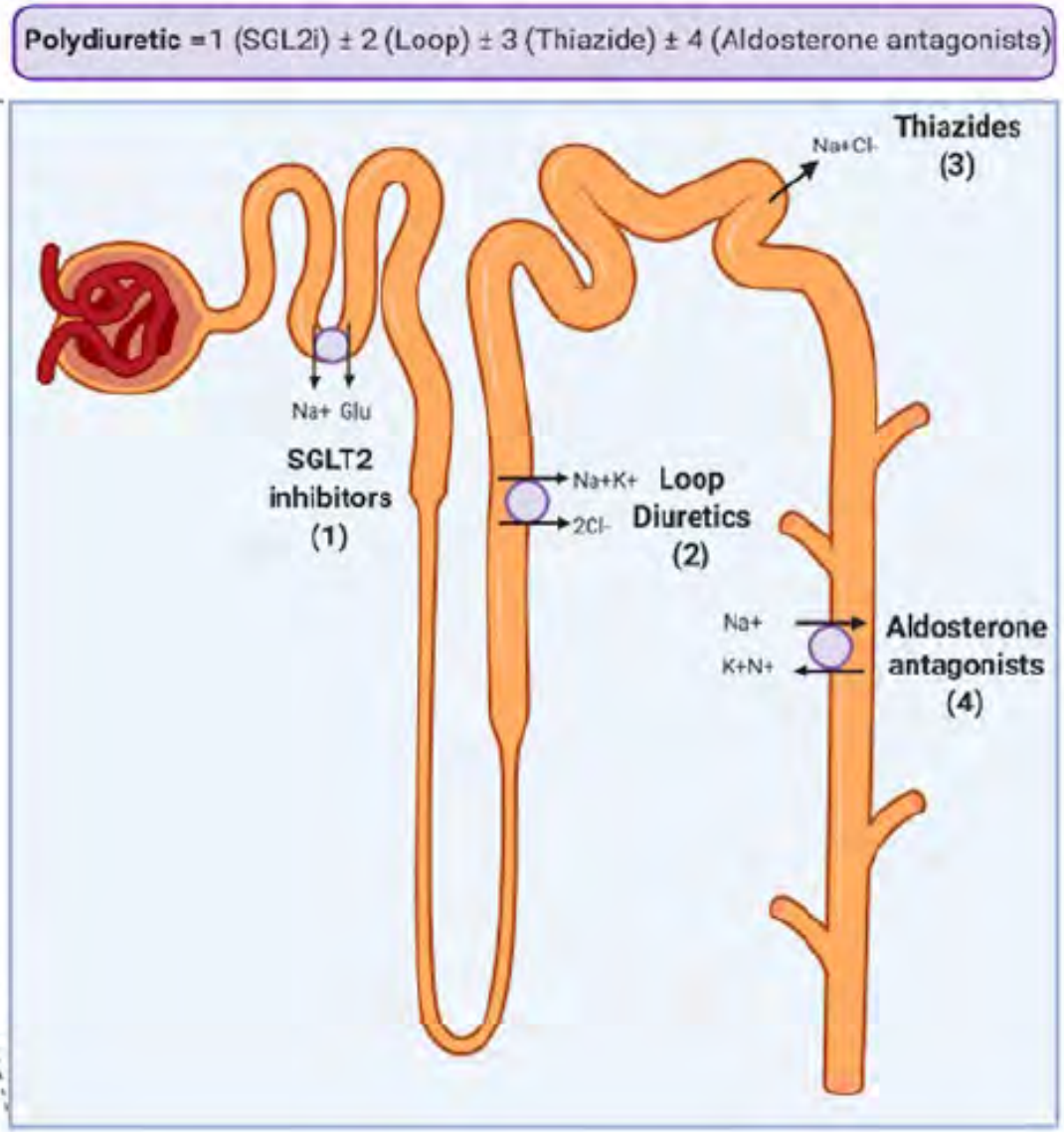
ESC European Society of Cardiology

European Journal of Heart Failure (2023)
doi:10.1002/ejhf.2936

INVITED EDITORIAL

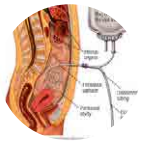
Beyond loop diuretics: Unlocking the potential of co-diuretics in heart failure management

Nicolas Girerd*



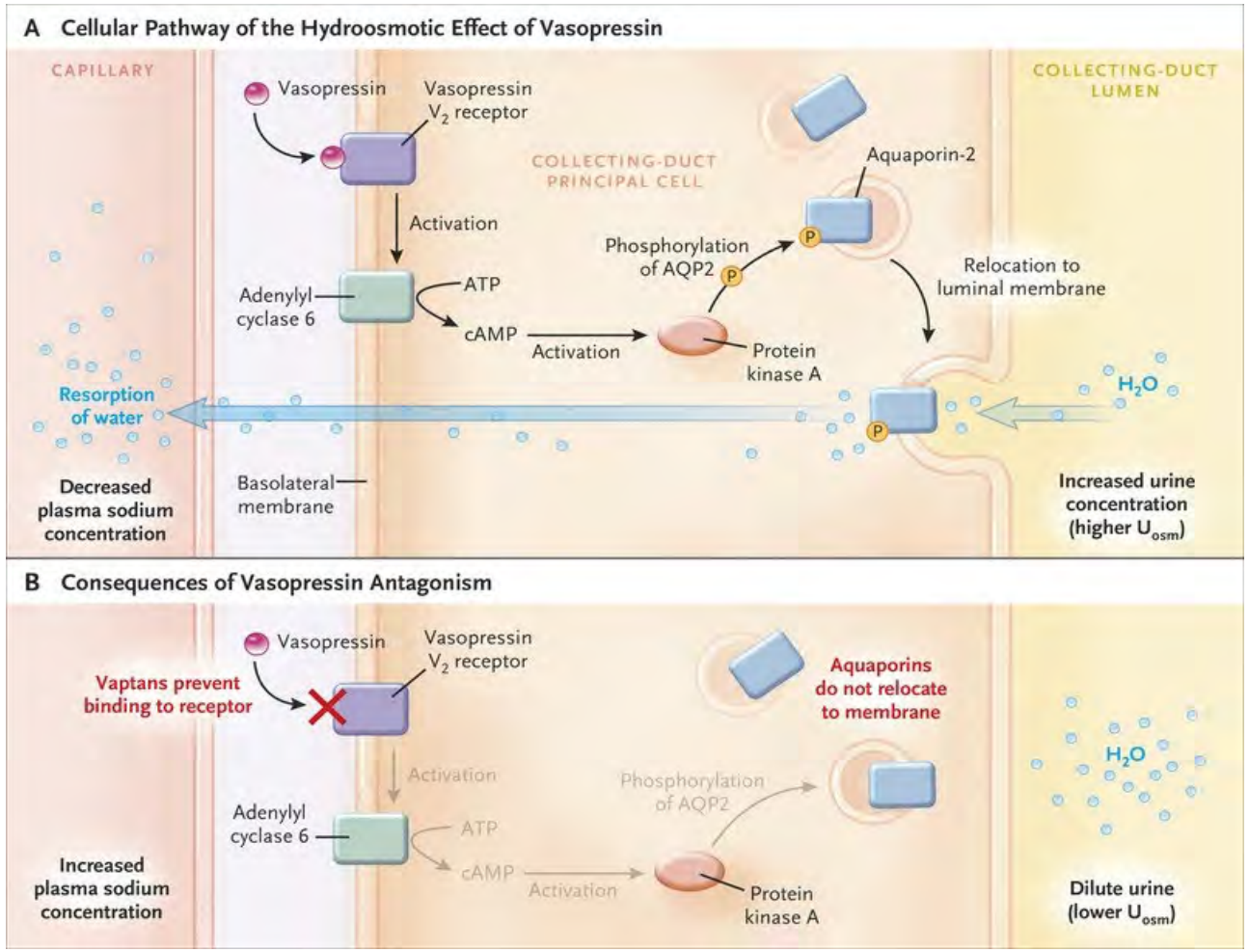
Lògic assumint que el principal mecanisme responsable de resistència a F és **tubular**: cal doncs **bloqueig seqüencial**

Sense dades i amb sensació de cert perill en IC crònica però



Altres opcions: aquarètics, SSH, albúmina, UF...

Vaptans: escàs èxit en ICA



Bloqueig **receptor V2 de l'ADH** → inactivació de l'acció permeabilitzadora de l'aquaporina al túbul col·lector → bloqueig de la **reabsorció d'aigua lliure** (no de sodi)

Mecanisme **aquarètic**

Administració amb necessitat de **monitorització** estreta

Estudiats principalment en **ICFER**

Millores en **edema, dispnea i pes** però sense eficàcia en morbimortalitat

Major risc d'alteracions **electrolítiques i deshidratació**

Possible indicació de 3a línia en pacients amb **marcada hiponatrèmia** (Na^+ 120 – 125 meq/L)

Bloqueig dual V1a + V2 en estudi (pecavaptan): inhibició acció ADH sobre altres teixits

Berl N Eng J Med 2015
Goldsmith J Cardiac Fail 2021

SSH: una història llarga i inacabada

Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure

Salvatore Paterna[a], Pietro Di Pasquale[b,*], Gaspare Parrinello[a], Piera Amato[a], Antonella Cardinale[a], Giuseppe Follone[a], Alfonso Giubilato[b], Giuseppe Licata[a]

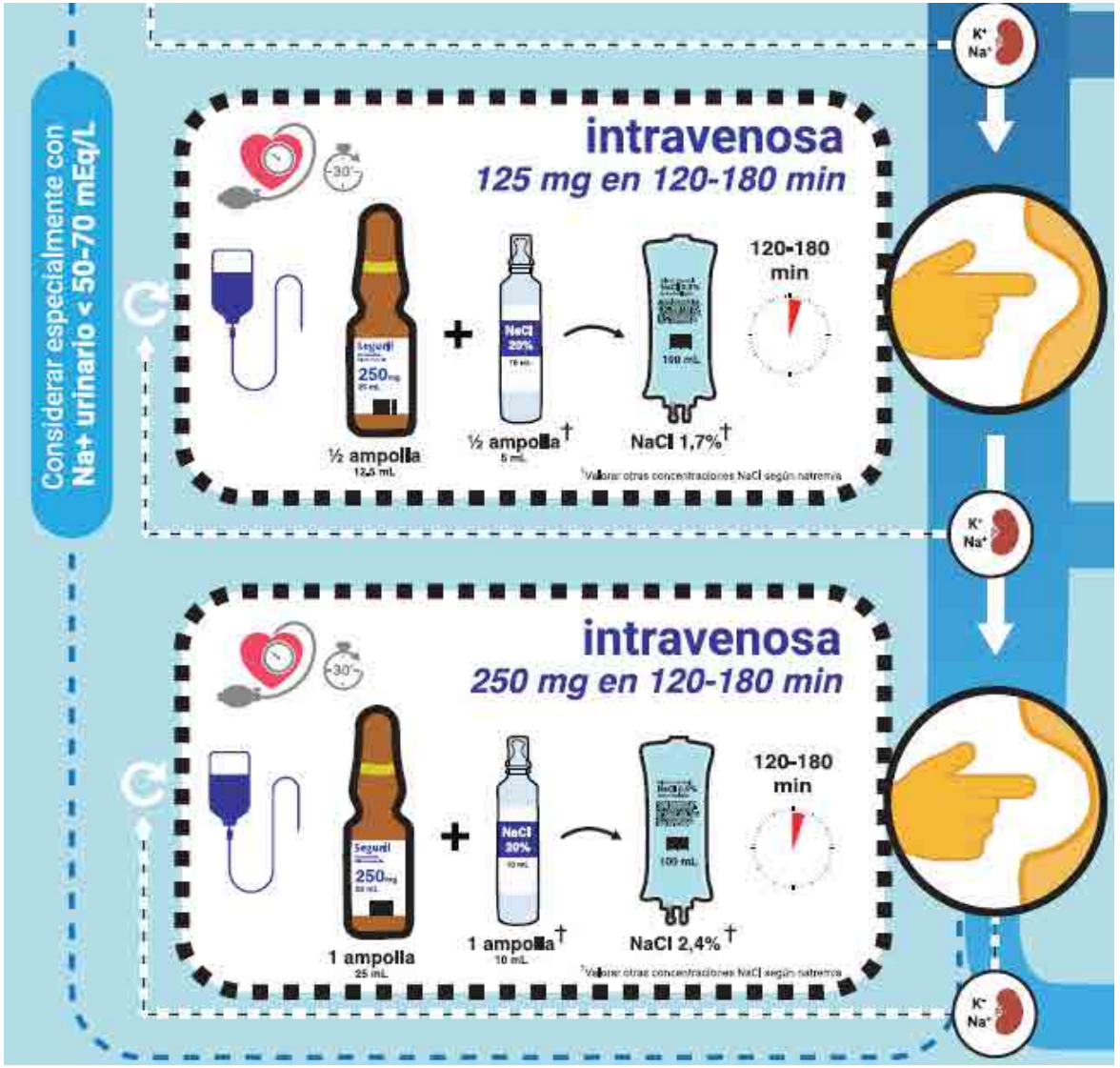
European Journal of Heart Failure 2 (2000) 305–313

Primeres experiències fa > 20a

Fonament: millora de la **perfusió renal** per l'efecte osmòtic del NaCl e.v. (pas de líquid del LEV al LIV)

ICFER (FEVE < 35%), NYHA IV, creatinina < 2 g/L, Na^+ urinari baix

Dosis orals **de 250 – 500 mg de F** +/- altres diürètics previs



Teràpia de **rescat** si la resposta a dosis altes e.v. resulta ineficient

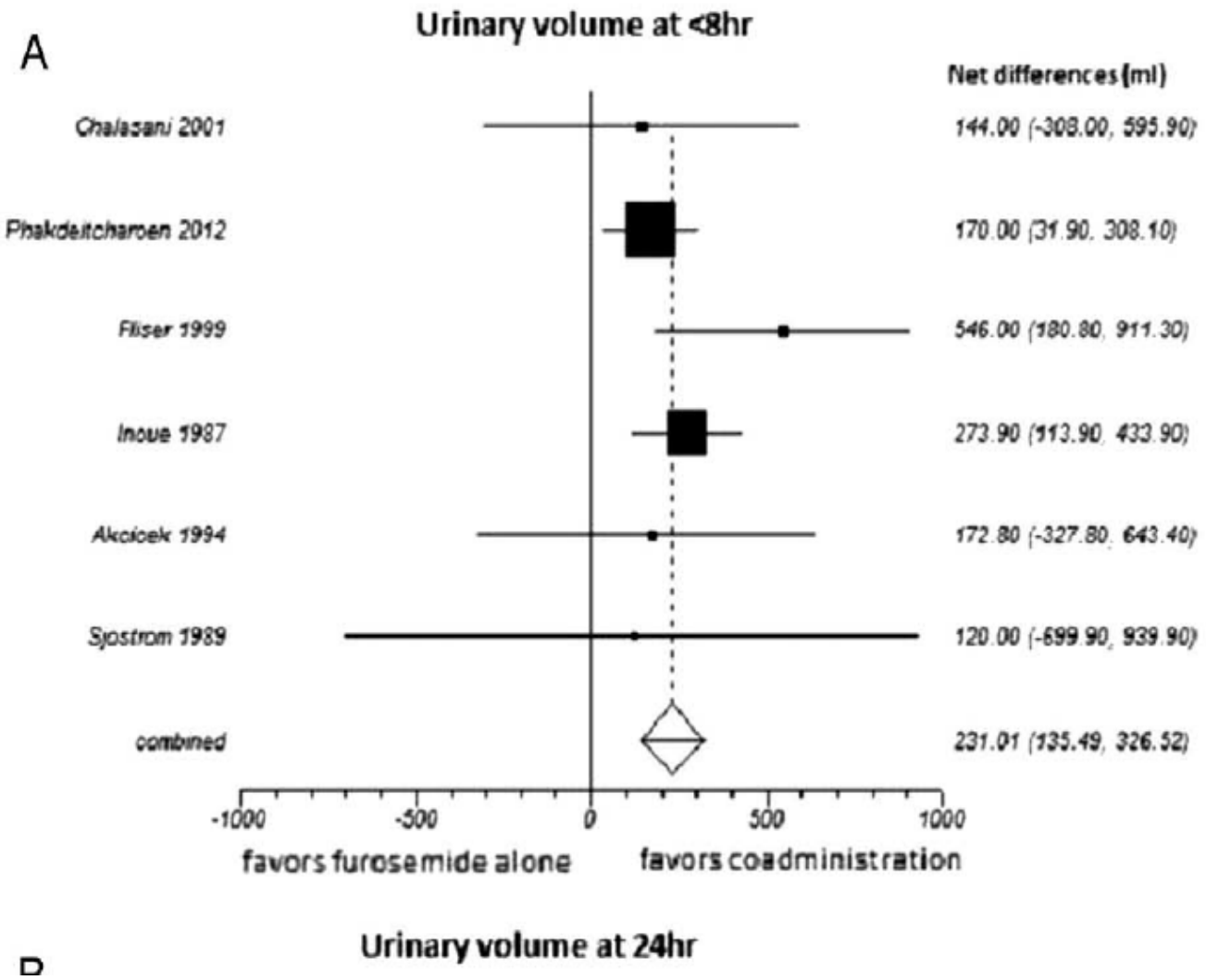
SSF **1,7 – 2,4%** acompanyats de furosemida **250 – 500 mg e.v.;** administració 2 – 3 h

Especialment indicat si **natriüresi baixa**

Metaanàlisi en ICFER: possibles beneficis en **mortalitat i reingrés**

Gandhi Int J Cardiol 2014

Un clàssic de la MI i NEF: albúmina + furosemida



Benefici teòric

- Facilitar **unió diürètics/albúmina** per a la seva **secreció** tubular
- Contrarestar la baixa pressió oncòtica i facilitar el **pas de líquid del LEV al LIV**

Estudis heterogenis, pocs en pacients només amb IC, dades poc concloents amb pocs *end-points* "durs"

Possible indicació en hipoalbuminèmia greu (< 20 – 25 g/L)??

Kitsios J Crit Care 2014
Fernandes Acta Med Port 2023

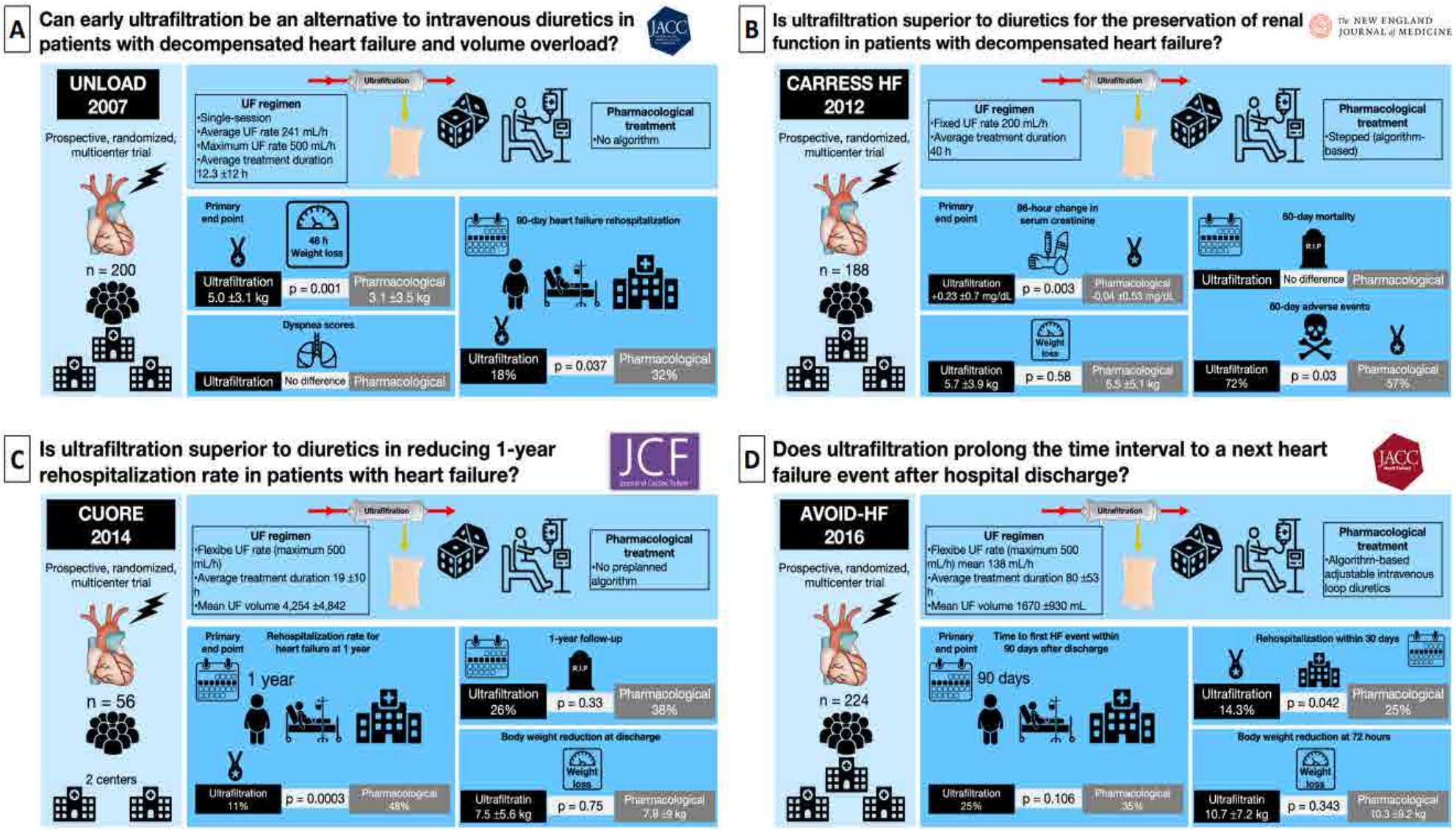
Ultrafiltració

Experiència escassa en < 1000 pacients

Pràcticament tots **ICFER**, poblacions heterogènies

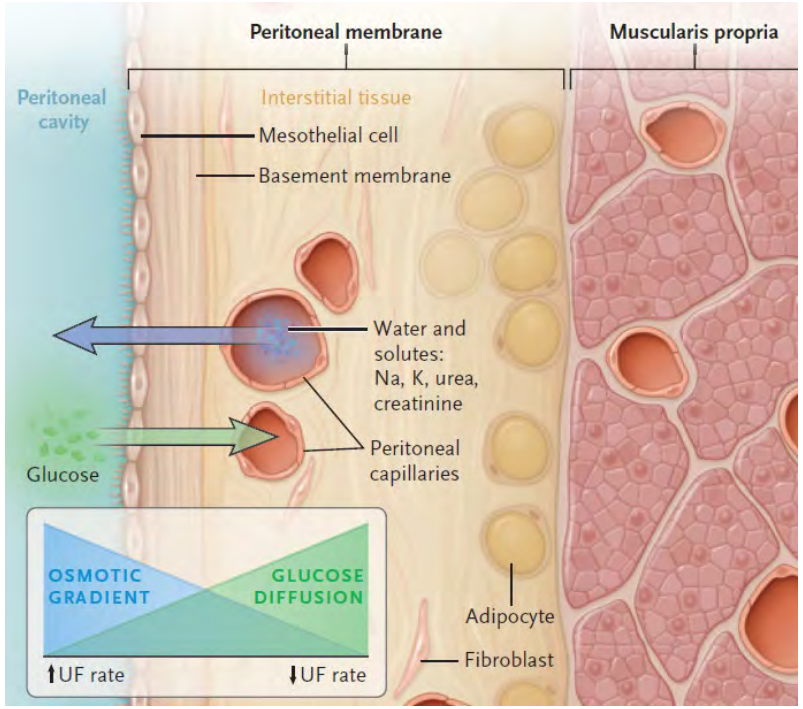
Efectes variables en **↓ de pes, hospitalització**, preservació de la funció renal

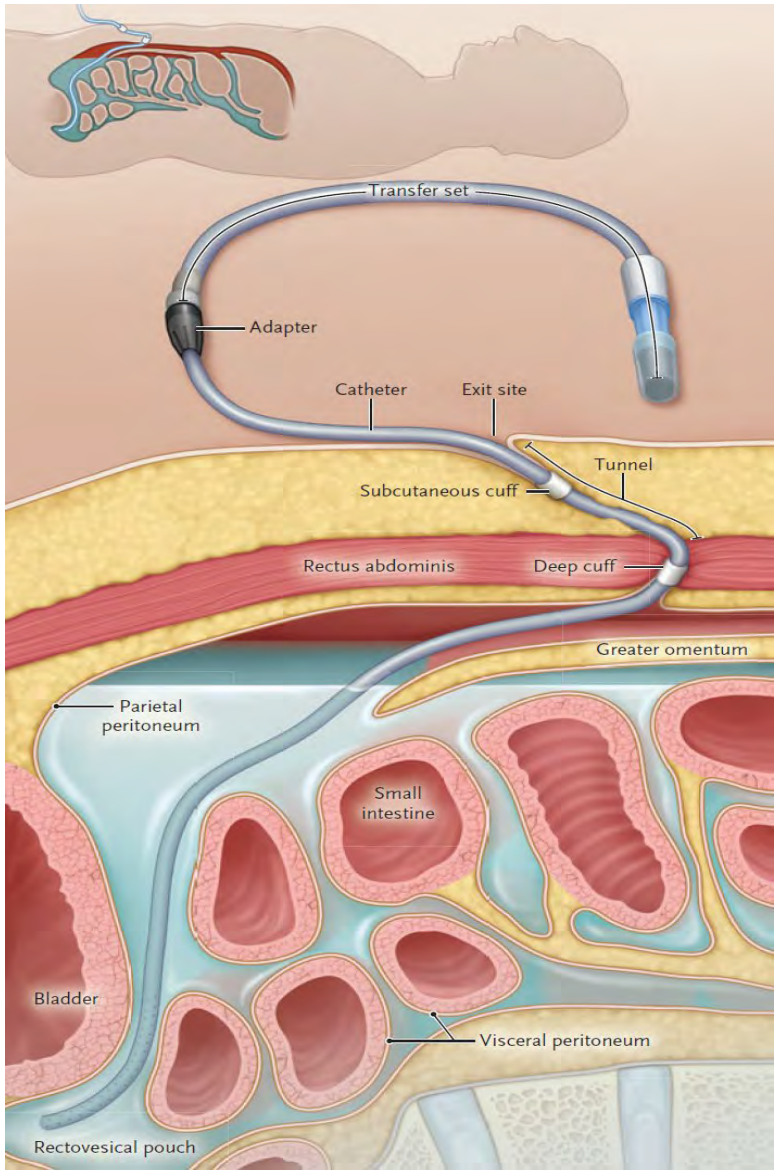
Sense influència en **mortalitat**



Reis Cardiorenal Med 2023

Quan tot falla: diàlisi peritoneal





Metaanàlisi 20 estudis, < 1000 pacients

Estudis sempre observacionals, gairebé tots **ICFER** i relativament joves

FG inici molt variable (10 – 49 ml/min): heterogeneïtat en concepte "IC refractària"

Cert benefici: **millora NYHA**, discreta millora **FEVE**, reducció **durada ingressos**, estabilitat FG

Sense efecte significatiu en **mortalitat**

Teitelbaum N Eng J Med 2021
Timóteo Heart Fail Rev 2023

Conclusions

1. La congestió ha passat de ser una dada clínica de la IC a un **objectiu diagnòstic i terapèutic** de primera magnitud
2. No avaluar **adequadament** la congestió amb exploració + imatge + biomarcadors comença a ser **mala praxi**
3. En ICA disposem ja de **guiatge més objectiu** per administrar **furosemida**. Comença a ser també **mala praxi** no controlar la **diüresi i la natriüresi** durant el procés de descongestió
4. El **bloqueig doble/triple** de la nefrona probablement ha vingut per quedar-s'hi. Es possible que en breu es perfili la combinació més apropiada per a cada tipus de pacient.
5. Malauradament, queda encara molt per saber de la congestió en el **pacient estable**

Bellvitge Hospital Universitari 50 anys

Gràcies

Generalitat de Catalunya

Institut Català de la Salut Metropolitana Sud

IDI BELL

Universitat de Barcelona

Bellvitge Hospital en Xarxa