Loop Diuretics in Infants with Heart Failure

Snigdha Bhatia, MBBS,* Mohammed Q. Mehdi, MBBS,* Sunil K. Jain, MD*†

*Departments of *Pediatrics and †Neonatology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX*

NeoReviews™

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Loop Diuretics in Infants with Heart Failure
Snigdha Bhatia, Mohammad Q. Mehdi and Sunil K. Jain
NeoReviews 2021;22:e309
DOI: 10.1542/neo.22-5-e309

Interno Pablo Delgado Pérez

21 de Mayo 2021

OBJETIVOS

1. Explicar la hemodinámica de la insuficiencia cardiaca en niños.

2. Describir el rol y el mecanismo de acción de los diuréticos de asa con insuficiencia cardiaca.

3. Identificar las propiedades farmacodinámicas de los diuréticos de asa que pueden impedir su eficacia en lactantes.

INTRODUCCIÓN

Definición:
"Incapacidad del corazón para mantener un gasto cardiaco suficiente para el organismo, para ofrecer un débito de oxígeno y nutrientes adecuado a los diferentes órganos que permitan su correcta función y crecimiento".

"Síndrome clínico y fisiopatológico progresivo resultando en edema, dificultad respiratoria, retraso del crecimiento e intolerancia al ejercicio junto con trastornos circulatorios, neurohormonales y moleculares ".

- ✓ La IC pediátrica empeora con el tiempo y a menudo se asocia con un pronostico poco favorable.
- ✓ La mayoría de los lactantes afectados por CC clínicamente significativas tienen riesgo de desarrollar IC.
- ✓ USA 2018: En admisiones por IC aguda descompensada, CC estuvo presente en el 58%.
- ✓ En pediatría, existe falta de consenso en el manejo de la IC. El tratamiento se basa en guías de adultos.
- ✓ Dosificación: farmacocinética, farmacodinamia, dosis subterapéuticas o toxicas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

GC= VS x FC

VS depende de:
- Precarga
- Poscarga
- Contractibilidad

Depende de:
- Contracción ventricular
- Integridad de la pared ventricular
- Competencia valvular

Fisiología corazón fetal:
- ✓ Circulación paralela → protectora en el útero a defectos estructurales.
- ✓ Miocitos fetales → mas pequeños, menos miofibrillas, mitocondrias, elementos contráctiles, menos Ca intracelular.
- ✓ Rigidez miocárdica y limitada capacidad de llenado.
- ✓ Aumento de FC es el principal mecanismo compensatorio en fetos y neonatos.

Función cardiaca neonatal:
Disminución RVP → aumenta flujo arterial pulmonar → aumento retorno venoso a AI → aumenta el volumen en VI → aumenta n° miocitos → crecimiento mas rápido del VI.
Aumento de FC → principal mecanismo compensatorio del bajo GC.

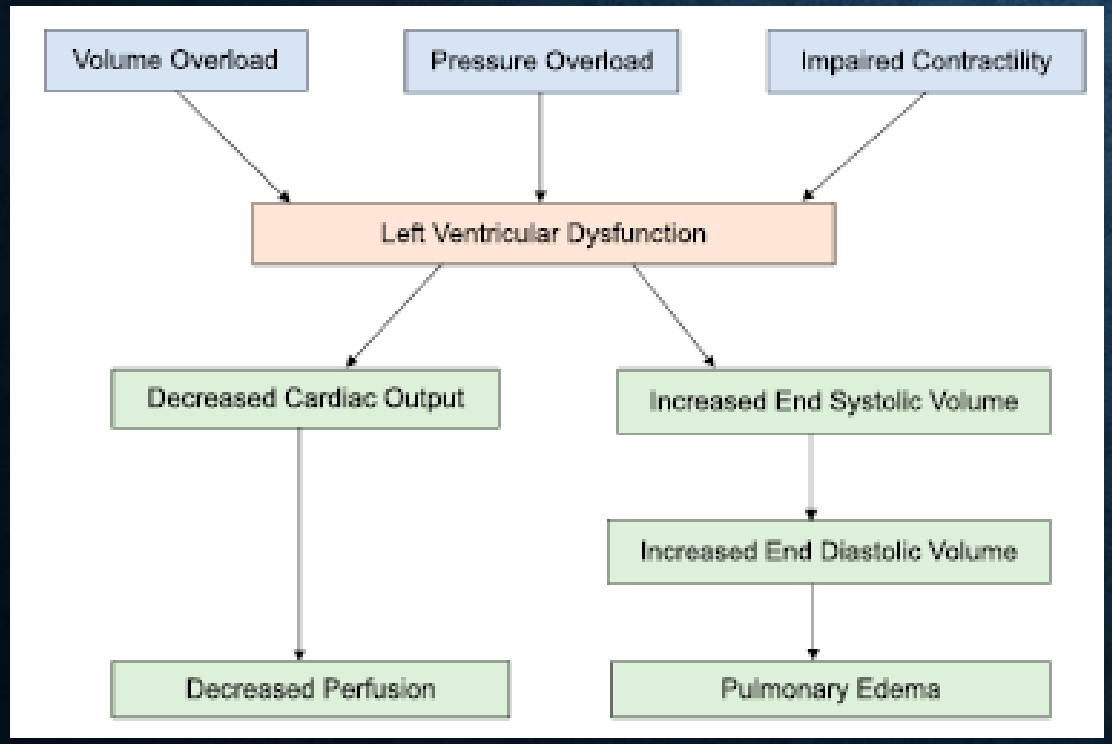
FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

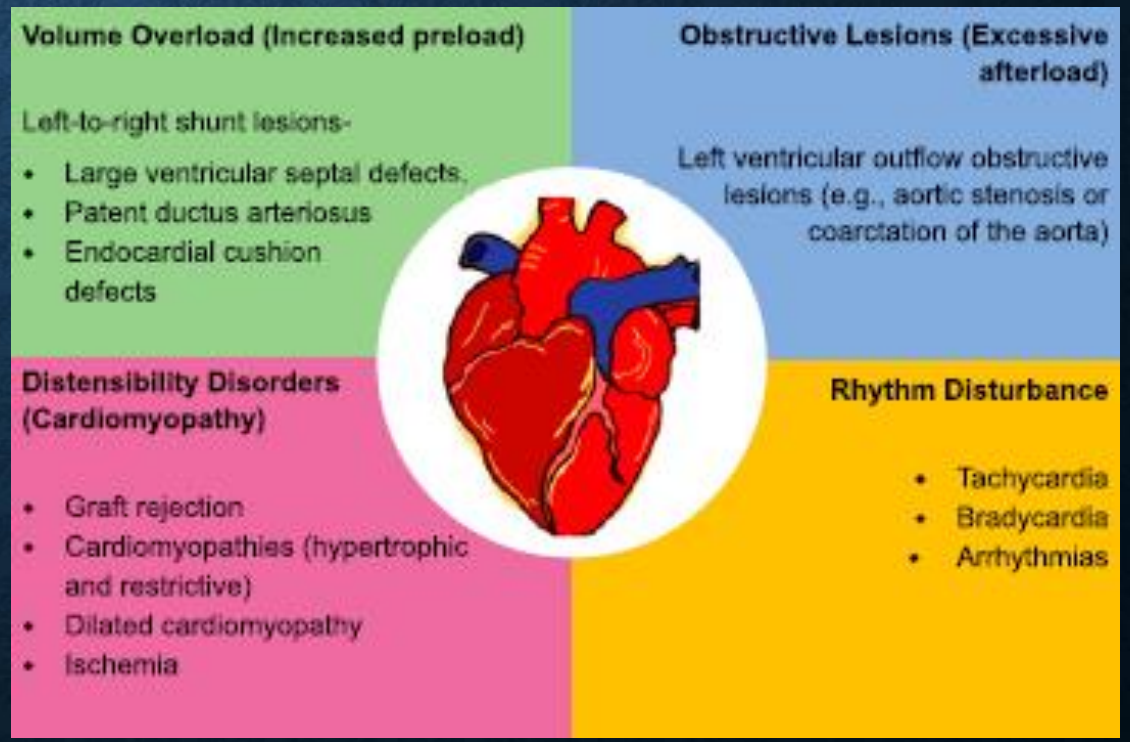
Disfunción del VI

✓ Por disfunción sistólica → disminución de la contracción ventricular y GC.

→ causa común de IC en pediatría.

✓ Por disfunción diastólica → disminución de la relajación ventricular y volumen de llenado ventricular.

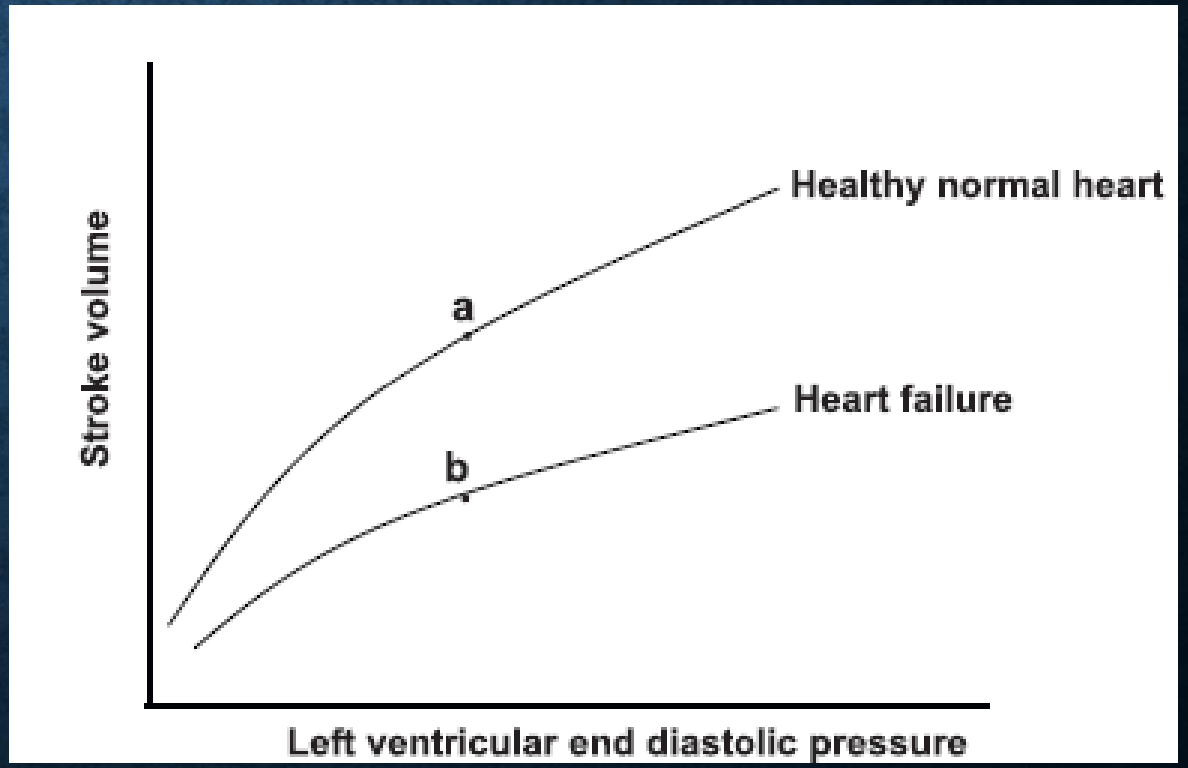




MECANISMOS COMPENSATORIOS

- ✓ IC genera disminución de la perfusión tisular secundario a la disminución de la PAM.
- ✓ 3 mecanismos compensatorios:
  - Mecanismo de Frank-Starling
  - Activación neurohormonal
  - Activación RAAS
- ✓ Inicialmente, estos mecanismos son beneficiosos, pero a largo plazo conduce a un empeoramiento de la IC.

Mecanismo de Frank-Starling



Activación Neurohormonal:

- ✓ Aumento resistencia vascular sistémica por vasoconstricción periférica. Retención de Na y agua.
- ✓ Cambios en el volumen arterial es detectado por barorreceptores de la aorta y del seno carotideo
- ✓ Barorreceptores mantienen un adecuado volumen circulante efectivo
- ✓ SNS mantiene adecuada contractibilidad, FC y vasoconstricción periférica

Adecuada presión arterial y perfusión hacia los órganos

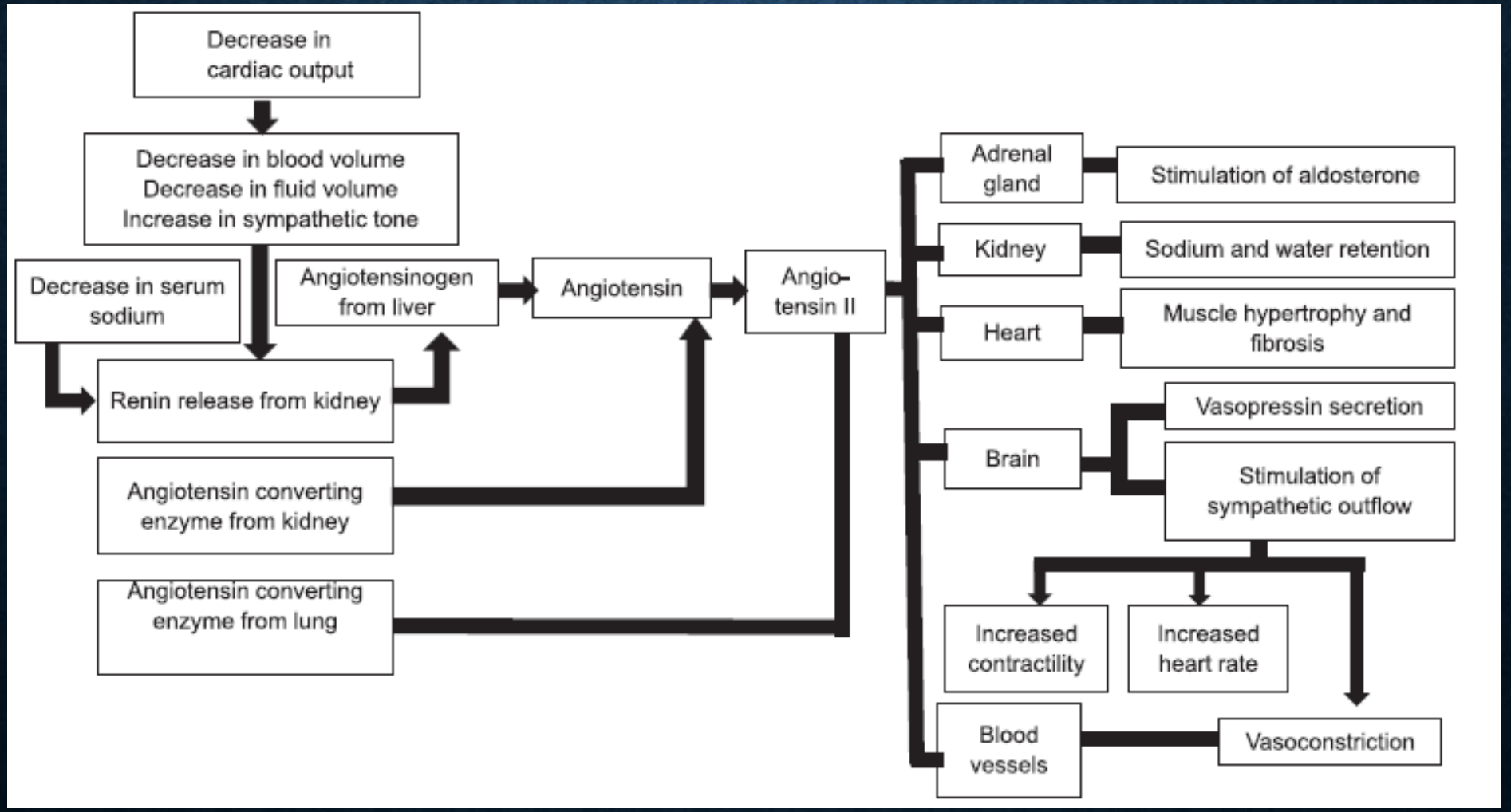
- ✓ Disfunción miocárdica → bajo GC → disminución volumen circulante → disminución SNP y aumento del SNS → aumento FC, contractibilidad y vasoconstricción periférica.
- ✓ La activación simpática a largo plazo provoca cambios cardiacos, renales y vasculares.
- ✓ Hipoxia e hipercapnia se correlacionan con activación neurohormonal, peor capacidad funcional y menos esperanza de vida.

Activación eje RAAS

Fundamental para la regulación del Na y agua del cuerpo.

IC → activación prolongada → cambios cardiacos y renales irreversibles.

Los niveles de renina y aldosterona son un fuerte indicador de la severidad de su desbalance hemodinámico.



ENFOQUE TERAPÉUTICO EN IC NEONATAL Y PEDIÁTRICA

- ✓ Objetivo: minimizar síntomas y optimizar el crecimiento hasta procedimiento definitivo.
- ✓ Lo mas importante es identificar y tratar alteraciones anatómicas o eléctricas.
- ✓ Retención de fluidos y congestión son hallazgos característicos.
- ✓ Farmacoterapia esta dirigida a:
  - Aliviar la congestión sistémica,
  - Retardar el progreso de la disfunción ventricular
  - Mejorar la supervivencia.
- ✓ Pilares del tratamiento:
  - Diuréticos → disminuir sobrecarga de volumen.
  - Inotrópicos → mejorar la contractibilidad.
  - Vasodilatadores → disminución de la poscarga
  - B bloqueadores → inhibir la sobrestimulación adrenérgica.

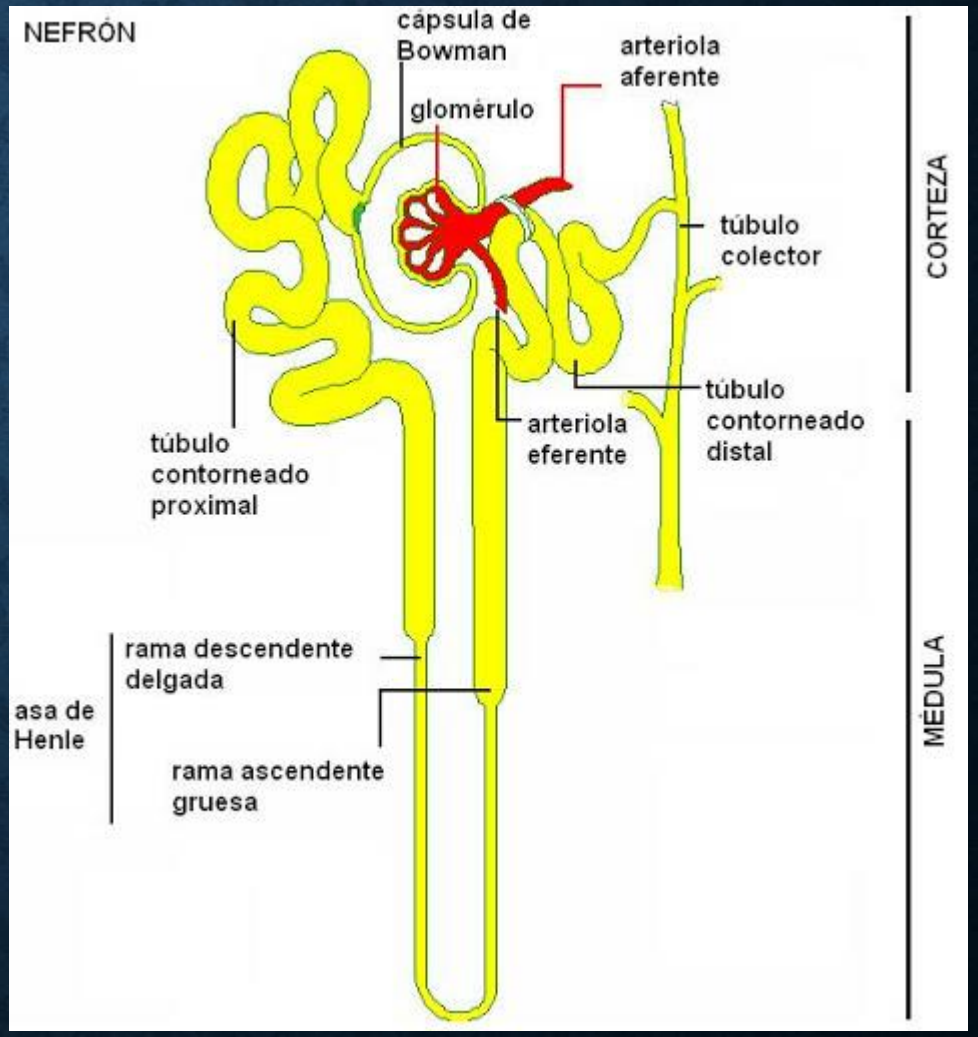
DIURÉTICOS

- ✓ Mecanismo de acción: inhibición de transportadores de electrolitos en diferentes sitios de la nefrona → perdida de fluidos y descongestión.

- ✓ Diuréticos de asa:
  - Actúan sobre la porción ascendente gruesa del asa de Henle.
  - Inhibiendo la reabsorción de Na y Cl.
  - Logrando un balance negativo de Na, Cl y agua y reduciendo el líquido extracelular.

- ✓ Tiazídicos:
  - Actúan sobre el túbulo contorneado distal.
  - Impiden la reabsorción de Na y Cl.

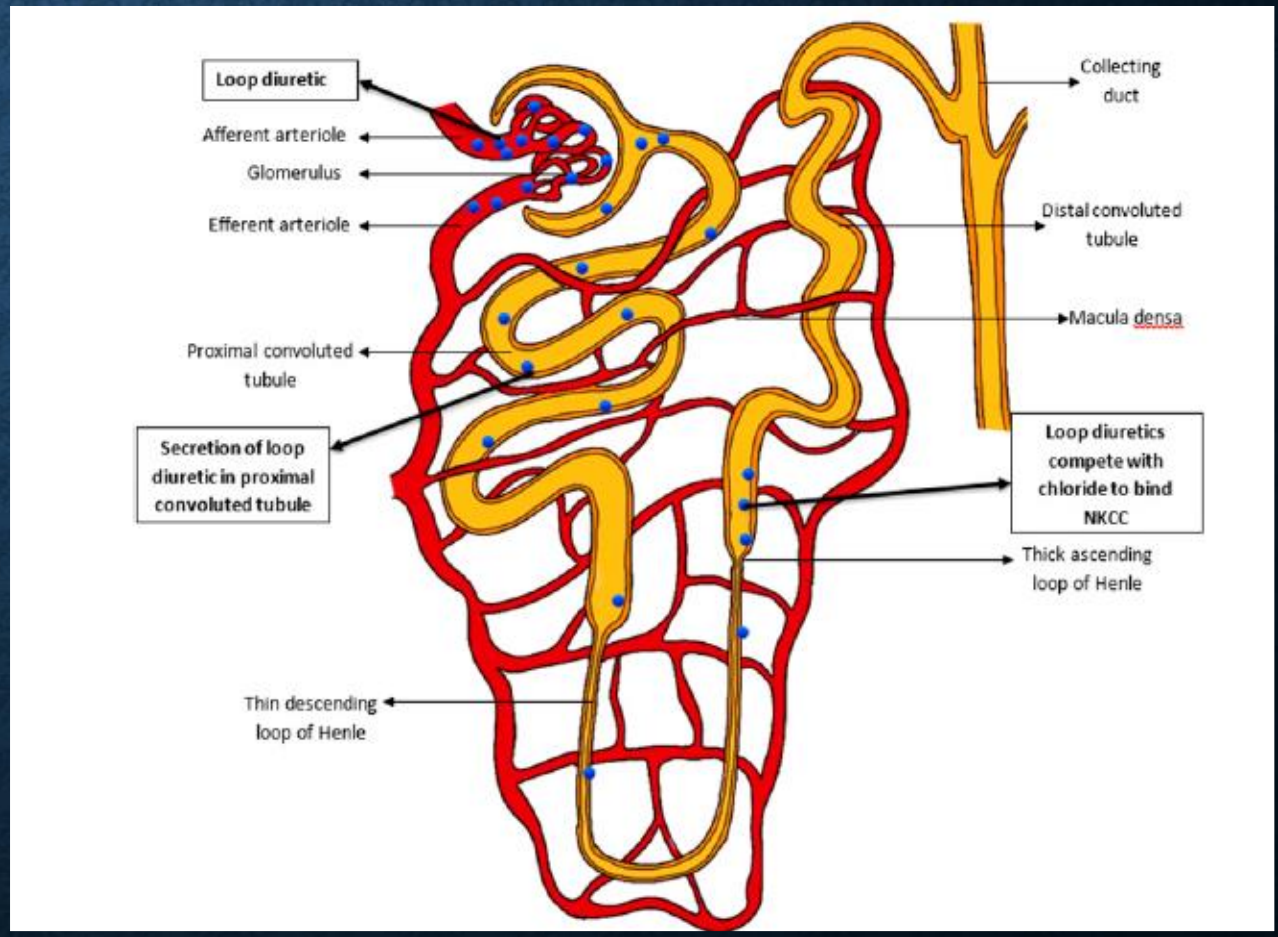
- ✓ Antagonistas receptores mineralocorticodes:
  - Actúan sobre el túbulo colector
  - Impide la reabsorción de Na
  - Ahorradores de K.
  - Efectos antifibróticos y antirremodelantes en el corazón.



DIURÉTICOS DE ASA EN INSUFICIENCIA CARDIACA PEDIÁTRICA

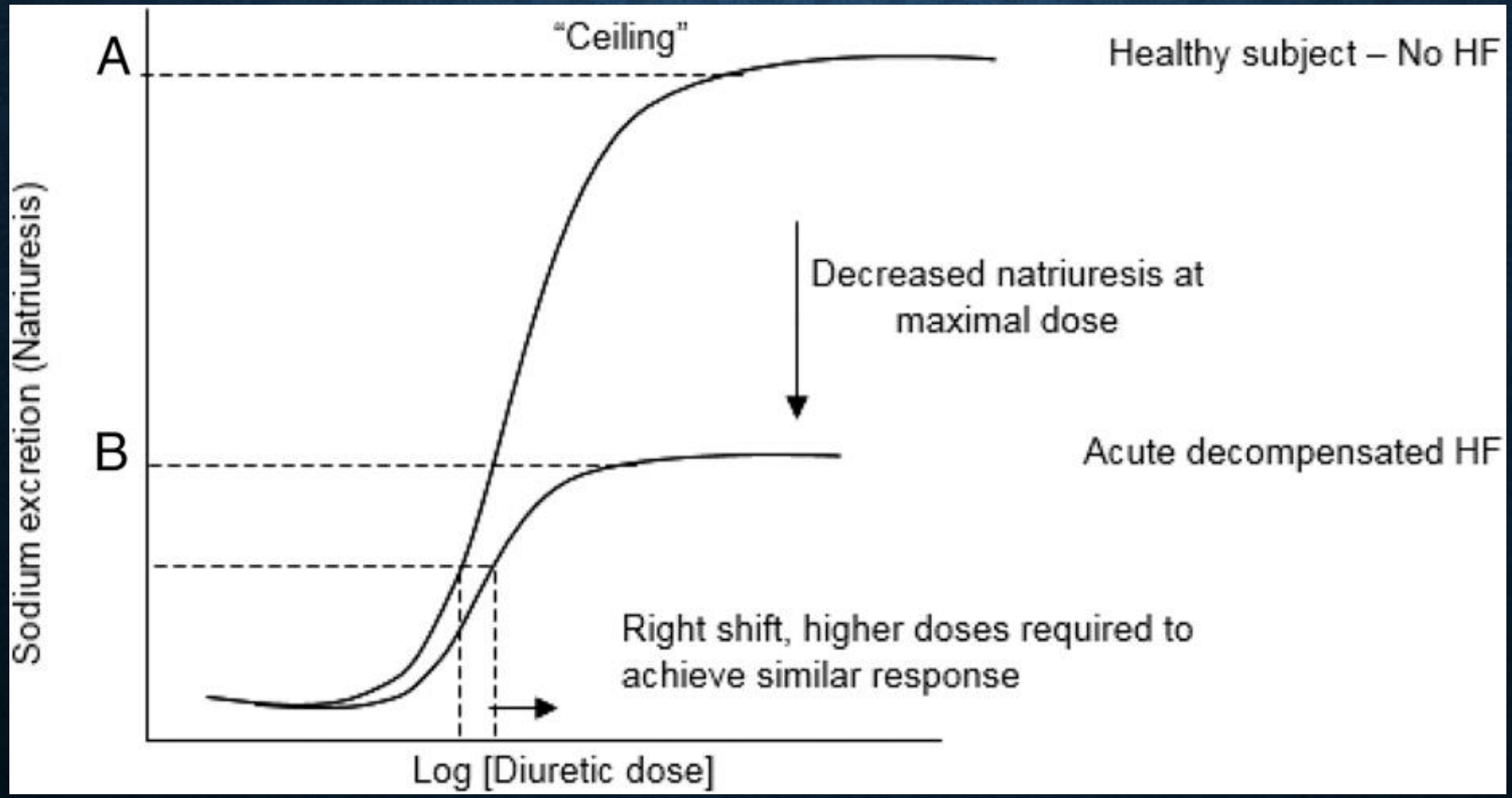
Furosemida:

- ✓ Medicamentos mas usado en IC pediátrica.
- ✓ inicialmente usado para el manejo de hipertensión y edema.
- ✓ Por sus propiedades natriuréticas permite restablecer los niveles de Na y la volemia
- ✓ Mecanismo de acción:
- ✓ Bloquea los contransportadores de Na-K-Cl en el asa de Henle.
- ✓ Inhibe el mismo contrasportador a nivel de la macula densa.
- ✓ Dosis inicial: 1 mg/kg/dosis c/12-24h.



Farmacodinamia: "efecto techo"

- Se requiere una dosis mínima para lograr el efecto deseado.
- Mientras mayor es la dosis mayor es la natriuresis hasta alcanzar un efecto máximo.
- Después de que se alcanza el efecto máximo, dosis mas altas no van a aumentar la natriuresis.
- En IC aguda descompensada la curva se desplaza hacia la derecha.



Fenómeno de frenado:

✓El objetivo de los diuréticos de asa no solo es aumento de la natriuresis sino que también lograr a corto plazo un balance negativo de Na, Cl y agua, y así disminuir el VEC.

✓Después de una dosis, la natriuresis inicial es seguida por un periodo de retención de Na postdiuretica.

✓ Esto es un mecanismo de defensa que previene la depleción severa del VEC con el uso prolongado del diurético en pacientes con IC.

Remodelado de nefronas:

✓ Prolongado uso de dosis altas:

- Provoca hiperplasia e hipertrofia de los túbulos contorneados distales → aumenta la capacidad reabsortiva de la nefrona distal.
- También provoca alcalosis metabólica e hipokalemia → afectan al remodelado.

Resistencia a los diuréticos de asa:

✓ Por dosis inadecuada, mala adherencia, ERC, Sd nefrótico, hipoproteinemia, antihipertensivos, AINES.

✓ La adición de un segundo diurético (tiazídicos) puede ser necesario para lograr el mismo efecto. Pero hay que tener cuidado con la masiva perdida de Na y K.

✓ No hay ningún ensayo clínico pediátrico que apoye el uso de diuréticos de asa con diuréticos tiazídicos en pacientes con resistencia a diuréticos de asa.

Efectos adversos de los diuréticos de asa asociados al uso prolongado:

- ✓ Hipokalemia
- ✓ Hiponatremia
- ✓ Hipomagnesemia
- ✓ Hipocalcemia
- ✓ Hiperuricemia
- ✓ Deficiencia de tiamina
- ✓ Ototoxicidad
- ✓ Excreción aumentada de Ca y Mg → nefrocalcinosis, enfermedad ósea metabólica, osteoporosis, fracturas.
- ✓ Puede favorecer la estimulación del sistema RAA y SNS estableciendo así un círculo vicioso.
- ✓ Hipotensión

CONSIDERACIONES ESPECIALES

IC en shunt I-D con fracción de eyección preservada:

- ✓ Estos pacientes son manejados con diuréticos a la espera de la resolución Cx o cuando no es posible la Cx.
- ✓ Hay que tener cuidado con el uso de IECA en pediatría:
  - puede conducir a un mayor deterioro debido a la disminución de la poscarga sin un aumento proporcional del GC.
  - Estos pacientes pueden tener insuficiencia renal preexistente.
  - O la fisiopatología de su IC puede no ser explicado por la activación neurohormonal.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

IC en CC complejas → Ventriculo Derecho Sistemico (TGA, hipoplasia ventrículo izquierdo):

- ✓ A pesar del avance en las técnicas quirúrgicas, muchos pacientes desarrollan IC. Es la principal causa de mortalidad en adultos con CC compleja.
- ✓ El manejo convencional de la IC es problemático en estos pacientes, debido a la heterogeneidad de las alteraciones anatómicas, el tipo de cirugía y la edad de presentación.
- ✓ Es importante saber la causa de la IC para saber su fisiopatología y hemodinamia para hacer un manejo adecuado.

- ✓ Históricamente se ha usado IECA/ARAII para disminuir la sobrecarga de volumen y optimizar el crecimiento.
- ✓ Actualmente existe evidencia de que el enalapril no mejora significativamente el crecimiento, la función ventricular o la gravedad de la IC.
- ✓ Un ensayo con placebo controlado en 88 pacientes con 3 años de seguimiento no mostró un beneficio concluyente con el uso de valsartan.
- ✓ Estudios han demostrado beneficios del uso de B bloqueadores en adultos con ventrículo derecho sistemico, pero no en niños.
- ✓ Estos hallazgos nuevamente plantean preguntas sobre el uso rutinario de IECA / ARAII en esta población.

Captopril es frecuentemente utilizado por los cardiólogos infantiles:
Lactantes: 0.3-2.5 mg/kg/día dividido en 8-12 h.
Niños y adolescentes: 0.3-6 mg/kg/día dividido en 8-12 h; dosis diaria máxima 150 mg.
Se recomienda iniciar a las dosis más bajas del rango y aumentar según la respuesta del paciente.

CONCLUSIÓN

- Los diuréticos de asa son frecuentemente usados en el manejo inicial de IC aguda en lactantes y niños.
- No existe evidencia que sustente esta practica en esta población.
- Se debe monitorizar la potencial aparición de efectos adversos.
- Una mala respuesta a los diuréticos en niños con IC aguda descompensada es común y se asocia a peor pronostico.
- La retención de Na compensatoria ocurre en respuesta a la contracción del volumen debido a dosis repetidas de diuréticos de asa.
- Eventualmente, se requiere una dosis más alta o administración concurrente de otro diurético para mantener una respuesta eficaz.
- Las dosis altas de diuréticos de asa estimulan el RAAS y SNS, lo que se asocia a peor pronostico → altas dosis deberían ser evitadas.
- Por lo tanto, el uso de diuréticos de asa en pediatría se deben usar cuidadosamente sobre todo en pacientes crónicos.

REFERENCIAS

- Snigdha Bhatia, Mohammad Q. Mehdi, Sunil K. Jain. (2021). Loop Diuretics in Infants with Heart Failure. NeoReviews May 2021, 22 (5) e309-e319; DOI: 10.1542/neo.22-5-e309. Extraído de: https://neoreviews.aappublications.org/content/22/5/e309
- Moliner E. et al. Park. (2008). Insuficiencia cardiaca en el recién nacido. Protocolos de Neonatología. Sociedad Española de Pediatría. 2° ed. Extraído de: https://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia-en-revision
- Park M. (2015). Insuficiencia Cardiaca Congestiva. Cardiología Pediátrica. Pag 451-464. 6° ed. Editorial Elsevier.