



Congrés de la Societat Catalano-Balear
de Medicina Interna

- XVII Edició -

4 i 5 de maig de 2017
Casa Convalescència. Barcelona

Tallers IC XVII Congrés SCBMI 2017

IC, el ronyó i la diüresi

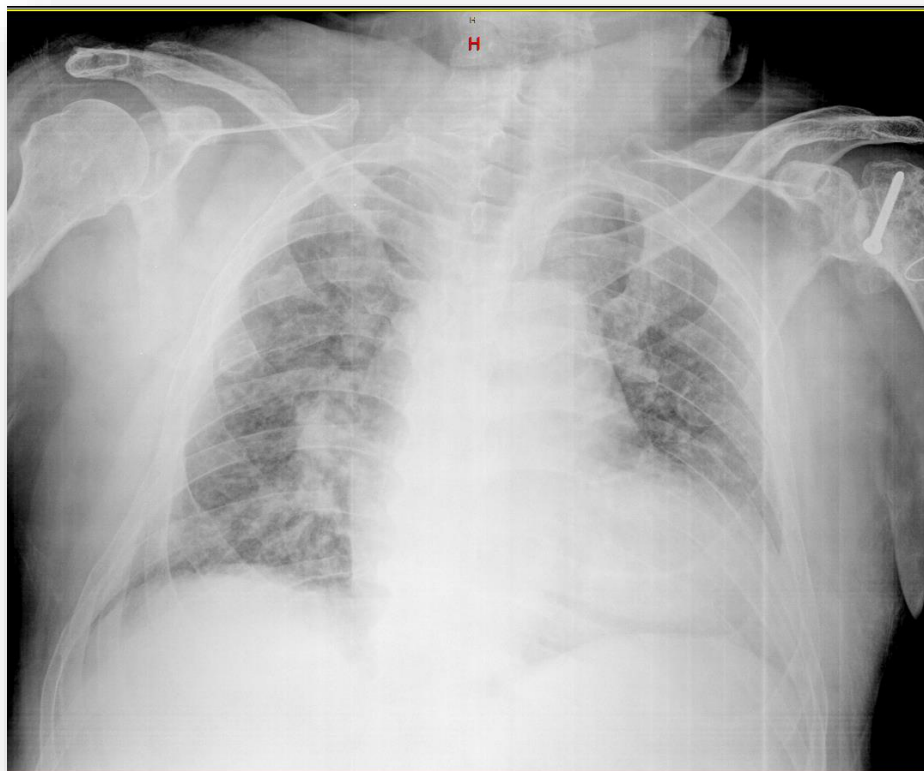
Dr. David Chivite

HUBellvitge



PVD, 75a

- Exfumador 80 p/any, exenol 4 UBE/Dia, polidor de metalls i mecànic
- FRCV: obesitat, **DM II, DL i HTA** de llarga durada
- Transtorn respiratori mixt
- HDA per ulcus sagnant antic, resolta
- **IRC grau III** present en controls des de 2001 (creatinina 128)
- Debut IC + FA **2003**; ECO (no disponible) mostrava FEVE 32% amb segmentarismes, sense afectació valvular significativa (sense més dades)
- Tractament inicial amb carvedilol 6,25 mg/12h, enalapril 10 mg/12h, furosemida 80 mg/dia i TAO



2013 primer ingrés documentat HUB

IC amb predomini edema extremitats

ECG en **FA** amb semiologia HBABEFH

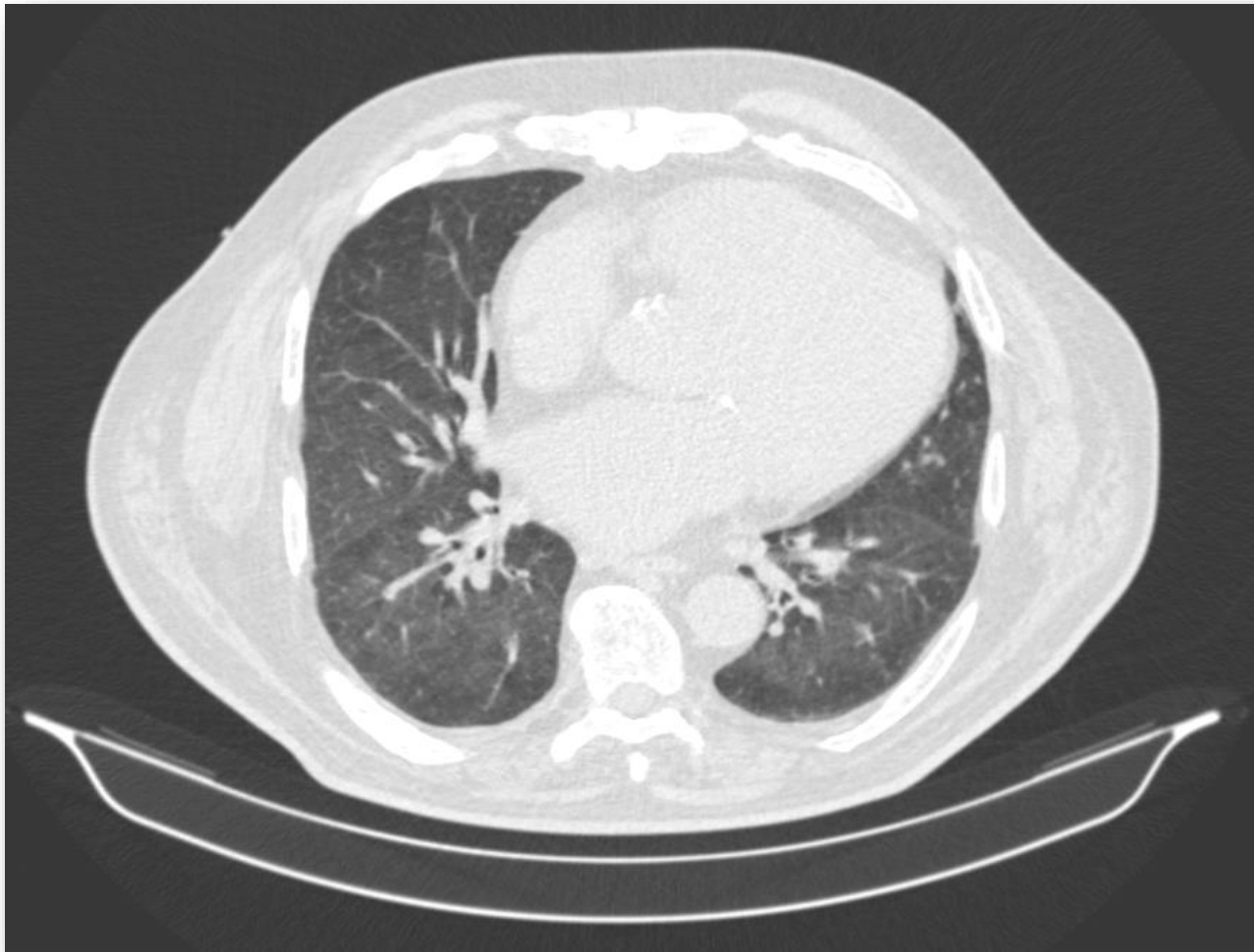
Creatinina 165 $\mu\text{mol/L}$, FG 39 ml/min, Na i K normals, funció hepàtica normal

Corba TnI negativa per a isquèmia

Proteinúria lleu (0,4 g)

ECO abdominal: fetge congestiu, ronyons de mida normal, bona diferenciació còrticomedul·lar

ECOcar confirma **FEVE vora 30%**, segmentarismes de predomini anterobasal, Discreta disfunció VD i PAPs 44 mmHg.
Sense valvulopatia significativa



Cardiomegàlia – augment diàmetre pulmonars – atrapament aeri amb àrees
en vidre desllutrat + zones d'emfisema



- Caldria investigar la **presència de cardiopatia isquèmica** en aquest pacient?
 1. No perquè no te símptomes
 2. En presència de múltiples FRCV estaria indicat de forma directa un KT
 3. Es suficient amb una prova d'imatge (TC coronari)
 4. Es pot plantejar un estudi d'estimulació miocàrdica (SPECT o ECO-DBT)



Invasive coronary angiography is recommended in patients with HF and angina pectoris recalcitrant to pharmacological therapy or symptomatic ventricular arrhythmias or aborted cardiac arrest (who are considered suitable for potential coronary revascularization) in order to establish the diagnosis of CAD and its severity.

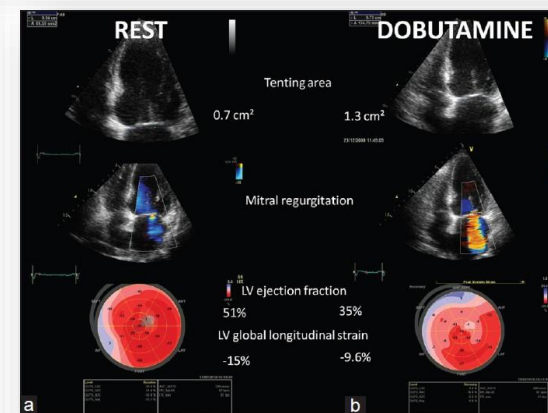
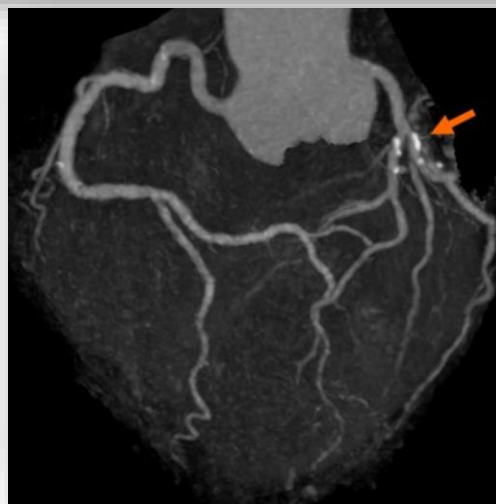
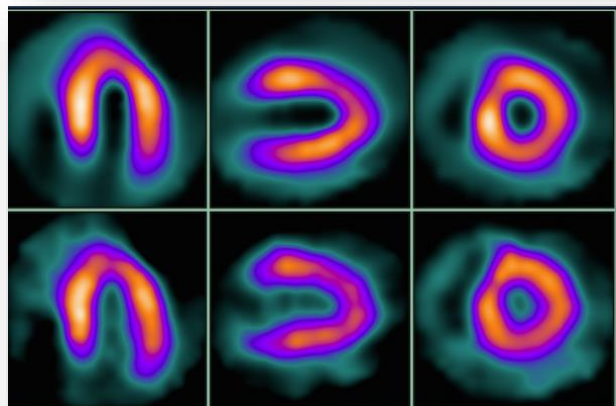
I

C

Invasive coronary angiography should be considered in patients with HF and intermediate to high pre-test probability of CAD and the presence of ischaemia in non-invasive stress tests (who are considered suitable for potential coronary revascularization) in order to establish the diagnosis of CAD and its severity.

Ila

C



SPECT miocàrdic repòs – estimulació farmacològica
NEGATIU per a isquèmia

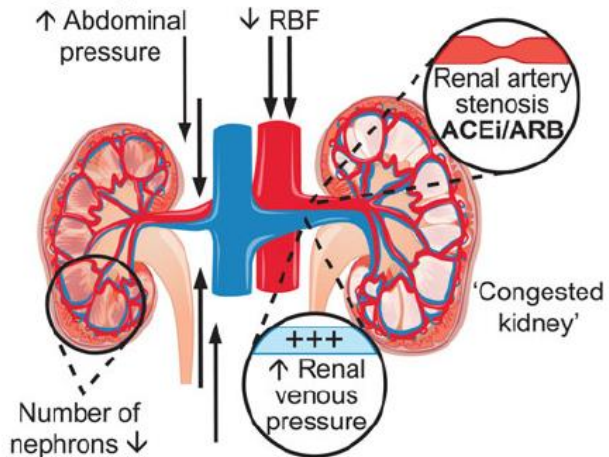


- Alta amb **BB + IECA** =, afegint **espironolactona** a dosi baixa (25 mg/48h) i incrementant **furosemida** a 120 mg/dia
- **5 ingressos 2013 – 2014**; sospita mal compliment terapèutic. Entrada en UFIC-CAR i reforç mesures dieta + líquids + sal. Tot i això persisteix edema crònic (amb ulceracions/flictenes sovint) + desenvolupament d'ascites de petit volum
- Empitjorament lent però progressiu creatinina (140 → 180 → 200) en aquest context
- **ECO Döppler 2014** descarta estenosi arterial renal
- **ECOcar 2014** sense canvis significatius

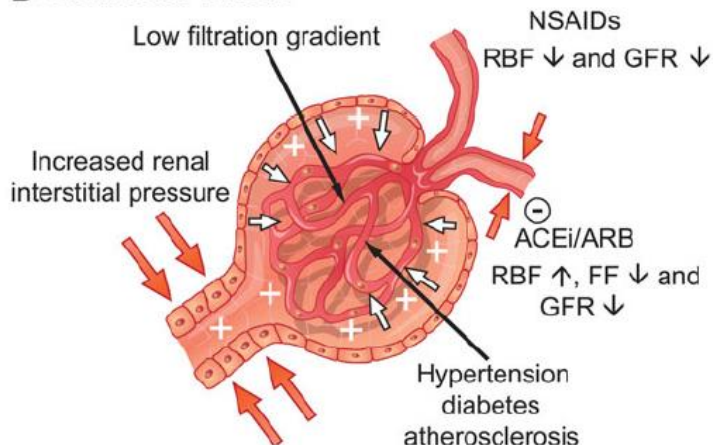


- Arrel d'un ingrés amb deterior agut moderat de creatinina (de 178 a 215) a mitjans 2015 es decideix **retirada d'espironolactona i IECA**; inici VD amb nitrats TTS + hidralazina.
- Necessitats **creixents de furosemida** fins a 160 mg/dia. Funció renal estabilitzada al voltant de 170 – 180 $\mu\text{mol/L}$ amb ionograma sempre normal (ocasionalment suplement amb dosis baixes de K)

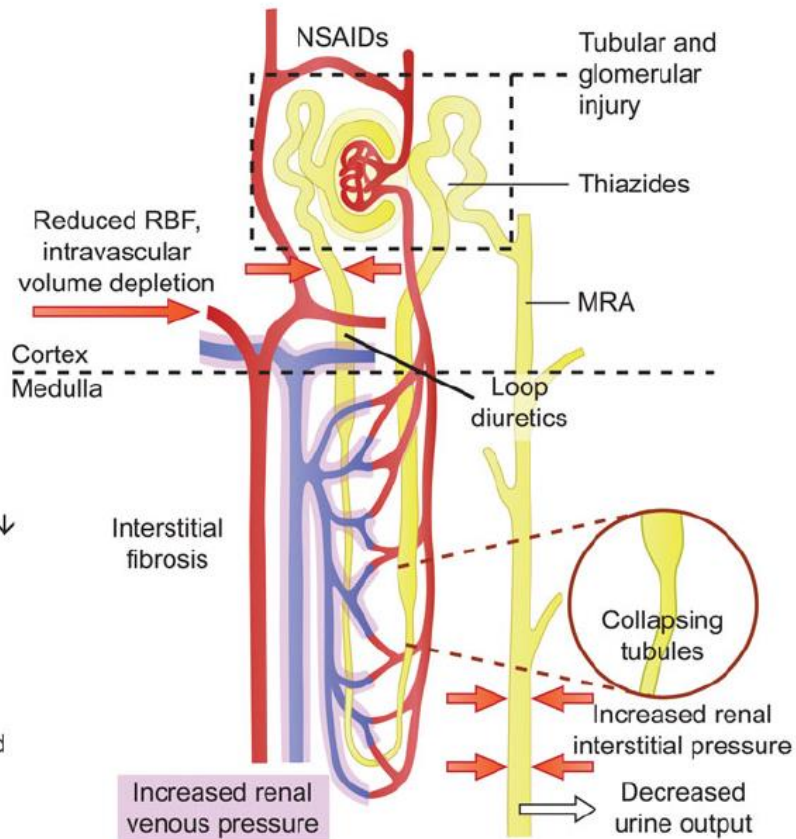
A Organ specific factors



B Glomerular factors



C Nephronic factors



Worsening Renal Function i Acute Kidney Injury en IC



Clinical Update

The kidney in heart failure: an update

Kevin Damman^{1*} and Jeffrey M. Testani²

WRF: incidir sobre ús medicació RAAS si no es millora amb maneig de diürètics o si genera hipotensió excessiva

Però, ¿quin és el dintell de disfunció renal per decidir si retirem un IECA/ARA II si progressa el deterior del FG malgrat gestió apropiada de diürètics?

WRF in chronic HF/AKI in acute HF

Serum creatinine/eGFR

Additional criteria

Chronic HF (WRF)^a

≥ 26.5 μmol/L and ≥ 25% increase in sCr^b OR ≥ 20% decrease in eGFR over 1–26 weeks

Deterioration in HF status but not leading to hospitalization

Acute HF (AKI)^a

Increase 1.5–1.9 times baseline sCr within 1–7 days before or during hospitalization OR ≥ 26.5 μmol/L increase in sCr^b within 48 h OR Urine output < 0.5 mL/kg/h for 6–12 h

Deterioration in HF status or failure to improve OR Need for inotropes, ultrafiltration or renal replacement therapy



Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease?

Aimun Ahmed^a Tom Jorna^b Sunil Bhandari^b

Nephron 2016;133:147-158

Assaigs clínics benefici **IECA/ARA II** en **ICFER**: FG generalment mai < 45

Assaigs clínics **IECA/ARA II** en **IRC**: molt pocs amb FG < 45 i alguns només avaluen proteïnúria amb FG > 60

Sospita (mai confirmada de forma fefaent) que per a **FG < 30** el benefici clínic d'IECA/ARA II en ICFER/IRC **és inferior** al risc de **progressió del deterior de FG** que posi el pacient en risc de TSR o mortalitat

STOP-ACEi: avaluarà efecte **retirada** IECA/ARA II en pacients amb **IRC grau IV-V** que han presentat un **declivi persistent** del FG en els 2 anys previs

No exclou pacients amb IC!

Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial

Sunil Bhandari^{1,2}, Natalie Ives³, Elizabeth A. Brettell³, Marie Valente³, Paul Cockwell⁴, Peter S. Topham⁵, John G. Cleland⁶, Arif Khwaja⁷ and Meguid El Nahas⁷

Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 255-261



- Retirat IECA el pacient sembla estar desenvolupant **resistència a diürètics**. ¿Què podem fer?
 1. Incrementar dosi de furosemida
 2. Afegir una tiazida
 3. Afegir un ARM
 4. Valorar altres alternatives més enllà de diürètics

Tractament simptomàtic
sense proves concloents
d'impacte en
morbimortalitat

Objectiu: assolir si es pot
euvolemia sense
generar hTA o deteriorar
funció renal

Elecció segons guies:
diürètics de nansa

Ús crònic probablement
estimula eix RAA
(hiperaldosteronisme)

Table 7.3 Doses of diuretics commonly used in patients with heart failure

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics^a				
Furosemide	20–40		40–240	
Bumetanide	0.5–1.0		1–5	
Torsemide	5–10		10–20	
Thiazides^b				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5–10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5–100	
Metolazone	2.5		2.5–10	
Indapamide ^c	2.5		2.5–5	
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Spirolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100– 200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

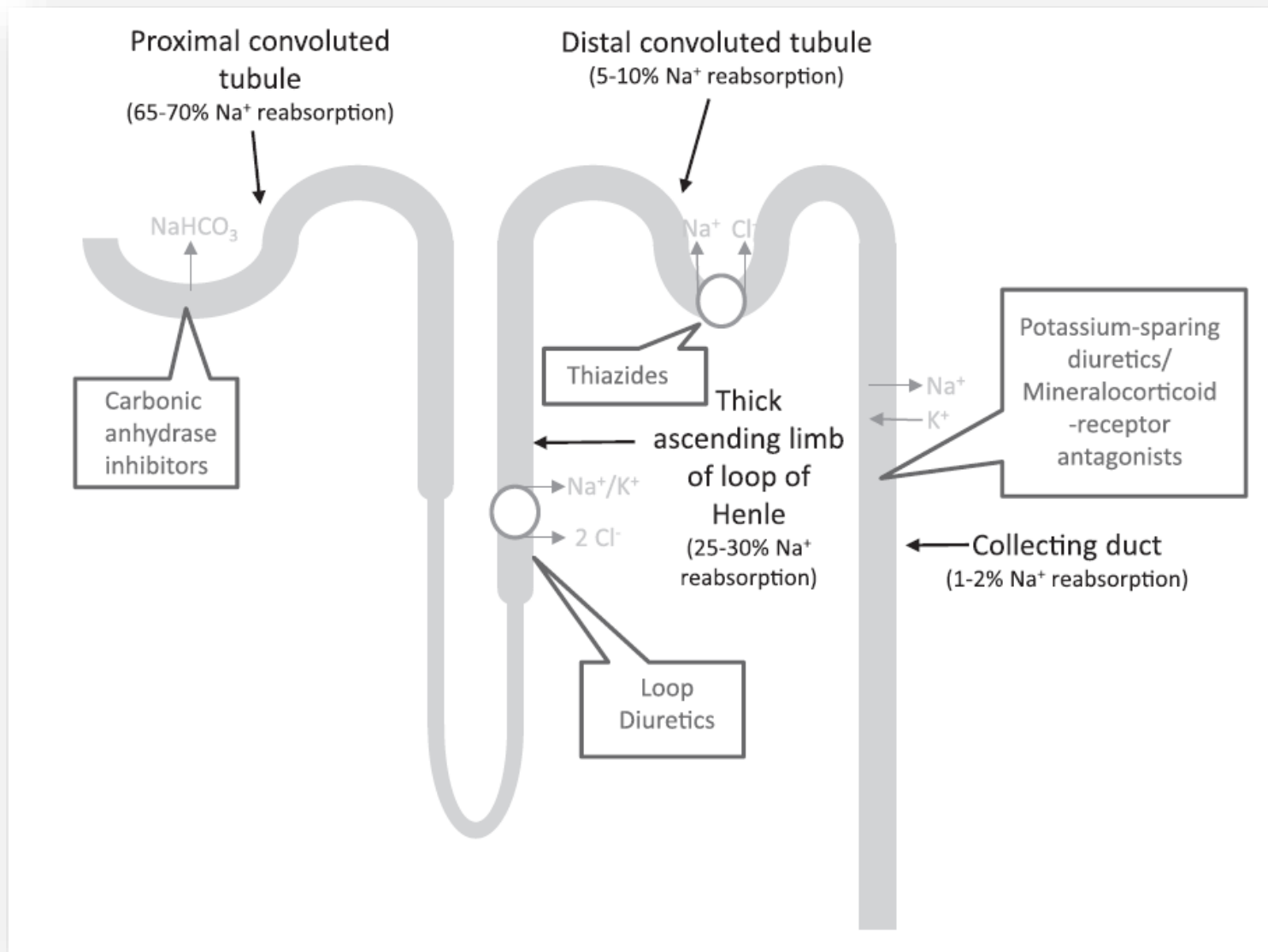
ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker.

^aOral or intravenous; dose might need to be adjusted according to volume status/weight; excessive doses may cause renal impairment and ototoxicity.

^bDo not use thiazides if estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m², except when prescribed synergistically with loop diuretics.

^cIndapamide is a non-thiazide sulfonamide.

^dA mineralocorticoid antagonist (MRA) i.e. spironolactone/eplerenone is always preferred. Amiloride and triamterene should not be combined with an MRA.



Insufficient diuretic response/diuretic resistance:

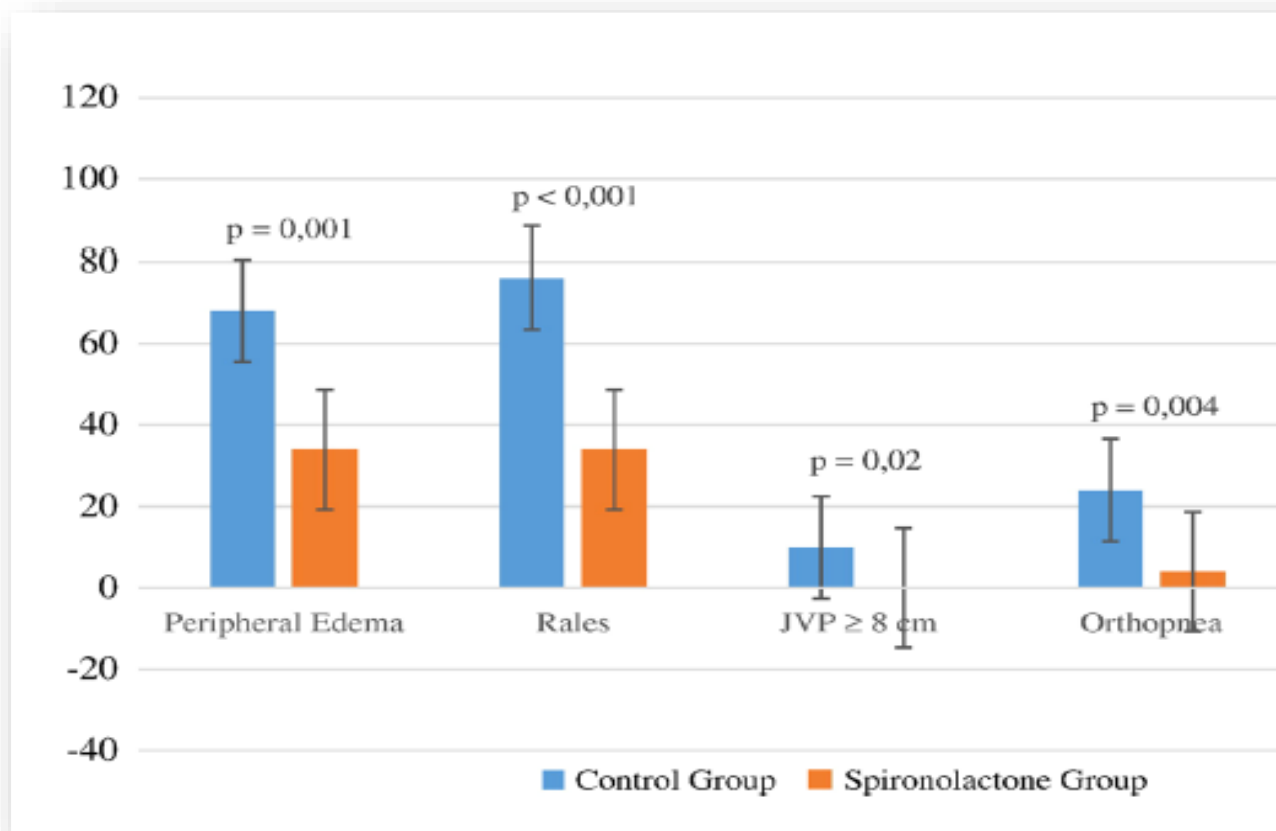
- Check adherence and fluid intake.
- Increase dose of diuretic.
- Consider switching from furosemide to bumetanide or torasemide.
- Add MRA/increase dose of MRA.
- Combine loop diuretic and thiazide/metolazone.^b
- Administer loop diuretic twice (or more times) daily or on empty stomach.
- Consider short-term i.v. Infusion of loop diuretic.
- Consider ultrafiltration.

Renal impairment (rising creatinine/BUN-urea):

- Check for hypovolaemia/dehydration.
- Exclude use of other nephrotoxic agents, e.g. NSAIDs, trimethoprim.
- Withhold MRA.
- If using concomitant loop and thiazide diuretic stop thiazide diuretic.
- Consider reducing dose of ACE-I/ARB.
- Consider haemofiltration/dialysis.

Resposta insuficient o
resistència: VAL TOT

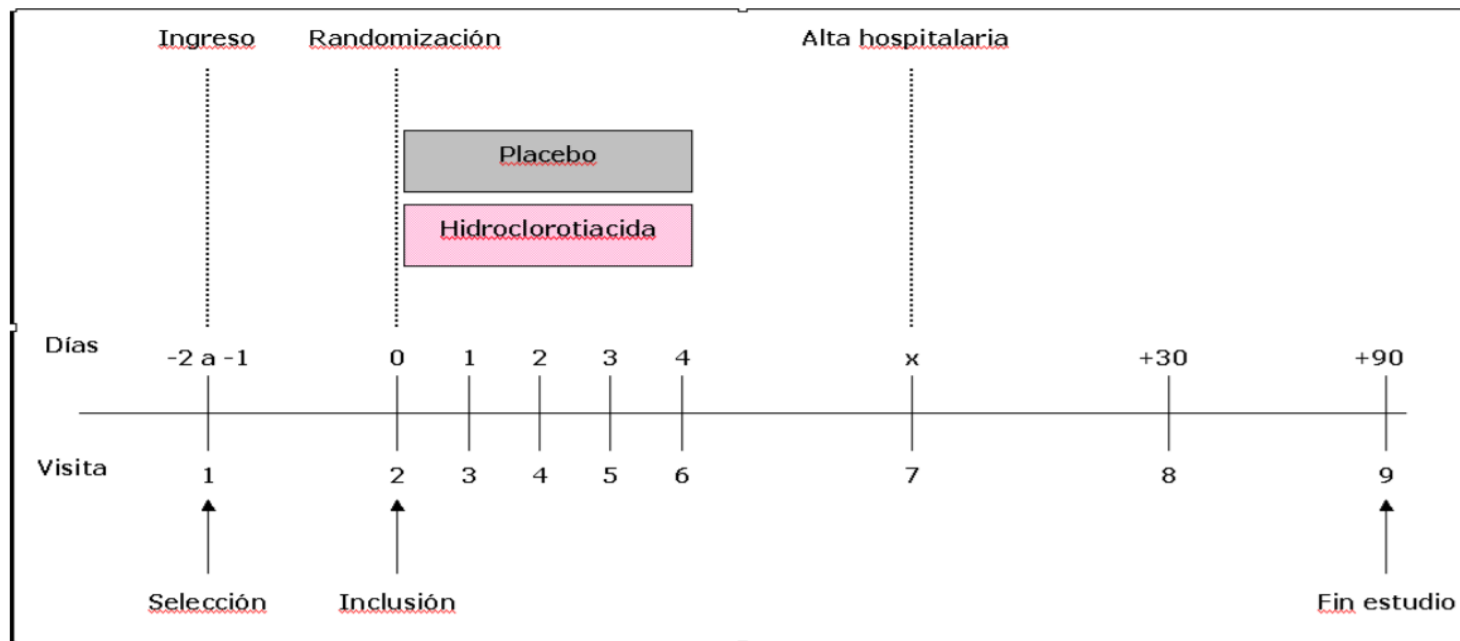
Afectació renal:
primer aturar
combinacions,
després actuar sobre
IECA/ARA II (opinió
d'experts)



Molt poques dades sobre ús de ARM a **dosis superiors a les usades per a tractament neurohumoral IC (RALES, EPHESUS, EMPHASIS)**

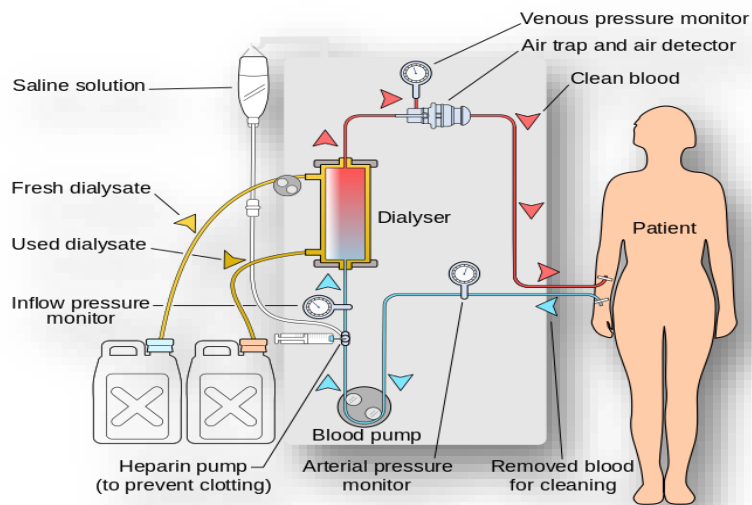
Encara menys dades en pacients amb FG < 50 o K > 5,0

Estudio CLOROTIC

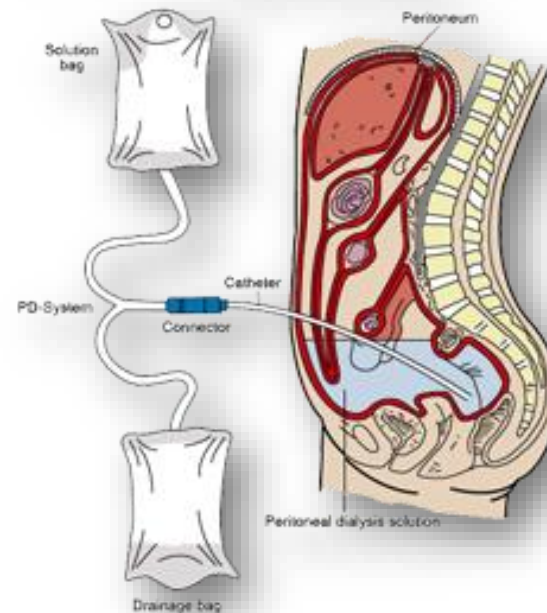


Dades **molt escasses i antigues** sobre tiazídics. El paradigma clàssic de manca d'efectivitat en FG baixos s'ha posat en dubte

Estudi CLOROTIC (SEMI): efectivitat HCTZ a dosi ajustada a FG en IC aguda (diüresi, símptomes): en curs (fiquem pacients amb FG de 20...)



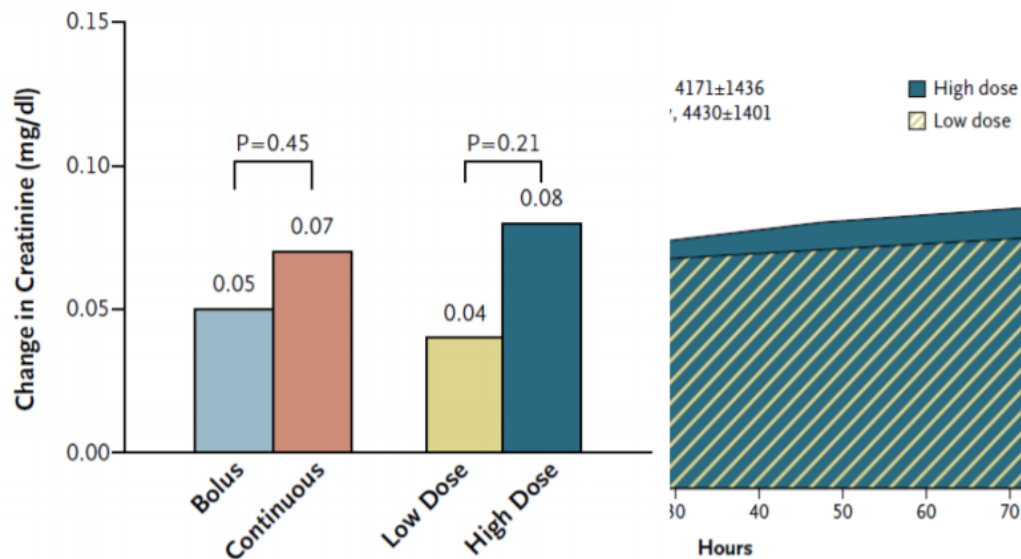
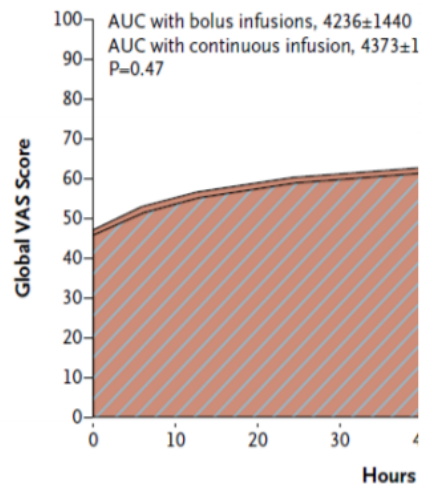
Principle of Peritoneal Dialysis





- Increment freqüència de controls per **empitjorament de la clínica congestiva**. Inici de tandes de furosemida en bolus/perfusió a H. Dia
- Adició i retirada intermitent de **HCTZ** (25 – 50 mg) i **espironolactona** (12,5 – 50 mg) en funció de resultats controls de creatinina i K. FG oscil·lant 25 – 30 ml/min. **Nt-proBNP 1500 - 2500**
- Valoració inicial NEF: es **desestima per a diàlisi peritoneal** per obesitat/malaltia respiratòria. Inici seguiment per si candidat a HD en futur. Sense canvis en medicació

A Bolus vs. Continuous Infusion



No hi ha dades suficients per recomanar bolus vs perfusió, però:

Subanàlisi DOSE en funció de dosi prèvia crònica:

- < 160 mg/dia: millor resposta clínica (congestió, diüresi en 72h) si perfusió
 - > 160 mg/dia: millor bolus; malgrat tot major morbimortalitat

**The urinary sodium : potassium ratio and response to diuretics in
resistant oedema**

WILLIAM D. ALEXANDER*
M.R.C.P.

D. F. LEVINE
M.R.C.P.

R. A. BRANCH†
M.R.C.P.

M. HARTOG
D.M., M.R.C.P.

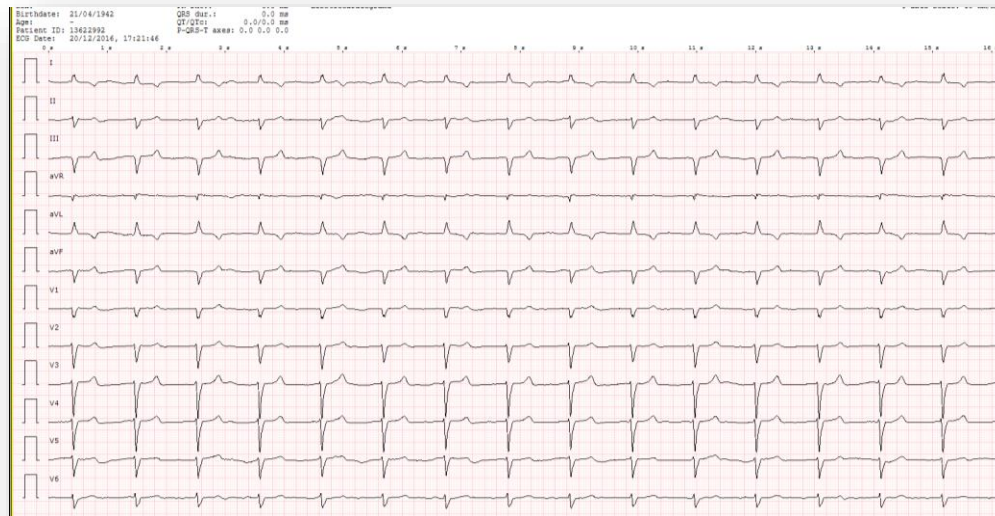
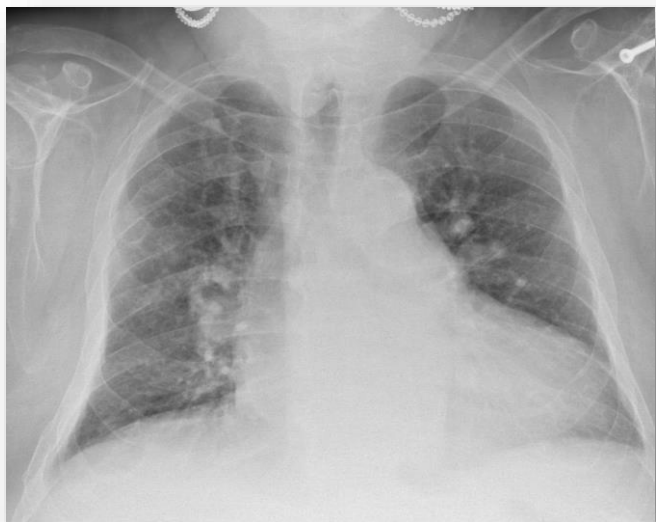
University Department of Medicine, Bristol Royal Infirmary, Bristol

↓ Na_u ↓ K_u

↓ Na_u ↑ K_u

TIACIDICO

AHORR K



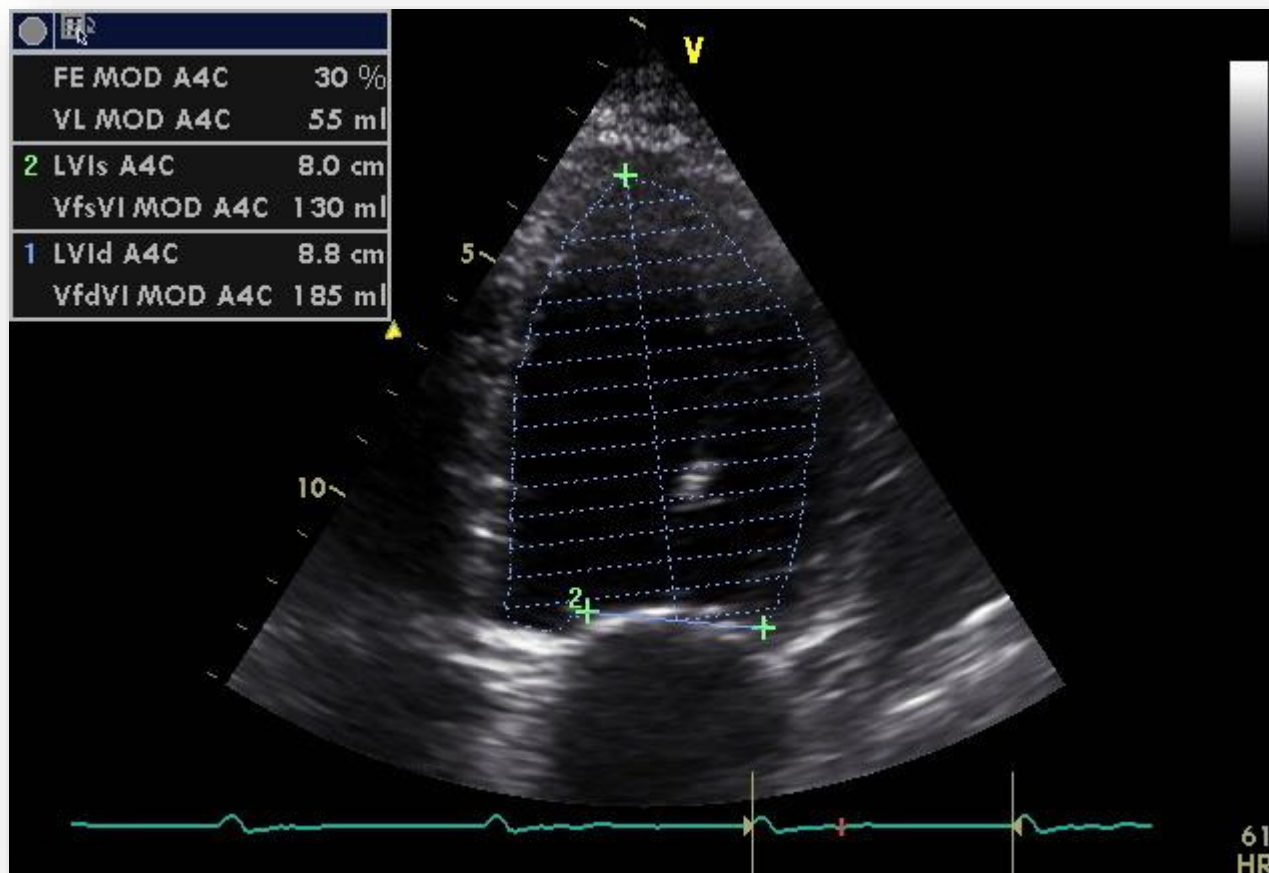
2016 dos ingressos per sobreinfecció bacterièmica (focus indeterminat + focus urinari/respiratori)

Primer ingrés creatinina arriba a **300/FG 17**; bona resposta a intensificació furosemida e.v.

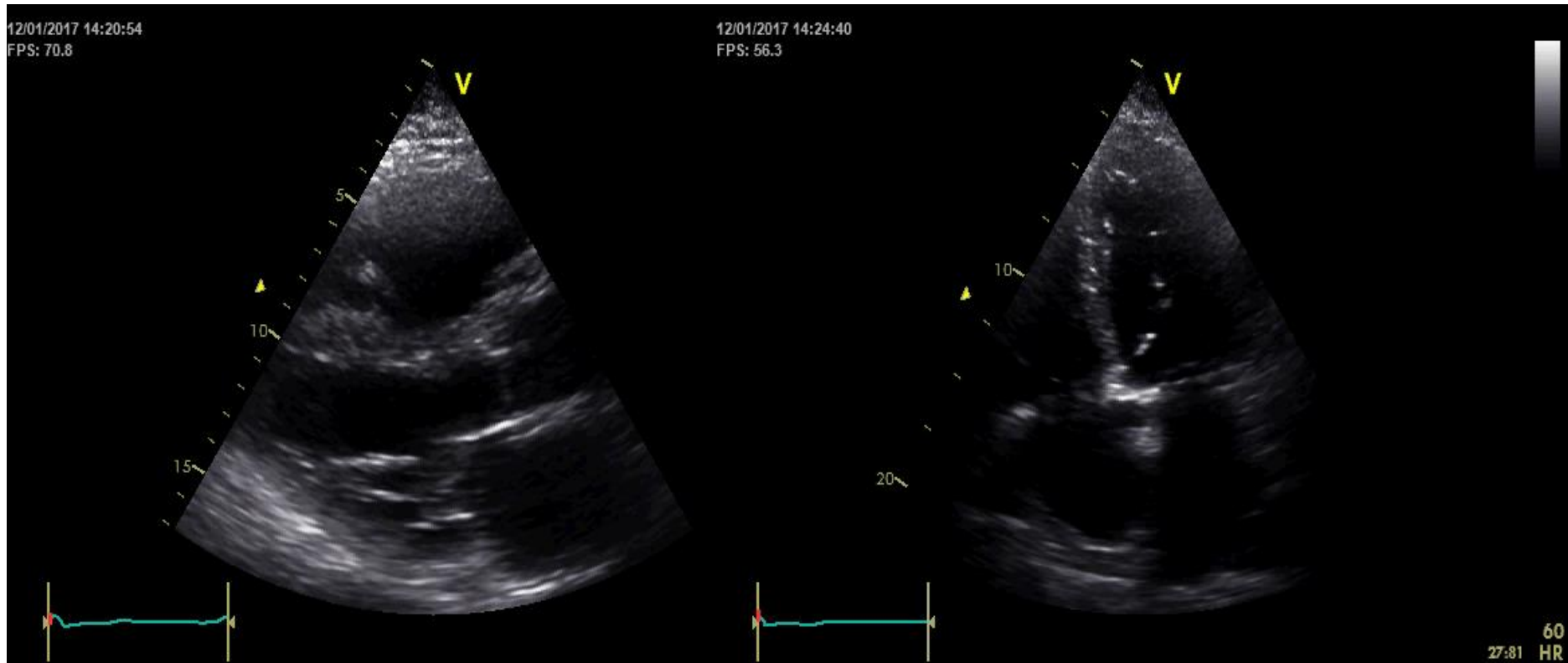
Segon ingrés entrada en insuficiència respiratòria i **FG 15 amb oligoanúria**; atribuïda a sèpsia + sobredosificació de furosemida

Necessitat **HD + VNI + DBT/levosimendan + ATB ampli espectre**. Millora progressiva que permet alta als 40 dies

Avaluat per NEF s'inicia com a tractament IC de nou (per patró urinari hiperaldosteronisme) **espironolactona** prèvia a alta. S'assoleix **creatinina 183/FG 33**, K 4.9, Na 138.

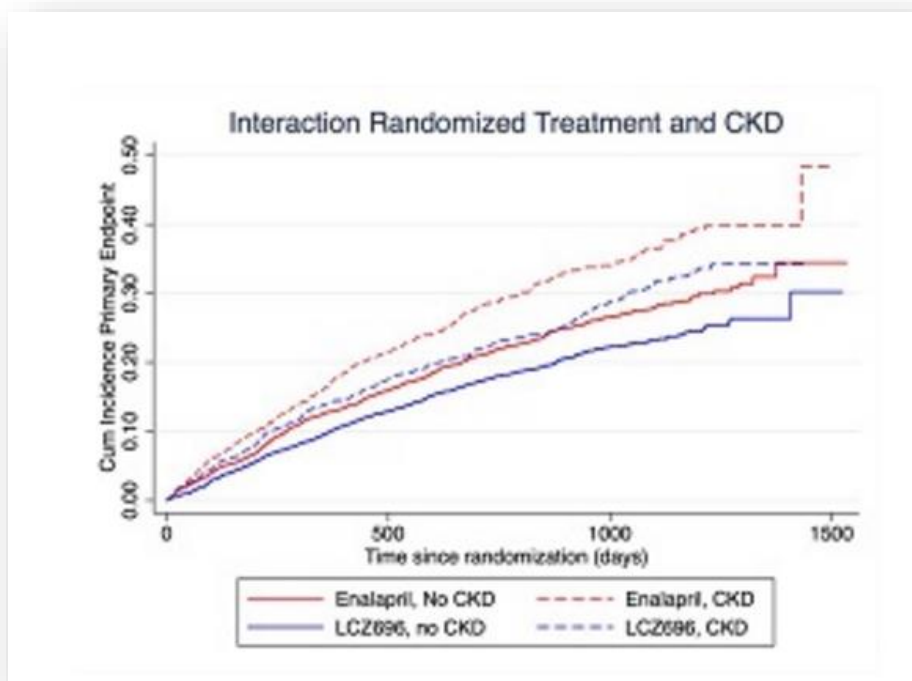


ECOcar 01.2017 sense canvis significatius: FEVE 30% amb marcada dilatació VE + biauricular, segmentarismes de predomini anterobasal, TAPSE 17, PAPs 48 mmHg, lleu vessament pericàrdic, PVC no elevada, IM lleu-moderada, IT moderada





- Podem plantejar **introducció d'Entresto©** (sacubitril/valsartan) en aquest pacient?
 1. No en presència de $FG < 45 - 50$
 2. No per ús de ARM simultani
 3. No perquè PARADIGM mostra major incidència de WRF en els pacients tractats amb S/V
 4. Cap de les premisses anteriors és certa



Elevated serum creatinine

≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10

PARADIGM: creatinina 1,13
mg/dL - FG 67.7 mL/min

36% tenien IRC grau III (FG 31 – 60); 56% usaven ARM

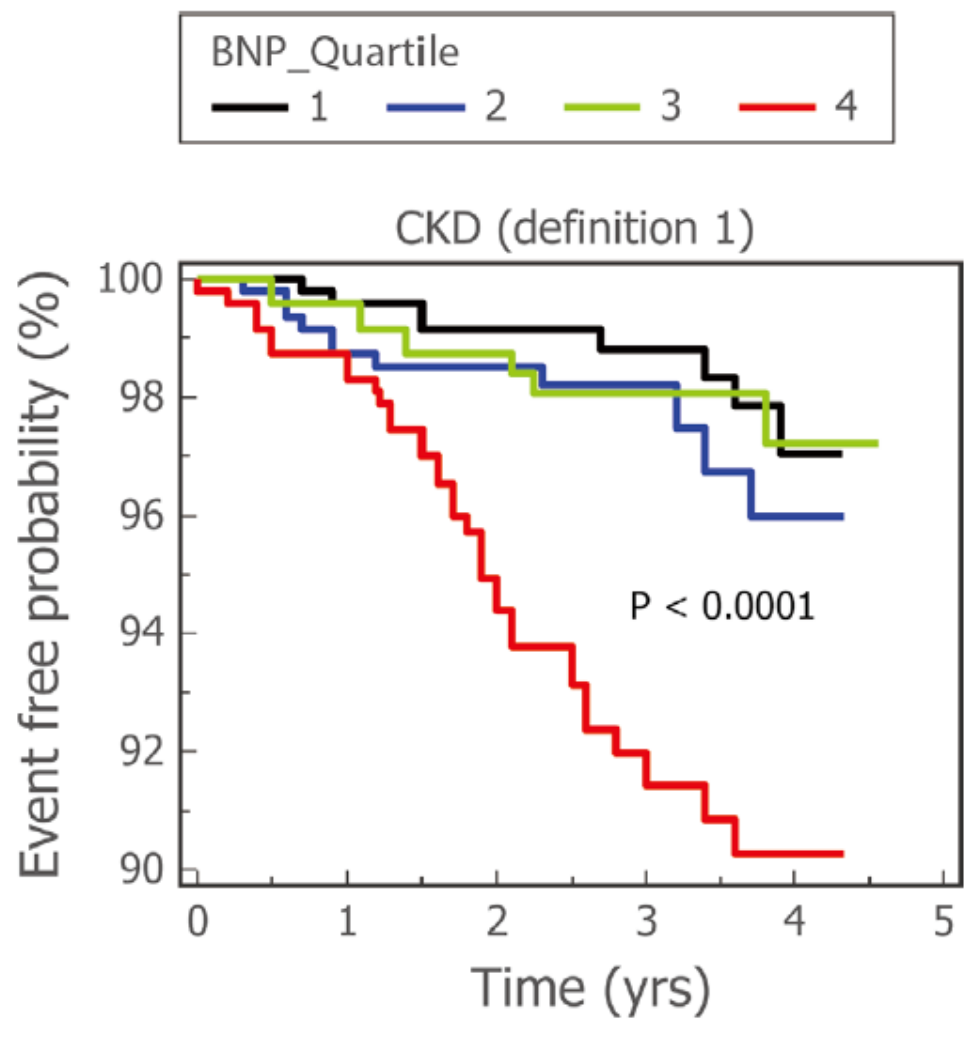
Reducció lleu de FG en ambdós
grups, una mica més atenuada
amb S/V

**Incidència WRF escassa, una
mica més baixa amb S/V**

En presència d'IRC la **reducció
del risc (M + H) continua
essent del 20%** en els tractats
amb S/V respecte enalapril



- Quines dades relacionades amb ús **d'Entresto® (S/V) i el sistema renal** és falsa?
 1. S/V augmenta la natriüresi i redueix la producció d'aldosterona
 2. V s'elimina per via renal i pot generar WRF amb facilitat en presència de FG reduït
 3. Està en marxa un assaig clínic que avaluarà el seu efecte en pacients només amb IRC
 4. Els nivells de pèptids natriurètics, en absència d'IC, també serveixen com a marcadors pronòstics en IRC



Pacients amb IRC
(FG < 60 o
proteïnúria), en
principi sense IC

A major concentració
de BNP **major risc**
de morbimortalitat

Sacubitril estimula natriüresi i redueix l'hiperaldoesteronisme via inhibició de la degradació dels NP

V s'elimina gairebé al 90% per via hepàtica; la C_{max} no canvia en presència de FG baixos

En base a resultats PARAMOUNT/PARADIGM s'ha plantejat **assaig clínic (UK HARP III) en pacients amb IRC grau III** (objectiu primari canvis en FG a 1 any)

Nephrol Dial Transplant (2016) 0: 1–9
doi: 10.1093/ndt/gfw321



ndt
Nephrology Dialysis Transplantation

Original Article

Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)- III—rationale, trial design and baseline data

UK HARP-III Collaborative Group



- Control a C. Ext: TA 135/75, FC 58x', SaO2 basal 97%. **Creatinina estable 182**, FG 33 ml/min, K 4,8, Na 136. Nt-proBNP 2200. Edema estable fins sota genoll, sense semiologia d'IC esquerra, pes estable des de l'alta. NYHA III
- Ara en tractament amb furosemida 120 mg/dia + espironolactona 25 mg/dia + carvedilol 6,25 mg/12h + nitrats TTS "10" + hidralazina 25 mg/8h
- Stop hidralazina i **inici de S/V a dosi baixa** (24/26, començant amb dosi única nocturna 5 dies)
- Recomanacions de control a domicili: TA, diüresi, pes, símptomes (telèfon Unitat IC)

IECA + BB +/- ARM

Able to tolerate
ACEI (or ARB)^{f,g}

**ARNI to replace
ACE-I**

G: In doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d.

DOSIS REDUCIDA DE INICIO

Entresto 24 mg/26mg
(LCZ696 50 mg)



24 mg Sacubitrilo / 26 mg Valsartán

TA
"justa"
100 – 110
mmhg

Pacient
"naive"

Pacient
Child B

Pacient
amb dosis
baixes
IECA o
ARAI

Pacient
amb FG
30 (20??)
– 60%

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)

Patients receiving a **total daily dose of >10 mg of enalapril** or therapeutically equivalent doses of another ACEi, for example²:

- Lisinopril >10 mg
- Ramipril >5 mg

Stop ACEi 36 hours before starting ENTRESTO

Start ENTRESTO at the recommended dose of **49/51 mg** twice daily



Patients receiving a **total daily dose of ≤10 mg of enalapril** or therapeutically equivalent doses of another ACEi, for example²:

- Lisinopril ≤10 mg
- Ramipril ≤5 mg

Stop ACEi 36 hours before starting ENTRESTO

Start ENTRESTO at the recommended dose of **24/26 mg** twice daily



Double the dose after 2 to 4 weeks to **49/51 mg** twice daily, as tolerated by the patient



Angiotensin II receptor blocker (ARB)

Patients receiving a **total daily dose of >160 mg of valsartan** or therapeutically equivalent doses of another ARB, for example²:

- Losartan >50 mg
- Olmesartan >10 mg

Start ENTRESTO at the recommended dose of **49/51 mg** twice daily



Patients receiving a **total daily dose of ≤160 mg of valsartan** or therapeutically equivalent doses of another ARB, for example²:

- Losartan ≤50 mg
- Olmesartan ≤10 mg

Start ENTRESTO at the recommended dose of **24/26 mg** twice daily



Double the dose after 2 to 4 weeks to **49/51 mg** twice daily, as tolerated by the patient



Not on ACEi or ARB

Not currently taking ACEis or ARBs

Start ENTRESTO at the recommended dose of **24/26 mg** twice daily



Double the dose after 2 to 4 weeks to **49/51 mg** twice daily, as tolerated by the patient



Double the dose of ENTRESTO after 2 to 4 weeks, as tolerated by the patient, to reach the

target maintenance dose of **97/103 mg twice daily**



- Control a les 2 setmanes: TA 128/67, FC 56x', SaO2 basal 96%. Creatinina lleument elevada (182 → 201), K 4,7, Na 135. Nt-proBNP 1950. Sense canvis clínics.
- Control a les 2 + 4 setmanes: **creatinina 182→201→183**, FG 38, edema estable fins sota genoll, sense semiologia d'IC esquerra, pèrdua de 1 kg des de l'alta. Sense canvis clínics.
- Pendent de nou control en breu