



## CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

### ESTUDIO ADVOR

(Acetazolamida en Insuficiencia Cardíaca Descompensada)  
Acetazolamida: viejo fármaco con nueva indicación

Se conoce que la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca (IC) frecuentemente complica el curso de la enfermedad. (2) Los episodios agudos están asociados con un incremento en la morbilidad con una carga económica alta. La activación neurohumoral induce un estado de incremento de sodio y agua, resultando en aumento del volumen plasmático, esto producirá signos y síntomas de congestión, los cuales son la principal causa que llevan a los pacientes a buscar atención de manera urgente. (3) Actualmente, las guías recomiendan el uso de diuréticos de asa para el alivio de estos síntomas, sin embargo, la información contemporánea sugiere que muchos pacientes son egresados con congestión clínica residual. (4-6)

#### ANTECEDENTES

En el estudio de la Evaluación de Estrategias de Optimización de Diuréticos (DOSE) sólo cerca del 15% de los pacientes estaban libres de signos clínicos de congestión tras 72 horas de tratamiento. (7) De manera adicional, aproximadamente 20% de los pacientes en el Registro Nacional de Falla Cardíaca Descompensada Aguda (ADHERE) fueron dados de alta con un incremento en el peso corporal comparado a la admisión. (8) De manera importante, la congestión clínica al egreso, especialmente en el contexto de un empeoramiento de la función renal, es un potente predictor de resultados adversos y admisiones tempranas.

La **acetazolamida**, un agente diurético inhibidor de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal de la nefrona, puede facilitar la descongestión y potenciar la eficacia de los diuréticos de asa. (9) Finalmente, la acetazolamida, también bloquea la reabsorción renal de sodio en partes distales de la nefrona a través de la inhibición de la proteína pendrina y tiene propiedades vasodilatadoras renales que mejoran el flujo sanguíneo renal. (10) Todas estas propiedades hacen a este diurético un agente interesante para ser evaluado en la insuficiencia cardíaca aguda.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Mejora la acetazolamida la descongestión cuando se combina con la terapia de diuréticos de asa en insuficiencia cardíaca aguda, llevando potencialmente a un mejor resultado clínico?

El estudio incluyó pacientes con al menos un signo de sobrecarga (edema, ascitis, derrame pleural), más de un mes de dosis de mantenimiento con diurético de asa (>1 mg bumetanida, >40 mg furosemida, >20 mg de torasemida), BNP >250 pg/mL o NT-pro-BNP >1000 pg/mL y evaluación de la fracción de eyección por técnica de imagen en los doce meses de la inclusión.

Se excluyó a los pacientes con terapia de mantenimiento con acetazolamida u otro diurético que ejerza acción en el túbulo proximal incluyendo inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, presión sistólica menor a 90 mmHg y tasa de filtrado glomerular <20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

El objetivo primario fue determinar si la combinación de la terapia con acetazolamida adicionada a diuréticos de asa mejora la tasa de éxito para alcanzar la descongestión completa en falla cardíaca aguda con sobrecarga de volumen.

## **CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS**

El cálculo del poder del estudio fue basado en el estudio DOSE, con una población similar, por lo que se escogió un 15% como un estimado de ocurrencia del primer resultado primario en el grupo de monoterapia con altas dosis de diuréticos. El consejo asesor del estudio escogió una tasa de éxito de 25% al no haber antecedentes con acetazolamida. El tamaño de la muestra fue calculado  $n = 494$ , anticipando un abandono del 5%, se estimó un número total de pacientes a enrolar de 519.

Se asignó de manera aleatoria a cada brazo en una razón 1:1 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y reducida (<40% vs >40%).

El análisis estadístico se realizó por intención a tratar modificado incluyendo a todos los pacientes en quienes el punto final primario pudo ser evaluado de manera segura.

El efecto del tratamiento para el criterio de valoración principal fue evaluado por medias de un modelo mezclado linear generalizado.

## **RESULTADOS**

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 a recibir un bolo intravenoso de acetazolamida (500 mg una vez al día) o placebo durante dos días o hasta que aparezca descongestión completa. Las dosis de los agentes bloqueadores neuro humorales no fueron modificadas durante la fase de tratamiento. Al momento del enrolamiento y días posteriores, el médico tratante calculó un puntaje de congestión, en una escala de 0 a 10 en base a la suma de puntajes para el grado de edema (0 a 4), derrame pleural (0 a 3), y ascitis (0 a 3), con puntajes más altos indicando una peor condición. Este puntaje fue calculado antes de la administración de diuréticos, durante la fase de tratamiento, al egreso, y durante los tres meses de seguimiento.

Se enrolaron sujetos con edad promedio de 78 años y 42% de sexo femenino, con fracción de eyección promedio de 43% y depuración renal de 39 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Todos presentaban historia de IC y se encontraban en tratamiento con diuréticos de asa (al menos 40 mg de furosemida o equivalentes) al momento de la admisión.

La descongestión exitosa ocurrió en 108 de 256 pacientes (42.2%) en el grupo de la acetazolamida y en 79 de 259 (30.5%) del grupo placebo (proporción de riesgo, 1.46; 95% IC, 1.17 a 1.82;  $p < 0.001$ ). La mayoría de los pacientes que fueron asignados a recibir acetazolamida tuvieron una reducción más pronunciada en el puntaje de congestión en días consecutivos que aquellos asignados al grupo placebo.

El efecto de la acetazolamida en el criterio de valoración principal fue consistente en grupos preespecificados, aunque los pacientes que estaban recibiendo una dosis más alta de diuréticos de asa parecían tener menor beneficio. En los pacientes egresados vivos, 190 de 241 (78.8%) en el grupo de la acetazolamida y 145 de 232 (62.5%) en el grupo placebo tuvieron una descongestión exitosa.

En cuanto a criterios de valoración secundarios, la muerte por cualquier causa o re-hospitalización por insuficiencia cardíaca ocurrió en 76 de 256 pacientes (29.7%) en el grupo de acetazolamida y 72 de 259 (27.8%) en el grupo placebo (cociente de riesgo, 1.07; 95% IC, 0.78 a 1.48). La duración de la hospitalización fue de 8.8 días (94% IC, 8.0-9.5) en el grupo de la acetazolamida y 9.9 días en el grupo placebo. La terapia demostró un adecuado perfil de seguridad, sin hallar hipotensión ni alteraciones hidroeléctrolíticas específicas en el seguimiento.

## **LECCIONES APRENDIDAS**

Los pacientes tratados con acetazolamida adicionada a una terapia con diuréticos de asa tuvieron mayor diuresis y natriuresis, estadía hospitalaria más corta y con probabilidad de ser egresados sin signos residuales de sobrecarga de volumen que

aquellos que recibieron placebo. Estos hallazgos resaltan la importancia de apuntar hacia una descongestión temprana y agresiva, y apoyar el uso de natriuresis como un indicador de la respuesta diurética.

A pesar de que los inhibidores SGLT2 fueron excluidos y tomando en cuenta que el mecanismo de acción principal ocurre en el túbulo contorneado proximal (misma localización que acetazolamida), pero con un efecto más débil; sólo podemos especular que la eficacia de acetazolamida en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, podría ser potencialmente aditivo, subaditivo, o sinérgico. Sin embargo, la inminente incorporación de los iSGLT2 como terapéutica incluso en pacientes con IC aguda podría limitar el uso de acetazolamida.

Surgen además otros interrogantes: ¿Será útil evaluar diferentes dosis de acetazolamida? ¿Nos debe preocupar el aumento numérico en mortalidad y rehospitalizaciones en el seguimiento? ¿Los hallazgos serán reproducibles en otras poblaciones como hispano-latinos, afroamericanos, o asiáticos?

En contraste con los estudios donde se prueban nuevos agentes terapéuticos los cuales requieren regulación y aprobación previo a ser usados en la clínica, la información de este estudio de un medicamento existente como la acetazolamida puede potencialmente ponerse en práctica de manera inmediata, dejando a los pacientes respondedores a diuréticos de asa (jóvenes, insuficiencia cardíaca menos severa o de nuevo comienzo, función renal normal) únicamente con estos medicamentos. Sin embargo, en un gran grupo de pacientes que presenten cierto grado de resistencia a diuréticos, este estudio sugiere el uso de acetazolamida como una terapia adjunta razonable para alcanzar una rápida descongestión, quedando como una droga antiguamente conocida pero un nuevo paradigma en la insuficiencia cardíaca descompensada.

Supervisado por: Ezequiel Zaidel

Link artículo:

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203094?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203094?query=featured_home)



**Dr. Jorge A. Rivera Pineda**

Residente III y jefe de residentes Postgrado de Cardiología  
Hospital Roosevelt Ciudad de Guatemala, Guatemala.  
Fellow in training American College of Cardiology  
Miembro Profesional de la Sociedad Europea de Cardiología  
Líder emergente SIAC

**REFERENCIAS**

1. Mullens W, Verbrugge F, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018 Aug. Doi: 10.1002/ejhf.1307
2. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007; 12:87-90.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
4. Gheorghiade M, De LL, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:11G-17G.
5. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Car Fail* 2005;11:200-205.
6. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, Voors AA; Butler J, et al. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med* 2014;127:1154-1159.
7. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Eng J Med* 2011;364:707-805
8. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2007;153:1021-1028.
9. Zingerman B, Herman-Edelstein M, Erman A, Bar Sheshet I, Ori Y, Rozen-Zvi B, Gafer U, Chagnac A. Effect of acetazolamide on obesity-induced glomerular hyperfiltration: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(9): e0137163.
10. Zahedi K, Barone S, Xu J, Soleimani M. Potentiation of the effect of thiazide derivatives by carbonic anhydrase inhibitors: molecular mechanisms and potential clinical implications. *PLoS One* 2013;8: e79327.