



ORIGINAL ARTICLE

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

W. Mullens, J. Dauw, P. Martens, F.H. Verbrugge, P. Nijst, E. Meekers, K. Tartaglia, F. Chenot, S. Moubayed, R. Dierckx, P. Blouard, P. Troisfontaines, D. Derthoo, W. Smolders, L. Bruckers, W. Droogne, J.M. Ter Maaten, K. Damman, J. Lassus, A. Mebazaa, G. Filippatos, F. Ruschitzka, and M. Dupont, for the ADVOR Study Group*

Agustín Morales Pieruzzini
Residencia de Cardiología
Hospital Cosme Argerich
12/09/2022



INTRODUCCIÓN

- Las guías actuales recomiendan el uso intravenoso de diuréticos de asa para mejorar los síntomas relacionados a la sobrecarga hídrica.
- Sin embargo, a pesar de su uso en elevadas dosis, muchos pacientes reciben el alta hospitalaria con signos clínicos residuales de sobrecarga de volumen, un fuerte predictor de malos resultados.
- Aunque la terapia diurética secuencial ha sido sugerida como una estrategia descongestiva más efectiva que la monoterapia con diuréticos de asa, la evidencia respecto a la eficacia de los agentes diuréticos, la vía y el horario de administración de los mismos aún es limitada.



INTRODUCCIÓN

- La **acetazolamida**, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, reduce la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal renal pudiendo mejorar la eficacia diurética al añadirla a la terapia con diuréticos de asa.
- Los resultados de un estudio observacional y otro prospectivo sugieren que la adición de acetazolamida (500 mg/día EV) al tratamiento con diuréticos de asa aumenta la excreción urinaria de sodio.

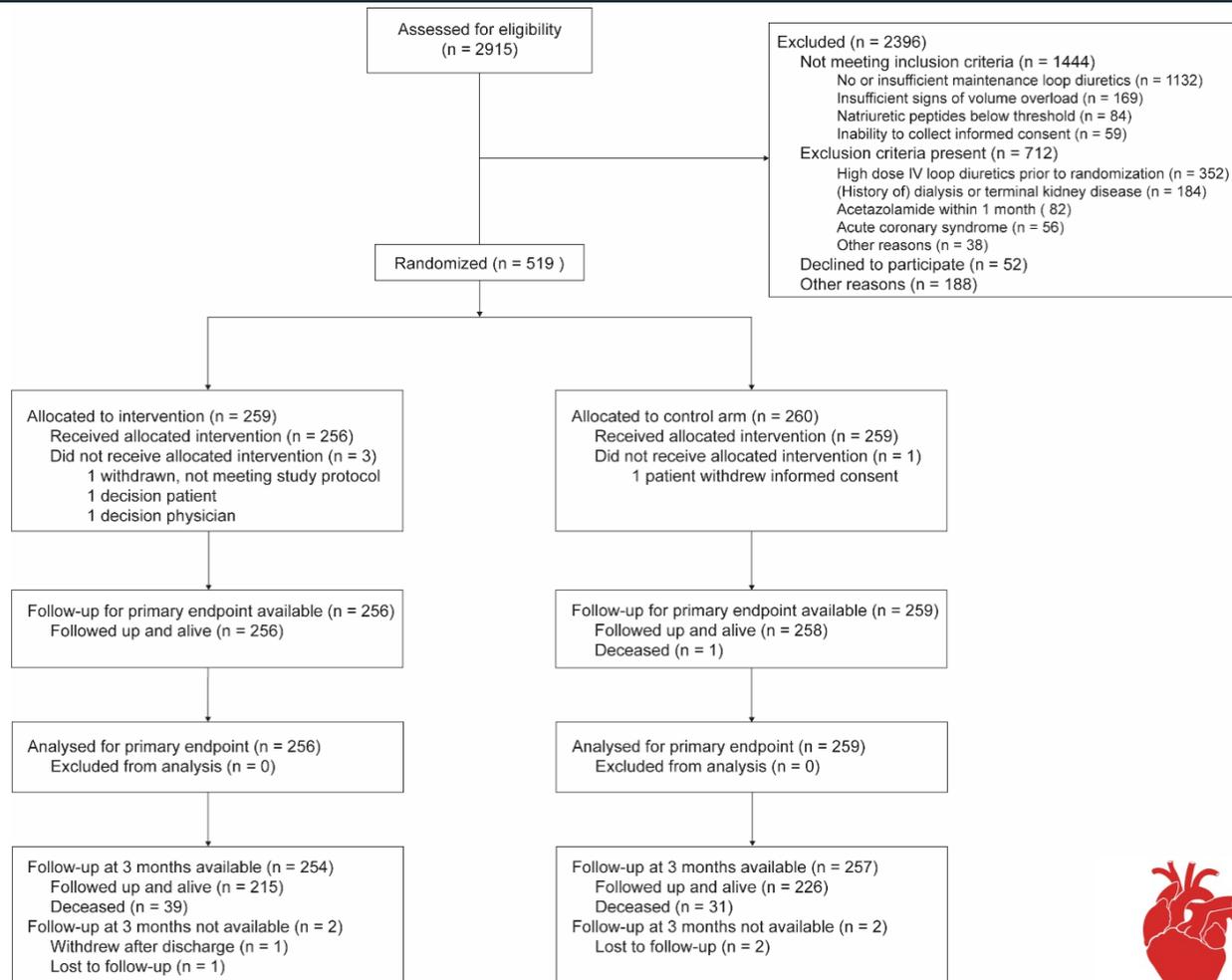
OBJETIVOS

Analizar si la adición de acetazolamida al tratamiento con diuréticos de asa mejora la incidencia de descongestión exitosa en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

MÉTODOS

- Randomizado.
- Grupos paralelos.
- Doble ciego.
- Controlado con placebo

Multicéntrico
27 centros de
Bélgica.





MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ≥ 18 años.
- Ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca descompensada con al menos un signo clínico de sobrecarga hídrica (**edema, asicitis o derrame pleural**).
- Tratamiento con diuréticos orales durante al menos un mes previo a la internación a una dosis de al menos 40 mg/día de furosemida o 1 mg/día de bumetanida.
- Niveles de NT-proBNP >1000 ng/L o BNP >250 ng/L.
- Evaluación de la FEVI dentro de los 12 meses de la inclusión.



MÉTODOS

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico concomitante de síndrome coronario agudo
- Antecedentes de cardiopatía congénita con corrección quirúrgica.
- Antecedentes de trasplante cardíaco o dispositivo de asistencia ventricular.
- Tensión arterial sistólica <90 mmHg o tensión arterial media <65 mmHg.
- Uso previsto de inotrópicos, vasopresores o nitroprusiato durante el estudio.
- Tasa de filtrado glomerular <20 mL/min/1,73 m².
- Requerimientos de terapia de reemplazo renal o ultrafiltración.



MÉTODOS

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Uso de bumetanida intravenosa >2 mg o su equivalente con otros diuréticos de asa.
- Tratamiento con acetazolamida dentro del mes previo a la randomización.
- Exposición a agentes nefrotóxicos dentro de los 3 días.
- Tratamiento con inhibidores de SGLT2.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.



MÉTODOS

- Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la FEVI ($>$ o $<40\%$).
- Al momento de la randomización los diuréticos orales fueron rotados al doble de su dosis por vía intravenosa y administrados en un único bolo luego de la randomización y en dos dosis durante los dos días posteriores.
- Todos los pacientes recibieron hidratación parenteral con 500 mL/día de dextrosa 5%.
- Se realizó un control estricto de la diuresis.
- La evaluación clínica se realizó mediante scores: edemas (0 a 4), derrame pleural (0 a 3) y ascitis (0 a 3) → al momento del reclutamiento, diariamente durante el tratamiento, al alta y durante los 3 meses de seguimiento.



MÉTODOS

OUTCOME PRIMARIO

Descongestión exitosa (ausencia de signos de sobrecarga hídrica) → dentro de los 3 días de la randomización, sin necesidad de escalar la terapia descongestiva.

OUTCOMES SECUNDARIOS

Compuesto de muerte por cualquier causa o rehospitalización por insuficiencia cardíaca durante los 3 meses de seguimiento.

Características basales de la población

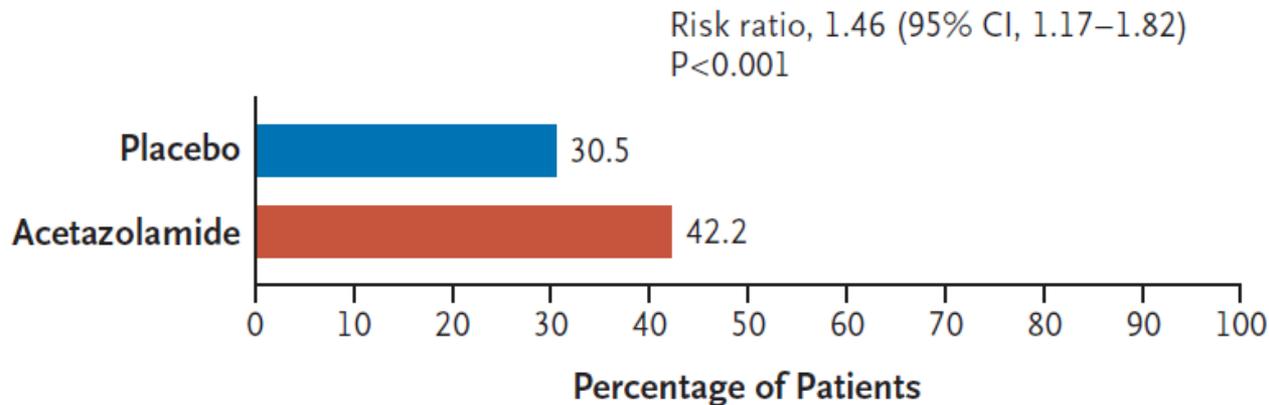


Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Characteristic	Placebo (N=260)	Acetazolamide (N=259)	Total (N=519)
Median NT-proBNP (IQR) — pg/ml	6483 (3262–11,839)	5600 (3034–10,100)	6173 (3068–10,896)
NYHA functional class — no. (%)			
II	35 (13.5)	31 (12.0)	66 (12.7)
III	148 (56.9)	148 (57.1)	296 (57.0)
IV	77 (29.6)	80 (30.9)	157 (30.3)
Ischemic cause — no. (%)	113 (43.5)	119 (45.9)	232 (44.7)
Serum hemoglobin — g/dl	11.9±2.0	11.9±2.0	11.9±2.0
Sodium — mmol/liter	140±4	139±4	139±4
Median serum creatinine (IQR) — mg/dl	1.5 (1.2–1.9)	1.5 (1.2–2.0)	1.5 (1.2–1.9)
Estimated GFR			
Median (IQR) — ml/min/1.73 m ²	38 (29–51)	40 (30–52)	39 (29–52)
<60 ml/min/1.73 m ² — no. (%)	215 (82.7)	209 (80.7)	424 (81.7)
Coexisting conditions — no. (%)			
History of atrial fibrillation	189 (72.7)	187 (72.2)	376 (72.4)
Diabetes	133 (51.2)	112 (43.2)	245 (47.2)
Hypertension	207 (79.6)	182 (70.3)	389 (75.0)
Treatment — no. (%)			
ACE inhibitor, ARB, or ARNI	140 (53.8)	130 (50.2)	270 (52.0)
Beta-blocker	212 (81.5)	207 (79.9)	419 (80.7)
Mineralocorticoid receptor antagonist	103 (39.6)	113 (43.6)	216 (41.6)
Loop diuretic	260 (100.0)	259 (100.0)	519 (100.0)
Implantable cardioverter–defibrillator	41 (15.8)	38 (14.7)	79 (15.2)
Cardiac-resynchronization therapy	25 (9.6)	36 (13.9)	61 (11.8)

R
E
S
U
L
T
A
D
O
S

Outcome primario



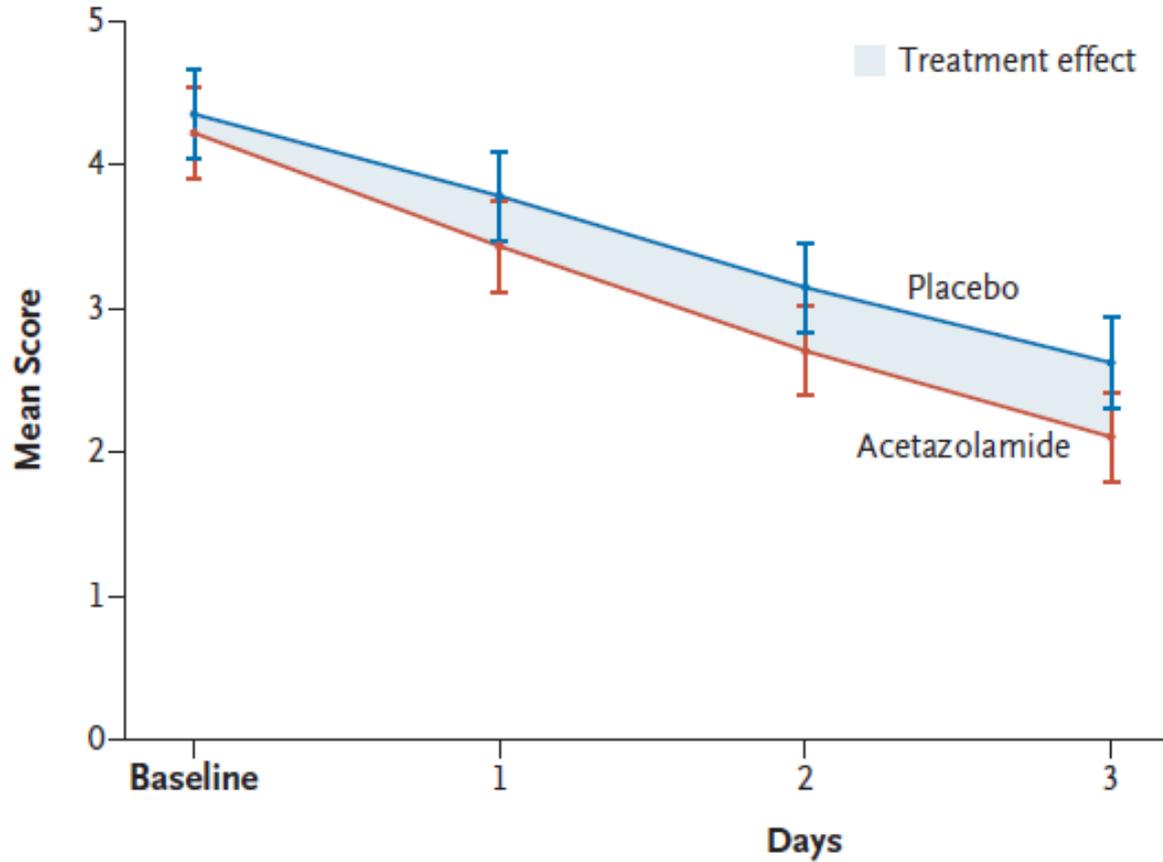
Variable	Placebo (N=259)	Acetazolamide (N=256)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary end point				
Successful decongestion within 3 days after randomization — no. (%) [†]	79 (30.5)	108 (42.2)	Risk ratio, 1.46 (1.17–1.82)	<0.001
Sensitivity analysis of primary end point				
Successful decongestion within 3 days after randomization, regardless of escalation of therapy — no. (%) [§]	86 (33.2)	115 (44.9)	Risk ratio, 1.42 (1.15–1.76)	



Score de descongestión

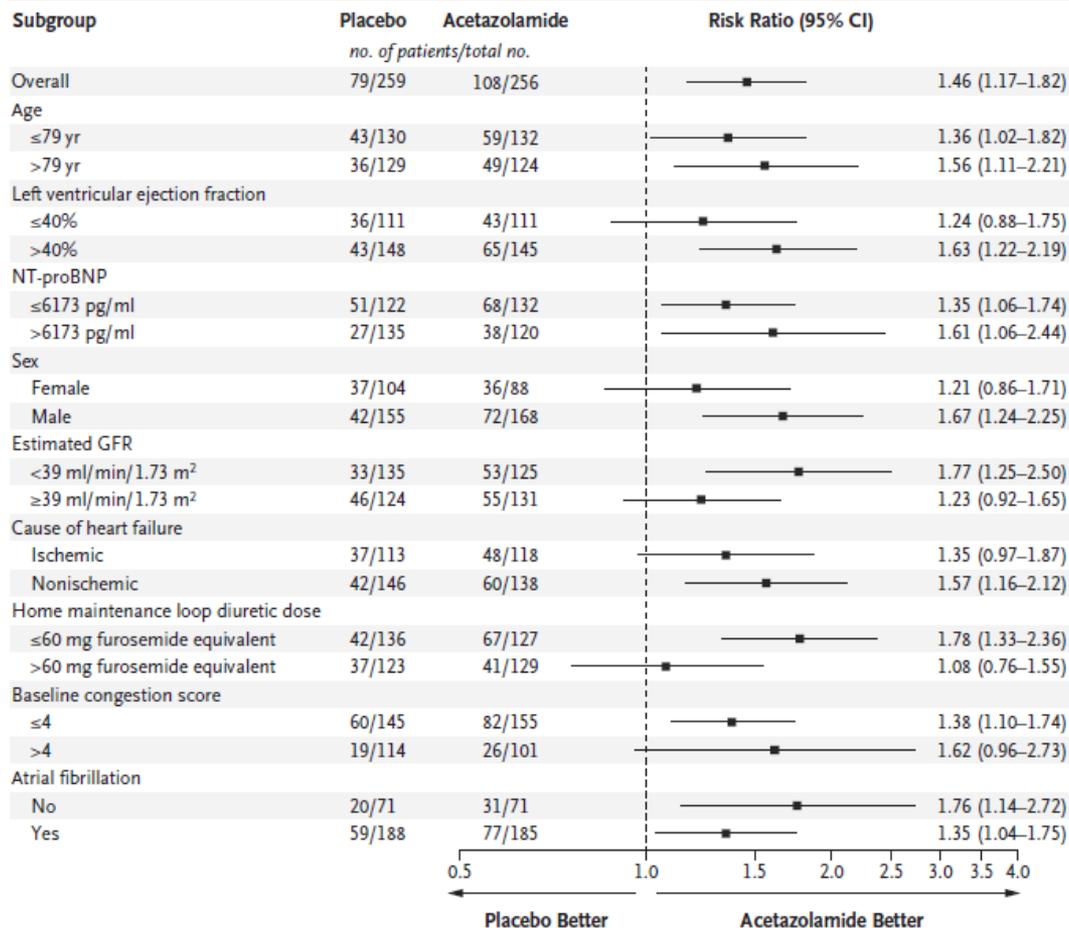


Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

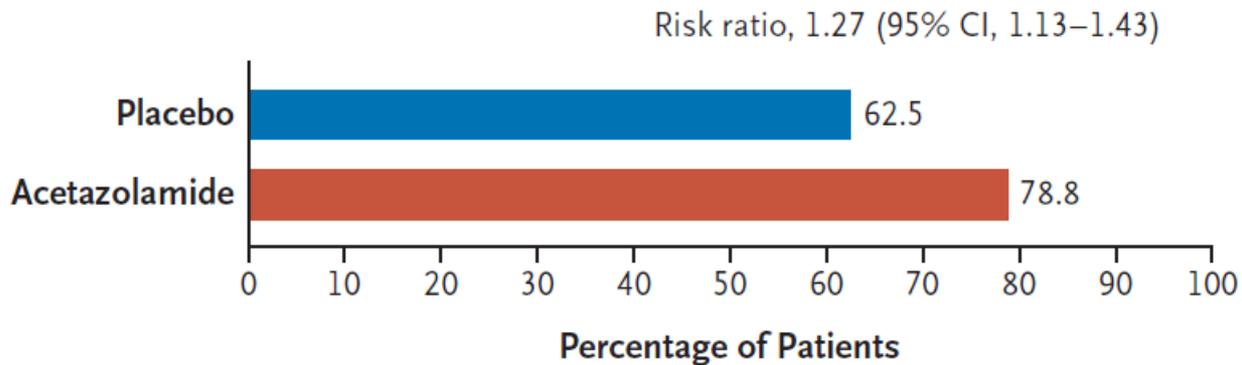


R
E
S
U
L
T
A
D
O
S

Análisis por subgrupos



Descongestión al alta



Variable	Placebo (N = 259)	Acetazolamide (N = 256)	Treatment Effect (95% CI)
Successful decongestion at discharge among patients who were alive — no./total no. (%)	145/232 (62.5)	190/241 (78.8)	Risk ratio, 1.27 (1.13–1.43)

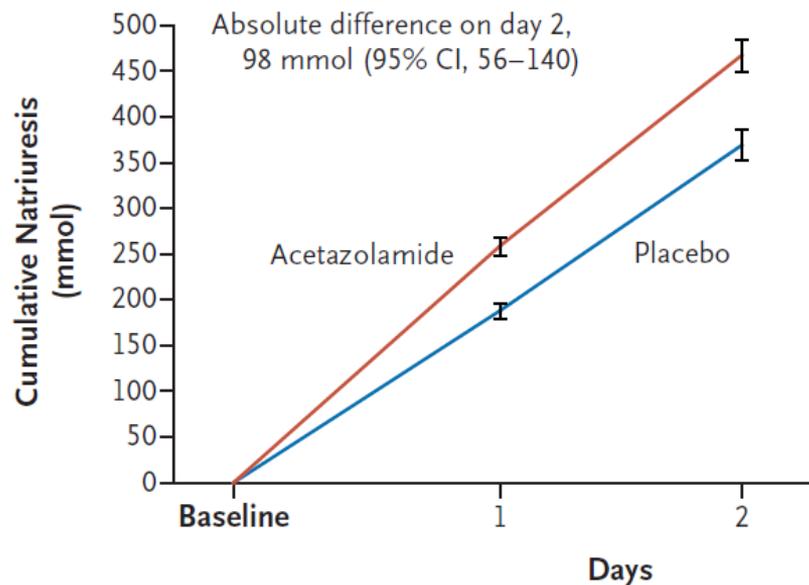
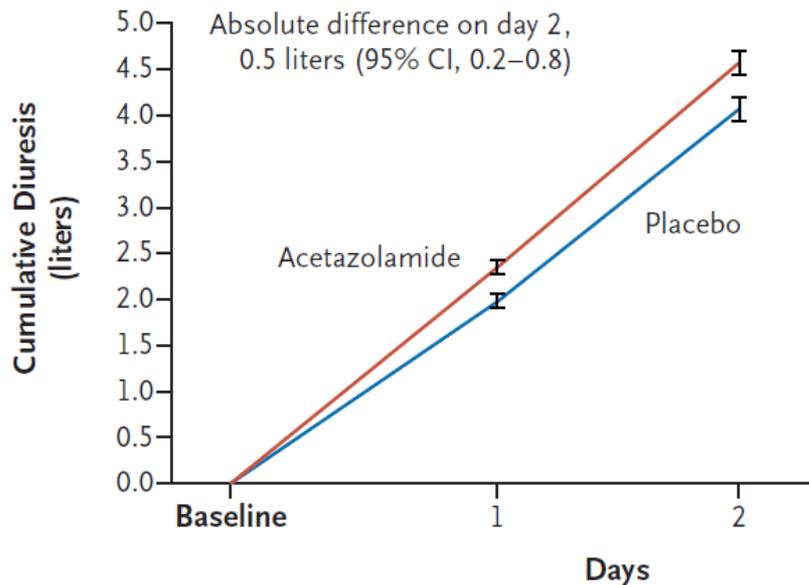


Outcome secundario

Variable	Placebo (N = 259)	Acetazolamide (N = 256)	Treatment Effect (95% CI)
Secondary end points			
Duration of hospital stay (95% CI) — days‡	9.9 (9.1–10.8)	8.8 (8.0–9.5)	0.89 (0.81–0.98)
Death from any cause or rehospitalization for heart failure during 3 mo of follow-up — no. (%)	72 (27.8)	76 (29.7)	Hazard ratio, 1.07 (0.78–1.48)



Diuresis y natriuresis



Eventos adversos

Variable	Placebo (N = 259)	Acetazolamide (N = 256)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
During treatment phase — no. (%)				
Combined renal safety end point	2 (0.8)	7 (2.7)	—	0.10
Doubling of serum creatinine level from base- line	0	2 (0.8)	—	0.24
≥50% sustained decrease in estimated GFR	1 (0.4)	4 (1.6)	—	0.21
Renal-replacement therapy during index hospitalization	1 (0.4)	4 (1.6)	—	0.21
Severe metabolic acidosis¶	0	0	—	—
Hypokalemia	10 (3.9)	14 (5.5)	—	0.39
Hypotension**	9 (3.5)	17 (6.6)	—	0.11
During 3 mo of follow-up — no. (%)				
Serious adverse event	124 (47.9)	123 (48.0)	—	1.00
Adverse event related to placebo or acetazolamide	3 (1.2)	8 (3.1)	—	0.14
Cardiovascular adverse event	122 (47.1)	113 (44.1)	—	0.53





DISCUSIÓN

- El presente estudio demostró que la acetazolamida, añadida al tratamiento con diuréticos de asa intravenosos en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, condujo a una descongestión más rápida y se asoció con una estadía hospitalaria más corta.
- Este beneficio se mantuvo al alta, con un mayor porcentaje de pacientes sin congestión residual al momento del egreso hospitalario.
- Dado que la congestión residual al alta se relaciona con resultados adversos, los efectos de la acetazolamida son realmente importantes.
- La mayor incidencia de descongestión con acetazolamida se asocia con el aumento temprano y sostenido en la diuresis y natriuresis relacionado al uso de dicho diurético.



DISCUSIÓN

- Estos hallazgos denotan la importancia de abordar la congestión de forma temprana y agresiva, apoyando el uso de la natriuresis como indicador de respuesta a diuréticos.
- Por otro lado, la adición de acetazolamida al tratamiento con diuréticos de asa no se asoció con un aumento en la incidencia de eventos adversos. Sin embargo, el riesgo de muerte por cualquier causa o rehospitalización por insuficiencia cardíaca no difirió significativamente entre ambos grupos.



LIMITACIONES

- Casi todos los pacientes incluidos en el estudio eran de raza blanca, por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a otros grupos étnicos.
- Los pacientes incluidos en el estudio ya presentaban diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca y recibían diuréticos en forma ambulatoria, por lo que los resultados obtenidos pueden no ser aplicables a los pacientes con insuficiencia cardíaca de novo.
- Ambos grupos recibían dosis similares de diuréticos de asa, por lo que se desconoce si se obtendrían resultados similares con otra dosificación.
- El score de congestión utilizado para evaluar el outcome primario se focalizó en la presencia de edemas en miembros inferiores, derrame pleural y ascitis, hallazgos que reflejan la evaluación de la sobrecarga de volumen extracelular principalmente.



CONCLUSIÓN

- ❖ El presente estudio se halló que la adición de acetazolamida al tratamiento con diuréticos de asa intravenosos en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada condujo a una mayor incidencia de descongestión exitosa.

PICOTS

P

519 pacientes \geq 18 años, con tratamiento previo con diuréticos de asa orales, ingresados por insuficiencia cardíaca descompensada. La edad media fue de 78 años, la mayoría de sexo femenino y con FEVI $>40\%$. 92% edemas en miembros inferiores, 50% derrame pleural y 8% ascitis. ProBNP promedio de 6173. Elevada prevalencia de FA, HTA y diabetes.

I/C

Estudio randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. Se evaluó la adición de acetazolamida al tratamiento con diuréticos de asa intravenosos. **259** pacientes asignados a recibir 500 mg/día de acetazolamida en bolo intravenoso, y **260** pacientes asignados a recibir placebo.

O

PFP: descongestión exitosa dentro de los 3 días de la randomización, sin necesidad de escalar la terapia descongestiva \rightarrow **42%** rama acetazolamida vs **30%** rama placebo ($p < 0,001$). PFS: muerte por cualquier causa o rehospitalización por insuficiencia cardíaca \rightarrow sin diferencias significativas. Mayor descongestión al alta en la rama acetazolamida (**78% vs 62%**). Similar tasa de eventos adversos entre ambos grupos.

T

Pacientes reclutados entre el 11 de noviembre de 2018 y el 17 de enero de 2022. Se realizó un seguimiento a 3 meses.

S

Estudio multicéntrico, realizado en 27 centros de Bélgica.



ORIGINAL ARTICLE

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

W. Mullens, J. Dauw, P. Martens, F.H. Verbrugge, P. Nijst, E. Meekers, K. Tartaglia, F. Chenot, S. Moubayed, R. Dierckx, P. Blouard, P. Troisfontaines, D. Derthoo, W. Smolders, L. Bruckers, W. Droogne, J.M. Ter Maaten, K. Damman, J. Lassus, A. Mebazaa, G. Filippatos, F. Ruschitzka, and M. Dupont, for the ADVOR Study Group*

Agustín Morales Pieruzzini
Residencia de Cardiología
Hospital Cosme Argerich
12/09/2022