

Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload (ADVOR trial). Mullens W et al. NEJM 2022; 13 – SEPTIEMBRE - 2022

Verónica Boschín Navarro, Pablo Sánchez Jordán, Miguel Ángel García García

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....Sí

Una pregunta debe definirse en términos de:

- La población de estudio.
- La intervención realizada.
- Los resultados considerados.

A) POBLACIÓN A ESTUDIO:

Pacientes que ingresan en el hospital (de forma electiva o de forma urgente) con diagnóstico clínico de fallo cardíaco descompensado, con signos clínicos de sobrecarga de volumen (al menos 1 de 3: edema, derrame pleural, ascitis), y marcador analítico de fallo cardíaco (pro NT-BNP > 1000 pg/ml o péptido natriurético tipo B > 250 pg/ml). Reciben una dosis diaria de al menos 40 mg de furosemida oral o equivalente (20 mg de torasemida), durante al menos 1 mes antes de la aleatorización. Si se sospecha clínicamente derrame pleural o ascitis, se confirma con radiografía o ecografía. Con valoración de FEVI por prueba de imagen en los últimos 12 meses.

Criterios de exclusión: tratamiento con acetazolamida de mantenimiento u otros diuréticos de túbulo proximal incluyendo inhibidores de cotransportador 2 Na-glucosa (SGLT2), TAS < 90 (necesidad de inotrópicos, vasopresores o nitroprusiato iv), FG estimado < 20 ml/min/1,73 m², uso de terapia de reemplazo renal o ultrafiltración en cualquier momento antes de la inclusión, uso de nefrotóxicos. Embarazadas, lactantes. Pacientes con incontinencia urinaria que no quisieron someterse a sondaje vesical. No se permitió que el enfermo recibiese > 80 mg de furosemida iv/día o equivalente durante la hospitalización inicial ("no tan chungos", criterio de exclusión).

Section S2. Complete inclusion and exclusion criteria.

Inclusion Criteria:

- Signed written informed consent to be obtained before any study assessment is performed.
- Male or female patients of 18 years of age or older.
- An elective or emergency hospital admission with clinical diagnosis of decompensated HF with at least one clinical sign of volume overload (e.g. oedema (score 2 or more), ascites confirmed by echography or pleural effusion confirmed by chest X-ray or echography).
- Maintenance therapy with oral loop diuretics at a dose of at least 1 mg bumetanide or an equivalent dose for at least 1 month before hospital admission (Conversion: 1 mg bumetanide = 40 mg furosemide = 20 mg torsemide).
- Plasma NT-proBNP levels >1000 ng/L or BNP levels >250 ng/L at the time of screening
- Assessed LVEF by any imaging technique; i.e. echocardiography, catheterization, nuclear scan or magnetic resonance imaging within 12 months of inclusion.

Exclusion Criteria:

- Concurrent diagnosis of an acute coronary syndrome defined as typical chest pain in addition to a troponin rise above the 99th percentile and electrocardiographic changes suggestive of cardiac ischemia.
- History of congenital heart disease requiring surgical correction.
- History of a cardiac transplantation and/or ventricular assist device.
- Systolic blood pressure <90 mmHg or mean arterial pressure <65 mmHg at screening.
- Expected use of intravenous inotropes, vasopressors or nitroprusside during the study. The use of nitrates and/or molsidomine is allowed at the discretion of the treating physician.
- Estimated glomerular filtration rate <20 mL/min/1.73m² at screening.
- Use of renal replacement therapy or ultrafiltration at any time before study inclusion.
- Treatment with intravenous loop diuretics >2 mg bumetanide or an equivalence of another loop diuretic during the index hospitalization and prior to randomization.
- Treatment with acetazolamide within 1 month prior to randomization.
- Exposure to nephrotoxic agents (i.e. contrast dye) anticipated within the next 3 days.
- Use of any non-protocol defined diuretic agent with the exception of mineralocorticoid receptor antagonists during the treatment phase of the study. Thiazides, metolazone, indapamide and amiloride should be stopped upon study inclusion. If patient is taking a combination drug including a thiazide-type diuretic, the thiazide-type diuretic should be stopped.
- Current use of sodium glucose transporter 2 inhibitors.
- Subjects who are pregnant or breastfeeding.
- Subjects with urinary incontinence who are not willing to receive a bladder catheter.

B) INTERVENCIÓN REALIZADA: acetazolamida (AZM) 500 mg iv 1 vez al día o placebo.

AZM iv o placebo se administran inmediatamente tras la aleatorización y durante los siguientes 2 días o hasta que se produjera una descongestión completa (= ausencia de cualquier signo clínico de sobrecarga de fluidos, excepto “trazas de edema”). Se interrumpe el diurético de asa oral, y se añaden diuréticos de asa iv estándar (a dosis equivalentes a 2 veces la dosis oral de mantenimiento) = bolus único inmediatamente tras la aleatorización, y partido en 2 dosis (separadas ≥ 6 horas) en cada uno de los siguientes 2 días. Se administró la primera dosis de AZM o placebo simultáneamente con la primera dosis de diurético de asa cada día.

C) RESULTADOS CONSIDERADOS:

➔ Resultado primario: descongestión exitosa definida como ausencia de signos de sobrecarga de volumen, evaluada por un cardiólogo entrenado en la valoración del “congestion score”, en los 3 primeros días tras aleatorización, y sin indicación para escalar / aumentar la terapia descongestiva.

➔ Resultados secundarios:

- Compuesto de muerte de cualquier causa o reingreso hospitalario por fallo cardiaco en los 3 primeros meses de seguimiento
- diuresis y natriuresis
- Duración del ingreso hospitalario inicial.
- EN EL PROTOCOLO INDICAN LA VALORACIÓN DE LA ESCALA EuroQoL y EQ-5D (calidad de vida del paciente con fallo cardiaco).

➔ Resultados terciarios:

- Muerte por cualquier causa en los 3 meses siguientes
- Rehospitalización por fallo cardiaco en los 3 meses siguientes.

Datos de seguridad, eventos adversos, que resultaran en interrumpir el tratamiento de acuerdo con el criterio del médico tratante: acidosis metabólica grave (HCO_3 plasmático < 12 mmol/l), eventos renales de seguridad (x2 creatinina sérica basal, descenso $\geq 50\%$ de la tasa de FG, recibir terapia de reemplazo renal), hipokaliemia (< 3 mmol/l), hipotensión arterial (sistólica < 85 mmHg).

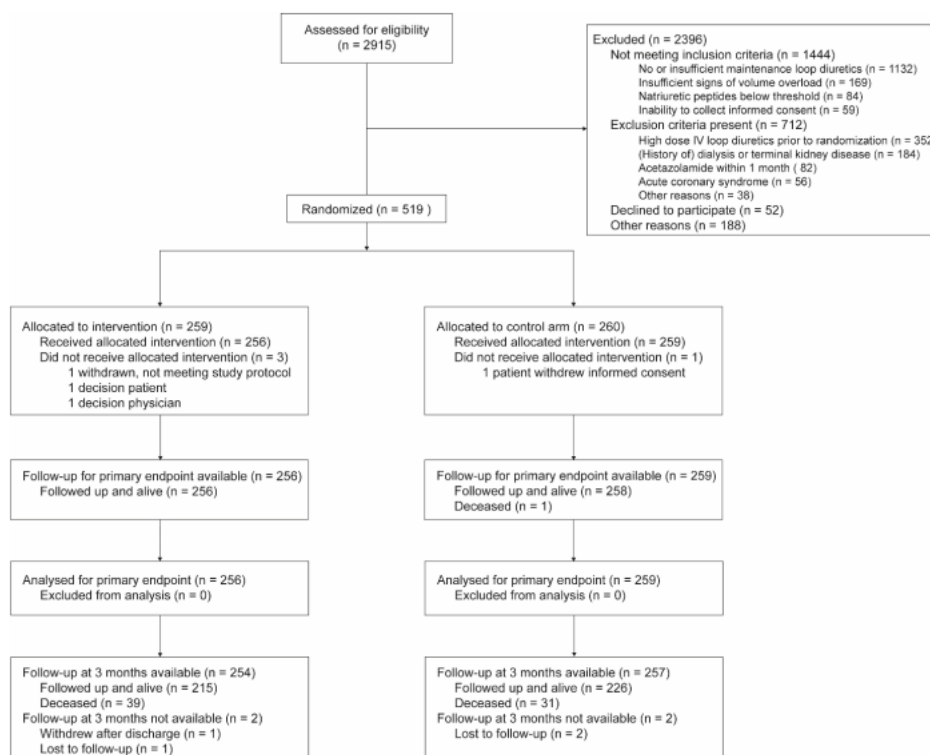
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....Sí

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

Se describe como aleatorizado. Se usó un sistema automatizado, vía web, con bloques permutados (de 4 o 6), con estratificación según la FEVI ($\leq$ o $>$ 40%) (para asegurar la igual proporción de fallo cardiaco con FE deprimida y conservada) y el centro (hospital) donde ingresa el paciente.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....Sí

- ¿El seguimiento fue completo?
- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?
- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? (análisis por intención de tratar)



Hay escasas (4) pérdidas, y aclara los motivos: en el apartado “primary end point” de resultados, aclaran que entre los 3 pacientes asignados a AZM, 1 no lo tomó por decisión propia, 1 por decisión del médico, 1 se retiró porque no cumplía los criterios de inclusión; y 1 pacientes asignado a placebo no lo recibió porque retiró el consentimiento informado.

En el apartado Análisis Estadístico puntualizan que los análisis del resultado primario y secundario se basaron en el análisis por intención de tratar, e incluyeron los datos de todos los pacientes que se sometieron a la aleatorización y que habían recibido al menos una dosis de AZM o placebo (por tanto, hacen AIT-modificado). El análisis de seguridad (eventos adversos) se realizó de todos los enfermos que se aleatorizaron de acuerdo al tratamiento (AZM o placebo) que recibieron (por tanto, análisis por protocolo).

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....Sí

Se describe como doble ciego. En el protocolo aclara que están ciegos pacientes, personal del hospital, personal sponsor y los analizadores de los datos. También realiza valoración ciega de resultados = existe un comité independiente de adjudicación de eventos clínicos.

En el protocolo aclara que el placebo tuvo un aspecto idéntico a la AZM.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....Sí

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1. No figuran los valores de p pero las cifras parecen análogas. Son pacientes añosos (78,2 años -DE 8,9-), mayoritariamente hombres (59,6 – 65,6%), de raza blanca, no demasiado taquicárdicos (77-79 lat/min; 81.5 – 79.9% reciben betabloqueantes), sin demasiado sobrepeso (84,4 – 85,3 kg), con afectación mayoritaria del score de congestión por edemas (92,1%)> derrame pleural (52,6%) > mucha menos ascitis (8,9%). Con dosis mediana de furosemida / equivalente de mantenimiento no pequeña (60-80 mg), con clase funcional NYHA III-IV (57 - 30,3%). FA 72,4%. IECAs 52%, antagonista de mineralcorticoide 41,6%, con relativamente pocos pacientes con DAI (15,2%) y TRC (11,8%).

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....Sí

Todos los pacientes recibieron 500 ml SG5% y 3 g MgSO₄ al día hasta el fin de la fase de tratamiento del ensayo clínico. Se recomienda mantener sin cambiar la dosis de bloqueantes neurohumorales (betabloqueantes) durante la fase de tratamiento, pero ajustándola según las guías de la Soc Europea de Cardiología.

Se recomienda recoger la orina tras vaciar la vejiga, coincidiendo con el primer bolo de diurético, y continuarla hasta la segunda mañana de la aleatorización (tiempo de 30 – 48 horas). Si el volumen de orina recogido es < 3,5 l y los signos de sobrecarga de fluidos aún están presentes, se contempla por el protocolo una escalada del tratamiento descongestionante.

Score de congestión (0-10), valorando grado de edema (0-4), derrame pleural (0-3) y ascitis (0-3). Se calcula antes de la administración matutina de diurético, al alta, y durante los primeros 3 meses de seguimiento.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Variables cualitativas, medida de proporciones, uso del test Ji CUADRADO.

Un total de 519 pacientes se aleatorizan. Periodo de recogida 38 meses entre noviembre 2018 y enero 2022 (posiblemente la inclusión se ralentiza por la pandemia COVID). 27 hospitales belgas.

Resultado primario: Descongestión exitosa ocurrió en 108/256 pacientes (42,2%) grupo acetazolamida versus 79/259 (30,5%) en el grupo control. RR 42,2%. RAR -11,7%. NNT 9 (5 – 29). Resultado que se mantiene con el “análisis en el peor de los casos” (las 3 pérdidas del grupo AZM no mejoran, y la asignada a placebo mejora: RR 1,44 IC95% 1,15 – 1,79).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	259	256
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	79	108
Pacientes evaluados	259	256
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	30,5%	24,9% a 36,1%
RA experimental	42,2%	36,1% a 48,2%
RR	1,38	1,10 a 1,75
RRR	38,3%	9,5% a 74,6%
RAR	11,7%	3,4% a 19,9%
NNT	9	5 a 29
OR	1,66	1,16 a 2,39

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	259	256
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	80	105
Pacientes evaluados	259	256
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	30,9%	25,3% a 36,5%
RA experimental	41,0%	35,0% a 47,0%
RR	1,33	1,05 a 1,68
RRR	32,8%	5,1% a 67,8%
RAR	10,1%	1,9% a 18,4%
NNT	10	5 a 53
OR	1,56	1,08 a 2,24

Gráfico 1B. Score de congestión con disminución mayor en AZM que en placebo (aunque con curvas solapadas) (de 4,5 a 2,5-3).

Efecto de AZM en lograr esa descongestión exitosa consistente entre grupos en los distintos análisis de subgrupos (figura 2), aunque algunos subgrupos el beneficio no llega a alcanzar significación estadística (FEVI $\leq 40\%$, mujeres, FG ≥ 39 ml/min/1,73m², fallo cardiaco isquémico). Y sobre todo, pacientes con mayor dosis de tratamiento diurético de mantenimiento (equivalente a más de 60 mg de furosemida/día) tuvieron menos beneficio que los que tenían menor dosis (una RR estimada muy cercana a 1).

Resultado secundario: muerte de cualquier causa o reingreso hospitalario por fallo cardiaco en los 3 meses siguientes: aumento no significativo en el grupo de tratamiento con acetazolamida (76/256=29,7 vs 72/259=27,8%, p=ns).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	259	256
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	72	76
Pacientes evaluados	259	256
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	27,8%	22,3% a 33,3%
RA experimental	29,7%	24,1% a 35,3%
RR	1,07	0,81 a 1,40
RRR	6,8%	-18,7% a 40,2%
RAR	1,9%	-5,9% a 9,7%
NNT	53	-17 a 10
OR	1,10	0,75 a 1,61

Duración de hospitalización: 8,8 días vs 9,9 días (media geométrica).

Análisis exploratorio: descongestión exitosa al alta entre los vivos 78,8 vs 62,5%

Muerte por cualquier causa a los 3 meses: 15,2 vs 12% (p = ns)

Rehospitalización por fallo cardiaco: 18,4 vs 17,4% (p=ns)

Mayor volumen de orina acumulativo y mayor natriuresis en el grupo acetazolamida. En la segunda mañana tras la aleatorización, 4,6 l (DE 1,7) vs 4,1 (DE 1,8 l); 468 (DE 238) mmol vs 369 (DE 231) mmol.

Eventos adversos, frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento, con tendencia no significativa a mayor hipopotasemia, hipotensión arterial y eventos adversos relacionados con AZM.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....A MEDIAS

- ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?

Se trata de un perfil de enfermos bastante similar a los ancianos con fallo cardiaco ya conocido que pueden consultar en Urgencias por descompensación (distintos en gran medida a los que ingresan en UCI). Son enfermos europeos (belgas). El dato más discordante es la dosis de diurético usada, hasta 80 mg de furosemida al día. En Medicina Interna no es raro el paciente tratado con más de 80 mg diarios de furosemida al día o tratados de forma crónica con otro diurético de una clase farmacológica distinta, por ejemplo higrtona. No tiene sentido excluir pacientes agudos. Tampoco tiene sentido, y disminuye mucho la validez externa en el momento actual para un estudio que acaba de publicarse, excluir a los tomadores de ISGLT2.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....NO

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Escala clínica de valoración subjetiva de la disnea. En el protocolo inicial se describe que van a valorar EuroQoL y EQ-5D, pero ese dato no figura en los resultados (sesgo de información).

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....A MEDIAS

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Se logra mayor descongestión y más rápida, pero no se logra beneficio en cuanto a mortalidad. Logramos “secar” a estos enfermos, sin lograr un claro beneficio en el pronóstico o en la calidad de vida, y con frecuencia mínimamente mayor de hipopotasemia, hipotensión arterial y eventos adversos relacionados con AZM.

En la discusión los autores justifican la ausencia de los beneficios que esperaban obtener en una avanzada edad y comorbilidades. Refieren que para dilucidar las relaciones complejas entre el grado de descongestión, la calidad de vida y el pronóstico se necesitarían más ensayos clínicos con mayor tamaño muestral.