

Vigencia de la acetazolamida en la terapéutica diurética actual: aplicaciones en el edema refractario y la hiperpotasemia relacionada al bloqueo aldosterónico*

C. Caramelo¹, M. Albalade¹, A. Tejedor², R. Alcázar³, Sonia Baldoví¹, A. García Pérez⁴ y M. Marín⁵

¹Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz-Capio. ²Hospital General Gregorio Marañón. ³Hospital de Fuenlabrada. ⁴Hospital de Valdemoro. ⁵Universidades Autónoma y Complutense. Madrid. ⁶Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Balme. Sevilla. ⁷Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica.

Nefrología 2008; 28 (2) 234-238

* Este es el último artículo publicado en Nefrología por Carlos Caramelo Díaz. Es un artículo que aparece después de su muerte como si la enorme fecundidad científica de Carlos quisiera burlar al tiempo y situar en otra dimensión la continuidad de su actividad profesional. Muchos conocimos a Carlos precisamente por sus obras y por su actividad educativa. Otros más afortunados tuvieron la suerte de convivir con su personas y compartir ideas, euforias y desencantos. Carlos fue un nefrólogo pleno de responsabilidad y buen hacer. Siempre atendió de forma generosa todas las peticiones de colaboración, en especial las dirigidas a los jóvenes nefrólogos. Muchos de los que se formaron con él son hoy, a pesar de su juventud, una referencia en nuestra sociedad. Ellos recogieron ciencia y humanidad y trasladarán el oficio de maestro de Carlos a nuevas generaciones. Por eso esta burla al tiempo no es sino la última jugada de este nefrólogo porteño. Y este artículo, el primer paso se su eterna presencia.

A. L. M. de Francisco
Presidente de la SEN

Carlos Quereda
Director de Nefrología

La ACZ, un derivado de las sulfamidas, es el diurético más antiguo de los existentes en el mercado. Su empleo, infrecuente en la actualidad, ha sobrevivido no merced a sus propiedades diuréticas, sino principalmente por su utilización en el glaucoma¹.

Su papel en el tratamiento del edema se ha visto limitado por dos hechos básicos: la inducción de acidosis metabólica por pérdida renal de bicarbonato y el efecto reabsortivo compensador en segmentos más distales, que impiden la manifestación plena de su potencialidad, tal como se ilustra en la figura 1. Estas circunstancias plantean una restricción a su uso, e implican un problema concreto de manejo. No obstante, nuestro punto de vista, basado en recientes experiencias clínicas y en datos de la literatura, es que la ACZ tiene un lugar más relevante que el que se le suele conceder en el tratamiento de los síndromes edematosos, y particularmente en la insuficiencia cardíaca (IC). Por añadidura, los comentarios que realizamos acerca de la ACZ, subrayan de nuevo la afirmación clásica acerca de que la IC nunca puede considerarse refractaria hasta que no se hayan empleado combinaciones *suficientes y eficaces* de diuréticos.

Los puntos que resaltamos se muestran con mayor claridad mediante los siguientes casos clínicos reales, tratados en el curso del último año.

Correspondencia: Roberto Alcázar Arroyo
Hospital de Fuenlabrada
C/ Camino del Molino, 2
28942 Fuenlabrada. Madrid
ralcazar@senefro.org

CASO 1

Mujer de 75 años, con ingresos repetidos por IC y antecedentes de HTA, DM tipo 2, FA e implantación de marcapasos, hipertensión pulmonar, insuficiencia tricúspide e IR leve. Ingresada por nueva descompensación, con pO₂ de 54 mmHg, presenta oliguria y anasarca, con edemas masivos de miembros inferiores, derrame pleural y pericárdico. Bioquímica con K_p⁺ 6,4 mEq/l, Na⁺ 134 mEq/l, creatinina 4,3 mg/dl. Gasmetría venosa con pH 7,42 y bicarbonato de 22,1 mEq/l. Tratada con perfusión en bomba de furosemida, la respuesta diurética fue escasa, persistiendo la hiperpotasemia en K_p⁺ 7 mEq/L, y reteniendo severamente Na⁺ —relación Na⁺ p/o 126/22 mEq/l—. Ante la pésima situación clínica, se inició un bloqueo de los diferentes segmentos tubulares con ACZ, furosemida e hidroclorotiazida. Se agregaron dosis puntuales de bicarbonato 1M para mantener la bicarbonatemia por encima de 22 mmol/L. La mejoría clínica y la respuesta diurética fueron notables, con un balance negativo de 30 litros en 20 días, normalización de las cifras de potasio y descenso de la creatinina a 1,3 mg/dl. La notoriedad del caso radica en la enorme magnitud de la respuesta diurética, que sólo se consiguió al realizar un bloqueo tubular multisegmentario.

CASO 2

Mujer de 71 años, con DM, prótesis mitral por estenosis, insuficiencia tricúspide severa, FA lenta, marcapasos e hipertensión pulmonar. Ingresada por cuadro de IC congestiva, recibió tratamiento con furosemida, espirolactona y captopril. Durante el ingreso presentó diarrea, seguida de cuadro sincopal y bradicardia extrema. En el ECG, que mostramos por su valor

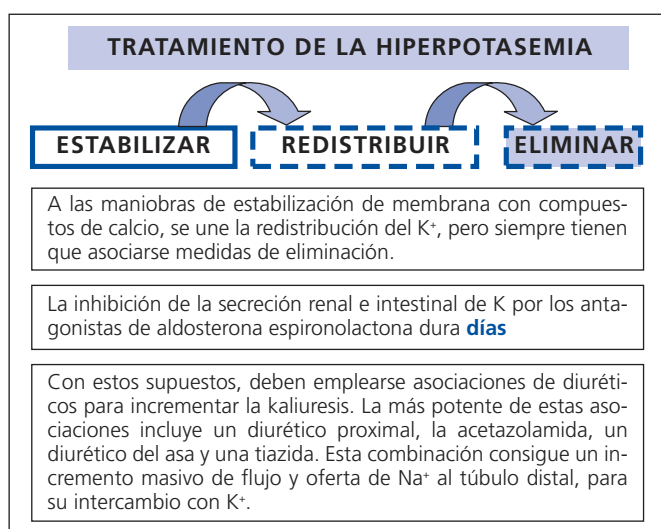


Figura 1. El tratamiento de la hiperpotasemia es especialmente complejo si existe inhibición competitiva de la acción de la aldosterona por fármacos específicos.

docente intrínseco (fig. 2), fallo de captura del marcapasos y ondas T picudas. En la analítica, K_p^+ 8,6 mEq/L. Tratada con gluconato cálcico iv, insulina y suero glucosado, recuperó la actividad miocárdica, pero persistiendo un equilibrio patológico del potasio (K^+ p/o = 7/14 mEq/L) tras 12 h de tratamiento. Con este fin, se agregaron ACZ y bicarbonato sódico 1M a dosis puntuales, consiguiéndose un cambio en el manejo del K (K^+ p/o = 4,1/54 mEq/L) en las 24 horas posteriores.

Nuevamente, como en el caso 1, el uso de bicarbonato es el elemento crítico diferencial, ya que proporciona a la ACZ su «material de trabajo» y permite perpetuar su efecto. El interés del caso se centra en el uso de la ACZ como favorecedora de la eliminación de K^+ , impulsada por el aporte de bicarbonato que contrarresta su efecto acidificante.

CASO 3

Varón de 91 años, hipertenso, con antecedentes de Ca de colon intervenido, neumonía y anemia ferropénica. Consulta por debilidad progresiva en miembros inferiores de días de evolución, tras sustitución de tiazida por espironolactona. Se detecta hiperpotasemia extrema (K^+ 9,6 mEq/L), acidosis metabólica (bicarbonato plasmático 12,8 mmol/L) y creatinina de 1,5 mg/dl, con ondas T picudas en el ECG. Tras tratamien-

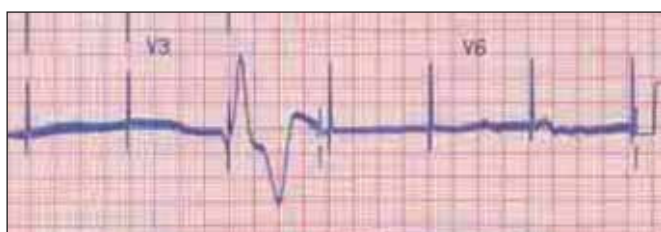


Figura 2. Fallo de apertura del marcapasos. Obsérvese la correcta descarga del marcapasos, pero con refractariedad ventricular causada por la hiperpotasemia extrema.

to con gluconato cálcico, insulina, furosemida y bicarbonato recuperó la movilidad, pero con persistencia de hiperpotasemia y bajo K^+ p/o = 8,3/22 mmol/L. Se inició tratamiento con ACZ y como en casos anteriores, se mantuvo la bicarbonatemia con dosis puntuales (50 mmol) de bicarbonato de Na 1M (50 mmol), con normalización del manejo del potasio (4,2/64 mmol/L) en 24 hs.

Al igual que el anterior, este caso ilustra una forma práctica de conseguir kaliuresis a pesar del bloqueo distal de la eliminación de K^+ causado por los antialdosterónicos. La acidosis inicial no fue obstáculo para emplear ACZ, al contrarrestarse el posible efecto negativo usando bicarbonato.

CASO 4

Mujer de 76 años, con antecedentes de HTA, DM, dislipemia, obesidad mórbida, FA crónica, miocardiopatía dilatada con varios ingresos por IC, insuficiencia respiratoria crónica, hipotiroidismo, y anemia. Ingresada por disnea de mínimos esfuerzos y anasarca. Valores plasmáticos de creatinina 0,66 mg/dl, sodio 121 mEq/l, potasio 3,6 mEq/l, bicarbonato 22 mEq/l. Inicialmente, se trató con diuréticos del asa y restricción hídrica, con escasa respuesta diurética, presentando a las 72 horas oliguria de 480 ml/24 h, con persistencia del estado edematoso y empeoramiento de la disnea. Ante la falta de respuesta a la furosemida, se indujo un bloqueo tubular completo con ACZ, furosemida, higrótora y espironolactona; aprovechando la existencia de hiponatremia, se infundieron 100 mmoles de bicarbonato 1M iv, consiguiéndose un incremento de la concentración plasmática a 26 mEq/l. A las 48 horas se produjo una notable mejoría clínica, con balance hídrico negativo superior a los 2 litros, manteniéndose esta tendencia hasta la resolución del anasarca, en 10 días, con normalización asociada de los parámetros hidroelectrolíticos. Se continuó con el bicarbonato iv, titulando la dosis a lo necesario para mantener concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 22 mmol/l (30-50 mmoles/día). La figura 3 ilustra el drástico aumento de la natriuresis al emplear la asociación diurética, claramente superior a la cantidad de bicarbonato administrado. Es interesante ver no sólo el efecto potenciador de los diuréticos entre sí, sino también cómo la espironolactona modera el efecto kaliurético de la ACZ, evitando así una depleción excesiva de K_p .

PROBLEMAS QUE PUEDEN RESOLVERSE EMPLEANDO ASOCIACIONES DIURÉTICAS CON ACZ

Las principales aplicaciones de la ACZ que ilustramos en los casos, son el edema refractario y la hiperpotasemia en presencia de bloqueo aldosterónico. Otros autores la han empleado también con éxito en el tratamiento de la alcalosis por depleción de cloro, en el mal de las alturas y en la apnea del sueño asociada a la insuficiencia cardíaca²⁻⁴.

En el primer supuesto, nos referimos al llamado edema refractario verdadero, no al causado por transgresiones dietéticas o incumplimiento de la toma de los fármacos prescritos.

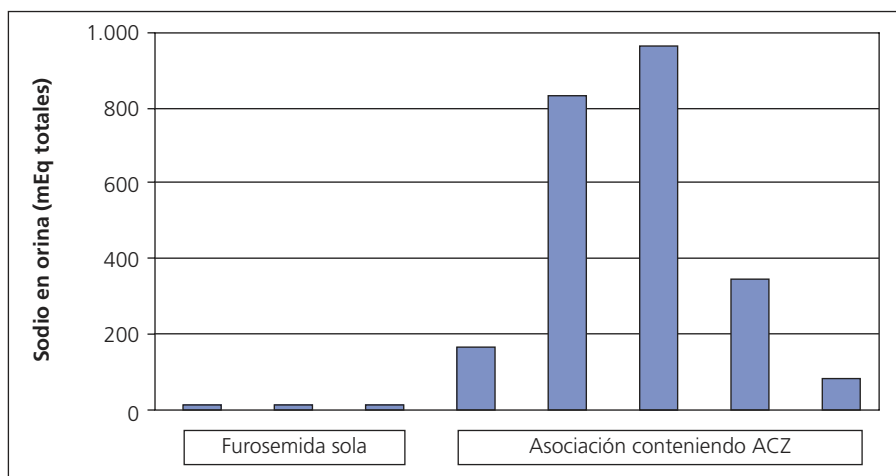


Figura 3. Efectos de una asociación diurética conteniendo acetazolamida (ACZ) en la eliminación urinaria de sodio en un paciente con edema refractario.

La resistencia al tratamiento diurético puede aparecer en múltiples estados edematosos y, en general, se debe al desarrollo de cambios adaptativos tubulares, con sobreexpresión y/o inducción de actividad de los transportadores inhibidos por los diuréticos. Estas adaptaciones se escalonan en el tiempo, de forma inmediata, con el estímulo directo de la reabsorción de Na⁺ en segmentos distales al sitio de acción del diurético, con retención de ClNa post-diurética, y a largo plazo, en el denominado «braking phenomenon»^{5,6}. En tales situaciones, la combinación de diuréticos con acción en diferentes segmentos tubulares ha demostrado ser extremadamente eficaz, incluso en pacientes en circunstancias claramente adversas para el inicio de una diuresis. Si bien la combinación de un diurético del asa y una tiazida es la más empleada, el agregado de diuréticos con acción sobre diferentes segmentos es una alternativa superior^{7,8}. Así, la ACZ, al incrementar notablemente la oferta de fluido tubular al asa de Henle, actúa como potenciador de la acción de la furosemida. El agregado de una tiazida y un diurético distal, asegura la cobertura diurética de la totalidad de los segmentos nefronales. En el futuro, es posible que aún se añada a este esquema un quinto elemento, los antagonistas V2 de la vasopresina, con acción exclusiva sobre el transporte de agua en el túbulo colector.

En el caso concreto de la IC, la respuesta diurética correlaciona marcadamente con la baja excreción fraccional de sodio (EFNa⁺) pre-tratamiento. Esto es especialmente evidente en los pacientes con EFNa⁺ muy por debajo de lo normal (< 0,2%) La reabsorción proximal de Na⁺, condicionada por la disminución del volumen circulante eficaz, es el mayor determinante de la resistencia a diuréticos en enfermedades edematosas con infralleno («underfilling») funcional del árbol vascular. Los casos 1 y 4 muestran con claridad como funciona la asociación cuádruple, en pacientes en los que una pauta diurética más simple había fracasado. En este esquema, en lugar del antagonista aldosterónico, podría emplearse un bloqueante del canal Na:K, como amiloride o triamterene, pero el antagonismo de aldosterona aporta propiedades añadidas sobre el sistema cardiovascular y la redistribución de potasio

tisular ausentes en los bloqueantes Na:K; además, en la farmacopea española, no se dispone de preparados de estos últimos no asociados a tiazidas. Entre los antagonistas aldosterónicos del mercado, la tendencia actual es a emplear preferentemente la eplerenona (Elecor®), por su ausencia de efectos antiandro-

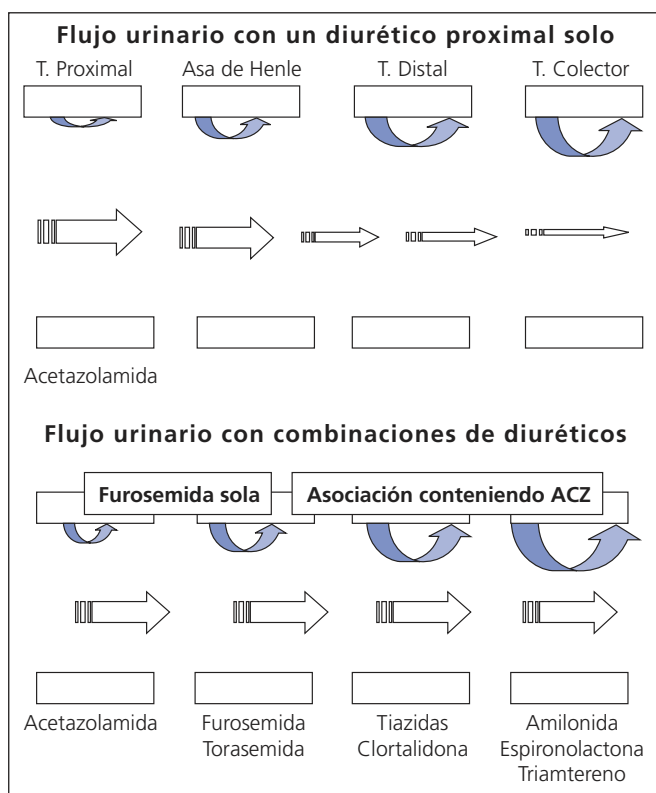


Figura 4. Efecto de las asociaciones de diuréticos: si se usa aisladamente, el efecto de un diurético proximal, como la ACZ, se disipa debido a la reabsorción en segmentos más distales (parte superior de la figura). En cambio, si se asocian diuréticos con acciones en segmentos sucesivos, el efecto proximal se mantiene, consiguiéndose una diuresis de mucha mayor cuantía. Esto es particularmente importante en procesos en que, como ocurre en la insuficiencia cardíaca, la reabsorción proximal está máximamente estimulada.

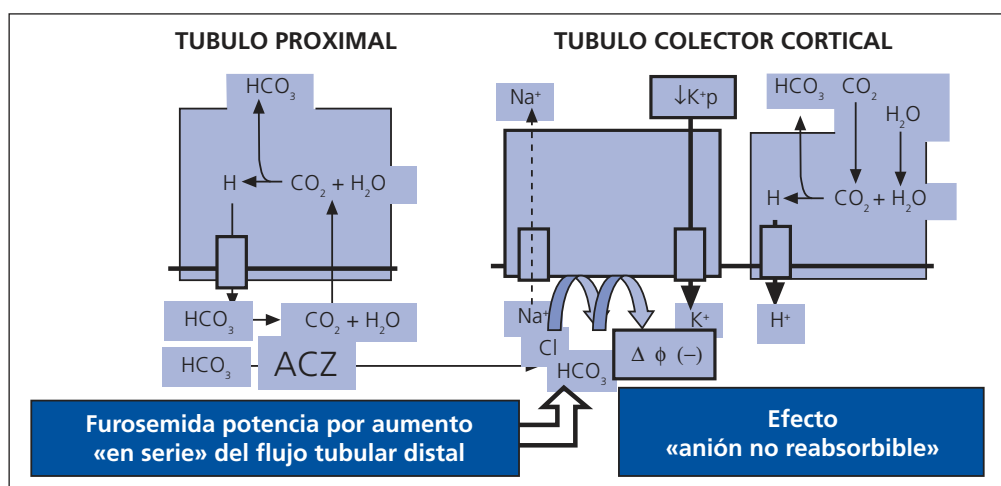


Figura 5. Bicarbonato, acetazolamida y furosemida en el control de la hiperpotasemia. La ACZ provoca un efecto del tipo de «anión no reabsorbible». El elemento principal de este tipo de acción es el incremento de la electroneutralidad del lumen en los segmentos distales y colectores corticales, con el consiguiente atrapamiento y arrastre de Na^+ y K^+ . De ahí derivan las acciones natriuréticas y kaliuréticas reseñadas en el texto. Este efecto se potencia, de forma cuantitativa, en presencia de diuréticos con acción sobre otros segmentos, en particular los diuréticos del asa. ACZ = acetazolamida.

génicos. Estudios recientes han confirmado en forma plena el valor terapéutico de la eplerenona⁹⁻¹².

El segundo aspecto que hace más actual la aplicación de la ACZ, se relaciona con el marcado incremento de frecuencia de hiperpotasemia asociada a inhibición competitiva de los receptores de aldosterona, una consecuencia directa de la publicación del estudio RALES¹³⁻¹⁶. Este tipo de hiperpotasemia es difícil de resolver, necesitando incluso recurrirse a técnicas de depuración extracorpórea, ya que el bloqueo de la eliminación urinaria de potasio por los antialdosterónicos se prolonga durante días. El empleo de una asociación conteniendo ACZ consigue, tal como lo ilustran los casos 2 y 3, inducir potasiuria por efecto anión no reabsorbible. La figura 4 muestra un esquema del mecanismo por el que esto ocurre. En este contexto, la combinación que proponemos puede ser de extrema utilidad en aliviar una situación sustancialmente irresoluble.

USO DE LA ACETAZOLAMIDA

La ACZ no se ha considerado un fármaco de primera línea, debido a las limitaciones citadas más arriba. La eficacia de la ACZ disminuye linealmente al alcanzarse cifras de bicarbonato plasmático inferiores a la normalidad. Por el contrario, su acción es completa en presencia de valores elevados de bicarbonato, por lo que además constituye un complemento de alto interés en los pacientes tratados con tiazidas o furosemida, especialmente a altas dosis, que se hallan especialmente predispuestos a la alcalosis. Así, tal como hemos mencionado, se ha empleado ACZ en la alcalosis por depleción de cloro; en este sentido, es importante y de aplicación práctica, recordar que el uso de ACZ con este fin no necesita de dosis diarias, pudiendo emplearse en pautas bi o trisemanales.

El aspecto principal a resaltar es que, si bien es en condiciones de alcalosis cuando la ACZ resulta más eficaz de manera espontánea, su efecto puede inducirse manteniendo concentraciones de bicarbonato normales mediante infusiones de cantidades controladas de bicarbonato iv, tal como muestran los casos que presentamos. En este contexto, es obvia la nece-

sidad de asociaciones de diuréticos para conseguir un efecto pleno; estas asociaciones deben incluir, además de la ACZ, un diurético del asa y una tiazida. El agregado o no de un diurético distal dependerá de que el efecto buscado sea la eliminación de edemas o de potasio, respectivamente.

ACCIÓN, FARMACOLOGÍA Y POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA ACETAZOLAMIDA

Como mecanismo de acción, la ACZ inhibe la anhidrasa carbónica, localizada principalmente en las membranas basales apical y y basolateral y en la luz del túbulo proximal, induciendo natriuresis, kaliuresis y bicarbonaturia (fig. 5). La figura 5 muestra específicamente el efecto de la ACZ sobre el bicarbonato urinario.

La absorción de la ACZ es rápida, alcanzándose concentraciones máximas por vía oral en 2 h, con una vida media de alrededor de 12 h. La dosis habitual es de 250 a 500 mg cada 12 a 24 h. En su asociación con diuréticos del asa, es recomendable la toma de 500 mg vo de ACZ con 2 horas de antelación a la del diurético del asa.

Un recurso clave, poco empleado pero eficaz, consiste en «cebar» el mecanismo con bicarbonato iv; en términos coloquiales, puede decirse que se «apuesta» una cantidad de Na^+ en forma de bicarbonato, para recuperar considerablemente más. El bicarbonato mantiene a la ACZ en acción, al permitir una bicarbonaturia persistente y el consiguiente arrastre de fluido tubular. Desde el punto de vista de la efectividad del tratamiento del edema de la IC, y siempre bajo el supuesto de que la restricción de sal se está cumpliendo, nuestra recomendación es, si el tiempo y la gravedad lo permiten, agregar los diuréticos de forma secuencial, con el siguiente esquema: i.) Empezar por una tiazida si el CCr es superior a 50 ml/min, o por furosemida si el CCr es inferior; ii.) asociar ambas, iii.) agregar un antagonista de aldosterona; iv.) agregar ACZ. Esta secuencia permite alcanzar valores de EFNa^+ elevados (5% ó >). Teniendo en cuenta que en la misma situación, la EFK puede situarse en cerca del 70%, un riesgo evidente de la combinación diurética es la hipot-

potasemia. Ésta puede limitarse parcialmente con el uso de bloqueantes del canal Na:K, como amiloride, o con antagonistas aldosterónicos, pero el punto clave es el empleo de suplementos de K en cantidades equivalentes a las pérdidas urinarias.

En resumen, el presente trabajo trae a un plano de importancia a la ACZ, un diurético innecesariamente olvidado, en situaciones de aplicación directa a problemas de la práctica cardiológica actual. Recomendamos de forma definida su utilización en el edema refractario de la IC, la hiperpotasemia secundaria al bloqueo aldosterónico y la alcalosis asociada a diuréticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a la Fundación Jiménez Díaz-Capio, y a la Sociedad Española de Nefrología (SEN) su ayuda en la realización del estudio. Parte de la información contenida en esta revisión se presentó en el Curso de Electrolitos para R4 de Nefrología organizado por SEN-Almirall y realizado en Ávila en noviembre 2007.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis AR, Diggory P, Seward HC. Prevalence of chronic hypokalemia amongst elderly patients using acetazolamide and diuretics. *Eye* 1995; 9: 381-385.
2. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 234-237.
3. Modlinger PS, Wilcox CS. Diuretics. En: Handbook of Nephrology and Hypertension. Ed por CS Wilcox y C Craig Tisher. Lippincott, Philadelphia; 2005: 189-196.
4. Khan MI. Treatment of refractory congestive heart failure and normokalemic hypochloremic alkalosis with acetazolamide and spironolactone. *Can Med Assoc J* 1980; 123: 883-887.
5. Gil P, Albalade M, Caramelo C. Síndrome cardiorenal. En: Hernando L, Aljama P, Arias M y cols. Nefrología Clínica. (3ª Ed). Madrid: Ed Panamericana. (en prensa).
6. Jackson EK. Diuretics. En: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11ª Ed). McGraw-Hill 2006: 627-654.
7. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 367-372.
8. Knauf H, Mutschler E. Low-dose segmental blockade of the nephron rather than high-dose diuretic monotherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44 (Supl. 1): S63-S68.
9. Pitt B, White H, Nicolau J, Martínez F, Gheorghide M, Aschermann M, Van Veldhuisen DJ, Zannad F, Krum H, Mukherjee R, Vincent J; EPHESUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 425-431.
10. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, Fakouhi K. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117-123.
11. Pitt B, Gheorghide M, Zannad F, Anderson JL, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Corbalán R, Klug EQ, Mukherjee R, Solomon H; EPHESUS Investigators. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction < or = 30%. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 295-301.
12. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
14. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551.
15. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003; 327: 147-149.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.