



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Principio activo: | TOLVAPTAN |
| Nombre comercial y presentaciones: | ▲ SAMSCA (Otsuka Pharmaceutical) comp 15 y 30 mg Precio unitario (IVA incluido): 75,04 €/comp 15 y 30 mg |
| Condiciones de dispensación: | DIHSC (dispensación hospitalaria sin cupón precinto) |
| Procedimiento de autorización: | Centralizado EMA |
| Fecha de autorización: | Agosto 2009 |
| Código ATC / DDD ¹ : | C03XA01: Antagonistas de vasopresina / 30 mg |
| Excipientes de declaración obligatoria: | Lactosa |

INTRODUCCIÓN ^{2,3}

Secreción inadecuada de ADH (SIADH)

La hormona antidiurética humana (ADH), también denominada vasopresina, está implicada en la reabsorción de agua en las células del túbulo colector, por lo que su función es fundamental para regular el contenido de agua del organismo. Pero un exceso en su producción conlleva la incapacidad renal para eliminar agua e hiponatremia (niveles de sodio < 135 mEq/l).

La intensidad y rapidez de instauración de la hiponatremia influyen en la sintomatología, y sus consecuencias pueden ser mortales si no se corrige adecuadamente. En este sentido, los casos en los que la disminución de sodio es lenta y progresiva, o en aquellos en los que los niveles de sodio sólo son moderadamente bajos (> 130 mEq/l), cursan con síntomas leves o incluso son asintomáticos; sin embargo, cuando los niveles de sodio disminuyen por debajo de 120 mEq/l o cuando la hiponatremia se instaura de forma muy rápida, aparece una sintomatología de predominio neurológico: agitación, confusión, irritabilidad, disminución del nivel de conciencia, convulsiones y coma.

Tratamiento de la SIADH

Además de intentar actuar sobre la causa que provoca la hipersecreción de ADH, en cualquier caso se debe corregir la hiponatremia: a) Hiponatremia moderada: suelen ser suficientes la restricción de líquidos hasta un consumo máximo de 500-1.000 ml/día o la administración de dosis bajas de furosemida; b) Hiponatremia intensa y/o síntomas neurológicos graves: se utilizan suero salino hipertónico (cloruro sódico 3 %) y dosis mayores de diuréticos. También existen referencias bibliográficas del uso de demeclociclina, pero ya no se comercializa debido a su desfavorable perfil de seguridad, que incluye fotosensibilidad, nefrotoxicidad y diabetes insípida nefrogénica permanente.

INDICACIONES APROBADAS ⁴

Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

MECANISMO DE ACCIÓN ⁴

Tolvaptán (TOL) es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V₂, con una afinidad superior para dicho receptor que la de la vasopresina natural. Cuando se administra por vía oral, provoca excreción

urinaria que da lugar a un aumento de la acuareisis, reducción de la osmolalidad urinaria y aumento de la concentración de sodio en sangre. La excreción urinaria de sodio y potasio no se ve afectada significativamente.

La administración de dosis de 15 a 120 mg de TOL produjo un incremento significativo de la tasa de excreción urinaria en un plazo de 2 h desde la administración. El aumento del volumen de orina de 24 h fue dependiente de la dosis. Después de dosis orales únicas de 15 a 60 mg, las tasas de excreción urinaria volvieron a los niveles iniciales después de 24 h. Se excretaron una media de 7 litros de orina durante 0 a 12 h, con independencia de la dosis administrada. Dosis notablemente superiores de TOL producen respuestas más mantenidas sin afectar a la magnitud de la excreción, ya que las concentraciones activas de TOL están presentes durante periodos más largos de tiempo.

FARMACOCINÉTICA ^{3,4}

TOL tiene una farmacocinética lineal para dosis de 15 a 60 mg.

Absorción: Tras la administración oral, TOL es absorbido rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas 2 h después de la toma. La biodisponibilidad absoluta es del 56 %, obteniéndose una concentración en estado estacionario después de la primera dosis. La coadministración con alimentos no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas.

Distribución: TOL se fija reversiblemente (98 %) a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación: La semivida de eliminación terminal es de unas 8 h. TOL es ampliamente metabolizado por el hígado, por el sistema enzimático CYP3A4, por lo que puede interaccionar con inhibidores e inductores del mismo. Del total de la dosis, el 41 % de principio activo se excreta por la orina (40 % en forma metabolizada y un 1 % de forma inalterada) y el 59 % por las heces (27 % en forma metabolizada y un 32 % sin cambios).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ^{4,13}

El tratamiento con TOL debe iniciarse en el hospital debido a la necesidad de realizar una fase de ajuste de la dosis que requiere una estrecha monitorización del sodio sérico y del estado volémico.

Se comienza con una dosis de 15 mg una vez al día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 60 mg una vez al día, según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de sodio sérico.

Debe administrarse preferiblemente por las mañanas, con o sin alimentos. Los comprimidos deben ingerirse sin masticar, con un vaso de agua. No tomar con zumo de pomelo.

Monitorización del tratamiento

Durante el ajuste de la dosis se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes. En caso de que no se produzca un incremento adecuado de los niveles de sodio sérico, se deben considerar otras opciones de tratamiento (restricción hídrica, suero hipertónico, furosemida), bien en lugar del TOL o como tratamiento coadyuvante a éste. En aquellos pacientes en los que se consiga un incremento adecuado de los niveles de sodio séricos, deben monitorizarse a intervalos regulares la enfermedad subyacente y los niveles de sodio sérico, para evaluar si es necesario continuar el tratamiento con TOL. El tratamiento con TOL se continúa hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico.

Es muy importante que la corrección de la natremia sea gradual. En caso de elevación demasiado rápida del sodio sérico (> 10-12 mEq/l durante 24 h o > 18 mEq/l durante 48 h) debe interrumpirse el tratamiento con TOL y considerarse la administración de suero hipotónico. Más información en el apartado de precauciones.

Ajustes de dosis

a) Insuficiencia renal (IR): no es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes que padecen IR de leve a moderada; en pacientes anúricos está contraindicado y en IR grave no se ha estudiado, por lo que la eficacia y seguridad de TOL en esta población no está bien establecida.

b) Insuficiencia hepática (IH): no es necesario ajustar la dosis en pacientes con IH leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh); no hay información disponible sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En estos pacientes la dosis se debe gestionar con precaución y se deben monitorizar los electrolitos y el estado volémico.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos. No hay experiencia en niños y en adolescentes menores de 18 años. TOL no está recomendado para el grupo de edades pediátricas.

EFICACIA CLÍNICA⁴⁻¹²

La evaluación de la eficacia de TOL se basa en dos ensayos clínicos pivotaes (SALT-1 y SALT-2), de fase III, publicados conjuntamente; en un ensayo abierto que es un estudio de extensión de los anteriores (Estudio SALTWATER) realizado en pacientes que han completado los anteriores; y en un estudio de fase II que es el único en el que se compara TOL frente a un comparador adecuado: restricción hídrica (Estudio 156-97-204).

Estudios SALT-1 y SALT-2 (Schrier RB et al. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2099-112) (ANEXOS 1 y 2)

Estos dos **estudios pivotaes**, de fase III, eran idénticos en su diseño y fueron realizados, fundamentalmente, en el medio ambulatorio. Su objetivo principal era demostrar que TOL es un fármaco seguro y eficaz para obtener y mantener un incremento en el sodio sérico en casos de hiponatremia no hipovolémica, debida a diversas etiologías, durante un período de tratamiento de 30 días.

Los pacientes eran aleatorizados inicialmente (con una doble estratificación según el nivel basal de sodio y según el paciente tuviese o no insuficiencia cardiaca) para recibir en una proporción 1:1 TOL 15 mg por vía oral (O) una vez/día o placebo. Posteriormente la dosis era individualizada en cada paciente y los 15 mg de TOL podían incrementarse hasta 30 ó 60 mg/día si la respuesta a la dosis previa era inadecuada (por ejemplo, si el cambio en el nivel sérico de sodio desde la medida previa era <5 mEq/l y si éste permanecía <135 mEq/l).

La variable primaria de eficacia elegida era el cambio medio en el área bajo la curva de las concentraciones séricas de sodio (Δ AUC sodio sérico) desde la situación basal hasta el día 4 del estudio y hasta el día 30. La elección del AUC se debe a que este parámetro proporciona una visión más completa que la medida puntual de un nivel.

Las variables secundarias incluyen otros parámetros y variables clínicas como: cambio en la categoría de la natremia (en los días 4 y 30); cambio absoluto en los niveles de sodio (días 4 y 30); porcentaje de pacientes que requieren restricción de fluidos a lo largo del estudio; tiempo transcurrido hasta normalización de los niveles de sodio; porcentaje de pacientes que habían normalizado los valores de sodio sérico a los 4 y a los 30 días de tratamiento; porcentaje de fallos de tratamiento que requieren la infusión de suero salino; y el cambio en la valoración del estado de salud (físico y mental) en el día 30 del estudio con respecto al basal, utilizando para ello un cuestionario (SF-12).

Los resultados (ver ANEXOS 1 y 2) muestran, en ambos ensayos, diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables analizadas.

En cuanto a los resultados del estado de salud el cuestionario SF-12 no mostraba cambios en cuanto al componente físico derivados de la mejoría en los niveles de sodio; sin embargo, el componente mental (que incluye: vitalidad, relación social, calma, tristeza, ...) sí mostraba diferencias significativas en el análisis combinado de los dos estudios ($p = 0,02$) y en el análisis del estudio SALT-1 ($p = 0,04$), pero no en el caso del estudio SALT-2 ($p = 0,14$). Según los autores de estos estudios el tamaño del efecto sobre las puntuaciones del componente mental del cuestionario SF-12 debería considerarse clínicamente significativo.

En un análisis posterior de subgrupos (insuficiencia cardiaca, cirrosis y SIADH/Otros) disponible en el informe EPAR de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la distribución por patologías en cada uno de los dos ensayos, y en el conjunto de ellos dos, fue:

| Etiología | % sobre el total de la población del estudio | | |
|------------------------|----------------------------------------------|----------|--------------|
| | SALT - 1 | SALT - 2 | SALT - 1 + 2 |
| Insuficiencia cardiaca | 32,1% | 28,6% | 30,2% |
| Cirrosis | 23,2% | 31,2% | 27,6% |
| SIADH / Otros | 40,2% | 40,2% | 42,2% |

Los cambios en los valores de sodio basados en la etiología se exponen en la tabla siguiente:

| Cambios en los niveles séricos de sodio según la etiología de la hiponatremia | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|----|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|----------|
| Día | Grupo de tto | N | Δ en Na ⁺ sérico (mEq/l) Media (desviación estándar) | Efecto del tto | IC 95% | valor p |
| SIADH / OTROS | | | | | | |
| Hasta día 4 | TOL | 85 | 4,76 (2,81) | 4,70 | 3,93 – 5,47 | < 0,0001 |
| | Placebo | 88 | 0,19 (2,62) | | | |
| Hasta día 30 | TOL | 85 | 7,42 (3,75) | 6,15 | 5,19 – 7,11 | < 0,0001 |
| | Placebo | 88 | 1,53 (3,55) | | | |
| INSUFICIENCIA CARDIACA | | | | | | |
| Hasta día 4 | TOL | 65 | 3,52 (2,97) | 2,98 | 2,12 – 3,85 | < 0,0001 |
| | Placebo | 61 | 0,51 (1,99) | | | |
| Hasta día 30 | TOL | 65 | 6,58 (4,12) | 4,05 | 2,75 – 5,35 | < 0,0001 |
| | Placebo | 61 | 2,38 (4,21) | | | |
| CIRROSIS | | | | | | |
| Hasta día 4 | TOL | 63 | 3,50 (2,41) | 3,15 | 2,32 – 3,99 | < 0,0001 |
| | Placebo | 54 | 0,42 (2,32) | | | |
| Hasta día 30 | TOL | 63 | 4,18 (3,40) | 2,83 | 1,65 – 4,01 | < 0,0001 |
| | Placebo | 54 | 1,46 (3,37) | | | |

En cuanto a estos resultados por subgrupos cabe comentar que:

- TOL mejoraba las concentraciones séricas de sodio, cuando se comparaba con placebo, en los 3 subgrupos.
- Los resultados obtenidos eran similares en sujetos con hiponatremia moderada o severa.
- La mayor diferencia entre el cambio de los valores de sodio (con TOL o placebo) se producía en el subgrupo de pacientes con SIADH.
- El incremento en los valores del AUC de sodio sérico se apreciaba tanto en el día 4 como en el día 30, independientemente del estado del volumen, aunque la magnitud global del cambio era mayor en los sujetos euvolémicos.

Cuando se analizan los 3 subgrupos por separado en cuanto al estado mental de los pacientes, según el cuestionario SF-12, se observaba una mejoría estadísticamente significativa ($p = 0,0129$) en el caso del grupo de pacientes con SIADH y también en pacientes con cirrosis, pero no en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Finalmente, durante el período de seguimiento de 7 días posterior al final del tratamiento (día 30) las concentraciones de sodio sérico volvieron a un grado de hiponatremia que era equivalente al obtenido con el uso de placebo.

Estudio SALTWATER (Berl T et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(4): 705-12)

Con el objetivo de valorar la seguridad y eficacia de TOL se realizó el estudio SALTWATER, que es un estudio de extensión de los estudios SALT-1 y 2 en aquellos pacientes con hiponatremia que habían conseguido completar esos estudios. Es un estudio de fase III, abierto, multicéntrico y no controlado. Su duración fue de 4 años y la media de días de tratamiento de los pacientes fue de 701 días.

En este estudio se incluyeron 111 pacientes pero a lo largo del mismo se produjeron pérdidas elevadas, 64 pacientes (57,6%). Todos los pacientes reclutados habían tenido hiponatremia cuando fueron aleatorizados en los ensayos SALT – 1 ó 2 y el 85% también la tenían a la entrada en este estudio SALTWATER.

No se especifica en la publicación del estudio cuál ha sido la variable principal de eficacia elegida. Una de las variables medidas fue la diferencia entre la media de concentraciones séricas de sodio basales, al inicio del estudio de extensión, y las observadas en la semana 214.

| Variable evaluada | Resultados | | |
|-------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|---------|
| | Basal | Semana 214 | valor p |
| Media de la concentración sérica de Na ⁺ (mEq/l) | 130,8 ± 4,4 | > 135 (no se especifica el valor) | < 0,001 |

Como se ve la diferencia observada es estadísticamente significativa.

Otras variables evaluadas fueron las que se muestran a continuación:

| Variable | Grupo de pacientes con hiponatremia leve (Na ⁺ : 130-135 mEq/l) | Grupo de pacientes con hiponatremia severa (Na ⁺ <130 mEq/l) |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| % pacientes que requirieron restricción hídrica | 13,2% | 5,4% |
| Media de días transcurridos hasta la 1ª restricción hídrica | 122,3 ± 184,3 | 162,5 ± 186 |

El % de pacientes en tratamiento con TOL que requirieron restricción hídrica era similar en este estudio a la que se producía en los ensayos SALT – 1 y 2.

Los autores del estudio concluyen que los incrementos observados en el sodio sérico en los estudios SALT eran de nuevo vistos en este estudio SALTWATER, e incluso el efecto era mantenido a lo largo de todo el período de observación.

Estudio de Tolvaptán vs restricción hídrica (Gheorghide M et al. Am J Cardiol. 2006; 97(7): 1064-7)

Es el primer ensayo clínico que compara TOL frente a un comparador adecuado. Estudio de fase II, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, con control activo, y abierto.

El objetivo de este estudio era determinar el efecto de TOL frente a la restricción de fluidos sobre la concentración sérica de sodio.

Fueron incluidos 28 pacientes hospitalizados, con concentraciones séricas de sodio de <135 mEq/l. De éstos, 23 fueron seleccionados para el estudio de eficacia, de los que sólo 8 pacientes completaron el mismo.

El grupo de TOL recibía una dosis inicial de 10 mg/día (O) que se incrementaba, en función de la concentración de sodio sérico, hasta 15, 30, 45 ó 60 mg/día. El grupo control recibía restricción hídrica. El tratamiento duraba 27 días y el período de seguimiento hasta 65 días.

No obstante, la interpretación de los resultados de este estudio está condicionada por el pequeño tamaño de la muestra, por el número de pérdidas tan elevado y por el corto período de seguimiento.

Consideraciones sobre los ensayos clínicos de eficacia

Es conveniente tener en cuenta algunas cuestiones relacionadas con estos ensayos clínicos y que pudieran suponer la existencia de sesgos y condicionar la interpretación de sus resultados y conclusiones.

- Los estudios SALT muestran que TOL corrige los niveles de sodio de una forma rápida y eficaz en pacientes con hiponatremia no aguda eurolémica o hipervolémica cuando se utiliza durante un mes de tratamiento. Después de que el tratamiento se suspende, las concentraciones séricas de sodio obtenidas caen hasta igualarse con las obtenidas con el uso de placebo.
- No era obligatoria la restricción de fluidos o el cambio de algunos fármacos habituales de los pacientes incluidos en los estudios SALT, incluyendo el uso de diuréticos que son utilizados habitualmente por pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis. Estos fármacos podrían condicionar los resultados obtenidos y, sin embargo, esos pacientes (utilizando diuréticos, por ejemplo) no eran analizados de forma separada.
- En los ensayos SALT casi 1/4 de los pacientes del grupo de TOL y 1/3 de los del grupo placebo no completaron los estudios; sin embargo, no aparecen comentarios o detalles sobre este hecho, con excepción del pequeño grupo que abandonó a causa de los efectos adversos. No se puede descartar que algunas de esas pérdidas fueran debidas a falta de eficacia.
- En los estudios SALT la variable principal de eficacia es una variable intermedia, no clínica.
- Aunque entre las variables secundarias de los estudios SALT se encuentran, entre otras, estas: tiempo transcurrido hasta la normalización de las concentraciones séricas de sodio; el cambio en el peso corporal en los pacientes con hipernatremia hipervolémica el día 1 del estudio; la magnitud de la restricción de fluidos o el uso de suero salino hipertónico intravenoso como terapia de rescate. Ninguna de esas variables aparece con sus resultados publicados.
- La población con hiponatremia grave (Na^+ sérico <120 mEq/l) no era incluida en los estudios pivotales por lo que no existe información del uso de TOL en ese grupo de pacientes. De hecho, la ficha técnica del medicamento indica que en casos en que se requiera elevar de forma rápida los niveles séricos de sodio debe considerarse la elección de un tratamiento alternativo.
- El análisis *post-hoc* del subgrupo de los pacientes con SIADH, exclusivamente, de los ensayos SALT ha sido suministrado por el laboratorio Otsuka (datos *in press*), pero los datos no coinciden con los de dicho subgrupo del informe EPAR y en algunos casos son contradictorios como en el caso de la variable de calidad de vida. Los ensayos SALT no estaban diseñados para evaluar los resultados por subgrupos no pre-especificados.
- En la población con hiponatremia la evaluación del componente mental con el cuestionario SF-12 mostraba ventajas del tratamiento con TOL sobre la terapia estándar en los subgrupos de pacientes con SIADH y en el de cirrosis pero no en el de insuficiencia cardíaca, en el que las diferencias no eran significativas. La valoración del estado mental mediante el cuestionario SF-12 no era especificada *a priori* en el plan de análisis estadístico y por ello no puede considerarse, formalmente, su significación estadística en cuanto a la mejoría de este con el uso de TOL.
- El estudio SALTWATER intenta aportar información sobre el uso de TOL a largo plazo con lo que se palía un inconveniente de los estudios SALT. En este estudio el porcentaje de pérdidas fue muy elevado (57,6%). Un inconveniente de este ensayo es que no incluye variables clínicamente relevantes como el número de ingresos o el aumento de la supervivencia a largo plazo.
- En el estudio que compara TOL frente a restricción hídrica el reclutamiento planificado era de 78 pacientes, sin embargo sólo fueron incluidos 28 de los que tan sólo 8 pacientes finalizaron el estudio. A pesar de que los autores del estudio consideran que el poder del mismo sigue siendo suficiente, éste no es válido para extraer conclusiones.
- TOL indudablemente mejora el balance de sodio sérico durante el período de tratamiento, previene la disminución progresiva de sodio, y mejora otros parámetros secundarios como el flujo de orina y la ingesta y el balance global de fluidos. Sin embargo, no existe suficiente evidencia de que la corrección de la hiponatremia sea de relevancia clínica en todas las poblaciones estudiadas. De hecho, los estudios SALT – 1 y 2, considera la EMA que no tienen suficiente poder para detectar significación en cada una de las tres etiologías (SIADH, cirrosis e insuficiencia cardíaca) respecto a las variables secundarias.

Por todo esto una cuestión que permanece sin aclarar completamente es que exista un claro beneficio clínico tras la corrección de la natremia en pacientes con hiponatremia debida a SIADH.

SEGURIDAD ⁵

Los datos de seguridad corresponden a 3.294 pacientes tratados con cualquier dosis de TOL y 2.738 tratados con placebo, y proceden de un total de 14 ensayos clínicos, tanto para la indicación aprobada como para otras indicaciones. En la siguiente tabla quedan recogidas las reacciones adversas (RAM) con TOL que presentan diferencias significativas respecto a placebo:

| REACCIÓN ADVERSA | TOLVAPTAN | PLACEBO |
|-------------------------|-----------|---------|
| Sed | 18 % | 2,5 % |
| Sequedad de boca | 8,5 % | 2,1 % |
| Polaquiuria | 5,4 % | 0,9 % |
| Fatiga | 2,3 % | 0,9 % |
| Poliuria | 3,3 % | 0,6 % |
| Taquicardia ventricular | 0,9 % | 0,3 % |

Todas las demás reacciones adversas tuvieron una distribución similar en ambos grupos.

Si nos centramos en las reacciones adversas graves y las muertes, los datos más interesantes son los siguientes:

| REACCIÓN ADVERSA | TOLVAPTAN | PLACEBO |
|-----------------------------|-----------|---------|
| RAM graves totales | 47 % | 51 % |
| Alteraciones cardiacas | 32,1 % | 34,6 % |
| Insuficiencia cardiaca (IC) | 15 % | 17 % |
| IC congestiva | 12 % | 12 % |
| Neumonía | 2,6 % | 2,6 % |
| Taquicardia ventricular | 2,2 % | 1,8 % |
| Fallo renal agudo | 2 % | 2,7 % |
| Muertes | 17,2 % | 20 % |

Todas las demás reacciones adversas graves se observaron con frecuencias < 2 %.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dosis únicas de hasta 480 mg y dosis múltiples de hasta 300 mg al día durante 5 días se toleraron bien en los ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

Se prevé acuaresis profusa y prolongada (depuración de agua libre). Debe mantenerse una ingesta adecuada de líquidos.

Contraindicaciones y precauciones de empleo

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a TOL o alguno de los excipientes
- Anuria
- Hipovolemia
- Hiponatremia hipovolémica
- Hipernatremia
- Pacientes que no pueden percibir la sed
- Embarazo y lactancia
- Intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa o galactosa

Precauciones de empleo:

Necesidad urgente de elevar el sodio de inmediato: TOL no ha sido estudiado en un contexto de necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato. En estos casos, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Disponibilidad de agua: TOL podría provocar efectos adversos relacionados con la pérdida de agua, tales como sed, xerostomía y deshidratación. Por lo tanto, los pacientes deben tener agua disponible y poder beber cantidades suficientes de agua. Si se trata con TOL a pacientes con restricción de líquidos, se debe tener precaución especial para cerciorarse de que los pacientes no se deshidraten demasiado.

Obstrucción del flujo urinario: La eliminación de orina debe estar asegurada. Los pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario, por ejemplo los pacientes con hipertrofia prostática o alteración de la micción, presentan mayor riesgo de desarrollar una retención aguda de orina.

Equilibrio de líquidos y electrolitos: TOL puede provocar elevaciones rápidas del sodio sérico. Por lo tanto, una vez iniciado el tratamiento se debe monitorizar detenidamente el sodio sérico y la volemia de los pacientes. La tasa de corrección de sodio se debe gestionar con cuidado en los pacientes que corren riesgo de sufrir síndromes de desmielinización (por ejemplo, hipoxemia, alcoholismo, desnutrición). El estado de los líquidos y los electrolitos se debe monitorizar en todos los pacientes y particularmente en las personas con insuficiencia renal y hepática. En pacientes que recibiendo TOL presenten una elevación demasiado rápida del sodio sérico (> 12 mmol/l durante 24 h), debe interrumpirse el tratamiento con TOL y considerarse la administración de líquido hipotónico.

Diabetes mellitus: Los pacientes con diabetes descompensada que tienen una concentración elevada de glucosa de forma sostenida podrían presentar pseudohiponatremia. Antes y durante el tratamiento con TOL debe descartarse esta afección. TOL puede provocar hiperglucemia. Por lo tanto, los pacientes diabéticos a los que se administre TOL deben ser tratados con precaución. Esto es especialmente importante en el caso de pacientes con diabetes no controlada adecuadamente.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al conducir vehículos o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que, ocasionalmente, se pueden producir mareos, astenia o síncope.

Embarazo: Categoría C de la FDA. Hay que excluir gestación si va a usarse TOL y evitar la gestación mientras la paciente se encuentre en tratamiento con TOL.

Interacciones

Inhibidores del CYP3A4: se debe tener precaución al coadministrar TOL con inhibidores del CYP3A4, por ejemplo ketoconazol, macrólidos y diltiazem, ya que aumentan la concentración plasmática de TOL. Se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Inductores del CYP3A4: se debe tener precaución al coadministrar TOL con inductores del CYP3A4, por ejemplo barbitúricos y rifampicina, ya que disminuyen la concentración plasmática de TOL.

Digoxina: deben monitorizarse los pacientes en tratamiento con digoxina, ya que la coadministración de TOL provoca efectos excesivos de ésta por aumentar las concentraciones plasmáticas del digitálico.

Soluciones salinas hipertónicas: no se recomienda el uso concomitante de TOL con soluciones salinas hipertónicas, ya que no hay experiencia.

COSTE DEL TRATAMIENTO ^{3,10}

La hiponatremia secundaria a SIADH es una patología cuyo tratamiento farmacológico, hasta la fecha, no ha supuesto un importante coste económico aunque si tiene un impacto importante en los costes hospitalarios ya que se asocia con una notable morbimortalidad.

Los costes directos del tratamiento con TOL se exponen en la tabla que se muestra a continuación. No procede hacer una comparación de costes frente a otras terapias alternativas ya que estas consistirían en la restricción hídrica y/o la administración de cloruro sódico.

| Costes del tratamiento con tolvaptán | |
|------------------------------------------|-------------------------------|
| Precio unitario (PVL - 7,5% + 4% de IVA) | 75,04 € / comp. de 15 ó 30 mg |
| Posología | 15, 30, 45 ó 60 mg / día |
| Coste del tto / día* | 75,04 – 150,08 € |
| Coste del tto / mes* | 2.251 – 4.502 € |
| Coste del tto / año* | 27.012 – 54.024 € |

(*) según la dosis sea de 15-30 mg o mayor.

En el ámbito hospitalario habría que añadir a estos costes de adquisición del fármaco aquellos asociados a la hospitalización del paciente durante la fase de ajuste de dosis.

Para el cálculo del coste eficacia-incremental (CEI) se debería disponer de los datos de eficacia a largo plazo con el uso de TOL en comparación con restricción hídrica, pero esos datos no existen.

Se podría hacer una aproximación considerando los datos obtenidos en la variable secundaria: *porcentaje de pacientes con natremia normal (Na⁺ sérico >135 mEq/l) en el día 30* de los estudios SALT. Si se combinan los valores de esa variable en ambos estudios se puede hacer una estimación del CEI como se observa en las siguientes tablas:

| Variable | Ensayos clínicos | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------------|---------------------|--------------|
| | SALT-1 | | SALT-2 | | SALT-1 + SALT-2 | | %RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) |
| | TOL | Placebo | TOL | Placebo | TOL | Placebo | | |
| % de pacientes con Na ⁺ sérico >135 mEq/l en el día 30 | 53% (50/95) | 25% (22/89) | 58% (69/118) | 25% (28/114) | 55,8% (119/213) | 24,6% (50/203) | 31,2% (22,3 - 40,2) | 3 (2 - 4) |

Combinando los datos de las dos tablas anteriores podemos calcular el CEI del siguiente modo:

$$\text{Coste-eficacia incremental (CEI)} = \text{coste incremental} \times \text{NNT} = 2.251 \text{ a } 4.502 \times 3 = 6.753 \text{ a } 13.506 \text{ € / mes}$$

Si en lugar del valor conjunto obtenido de combinar ambos estudios SALT se utilizase el dato de NNT obtenido en cada uno de ellos los resultados no serían muy diferentes.

No obstante, a pesar de la coincidencia de los datos estos resultados deben considerarse con mucha precaución ya que proceden de extrapolaciones hechas de estudios a corto plazo y/o con una población muy pequeña de pacientes y sobre los que existen algunas dudas (comentadas en el apartado de eficacia clínica) debido a limitaciones metodológicas.

Por todo lo comentado es indudable que se trata de un fármaco con un elevado coste y con una evidencia limitada sobre su eficacia.

CONCLUSIONES ²⁻¹³

1.- La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en el medio hospitalario, y con frecuencia subestimado.

2.- Tolvaptán es el primero de una serie de fármacos antagonistas selectivos de los receptores V2 de vasopresina, genéricamente denominados “vaptanes” y el primer fármaco que se ha aprobado, en Europa, para el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH (aunque se han empleado otros fármacos se ha hecho fuera de su indicación autorizada).

- 3.- Actualmente la única indicación autorizada de tolvaptán, en Europa, es la hiponatremia secundaria a SIADH.
- 4.- Tolvaptán ha demostrado incrementar la concentración sérica de sodio en pacientes con hiponatremia hipervolémica y euvolémica secundaria a SIADH; no obstante debido a las limitaciones de los ensayos clínicos no hay evidencia de que sea superior a la restricción de fluidos en cuanto a la corrección de la hiponatremia. No está demostrado que tolvaptán mejore el pronóstico global disminuyendo la morbimortalidad.
- 5.- Cuando se suspende la administración de tolvaptán los niveles de sodio sérico vuelven a disminuir (a no ser que la causa originaria de la hiponatremia se hubiera corregido) hasta alcanzar valores similares a los obtenidos con la administración de placebo.
- 6.- En casos de hiponatremia severa por SIADH debe utilizarse un tratamiento alternativo, ya que tolvaptán no ha sido investigado en esos pacientes. No hay datos del uso de tolvaptán en hiponatremias graves con sodio <120 mEq/l.
- 7.- La aparición de sed y sequedad de boca son los efectos adversos más frecuentes con tolvaptán. El inicio del tratamiento con tolvaptán debe realizarse en el hospital. Se debe monitorizar con frecuencia la situación hidroelectrolítica y hemodinámica del paciente.
- 8.- Las limitaciones de los ensayos clínicos de tolvaptán (que hacen que algunos de sus resultados sean cuestionables), junto con su elevado coste, hacen que la valoración de este fármaco, actualmente, no resulte favorable desde el punto de vista de su eficiencia.
- 9.- Su lugar en terapéutica quedaría restringido a aquellos pacientes con hiponatremia secundaria a SIADH en los que otras medidas han fracasado o no pueden plantearse (restricción hídrica en NP).
- 10.- En los casos en los que se autorice la utilización de tolvaptán sería conveniente hacerlo usando un protocolo de tratamiento, en el que se establezcan claramente los criterios de inclusión y de interrupción del tratamiento, así como los procedimientos de monitorización de los pacientes, incluyendo los períodos de interrupción transitoria para reevaluación, en el caso de tratamientos prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/updates_included_in_the_atc_ddd_new_ddd_2011.html
2. Tolvaptán. Panorama Actual Med. 2010; 34 (336): 599-605.
3. GENESIS: Borrador de informes GENESIS-SEFH de TOLVAPTÁN publicado para consulta pública (fecha límite para las propuestas: 29/01/2011).
4. Ficha técnica SAMSCA. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000980/WC500048716.pdf
5. Scientific discussion EMA Doc. Ref.: EMEA/502935/2009
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000980/WC500048715.pdf
6. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006; 355:2099-112.
7. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 705-12.
8. Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE et al. Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. Am J Cardiol. 2006; 97:1064-7.
9. Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with

- heart failure, cirrhosis, or syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther.* 2010; 32 (6): 1015-31.
10. Tolvaptan briefing update issued. London New Drugs Group APC/DTC. September 2009.
 11. The use of Tolvaptan (Samsca®) for the treatment of adult patients with hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle). February 2010.
 12. Tolvaptan (Samsca®). Siadh: où sont les preuves de l'efficacité?. *La Revue Prescrire.* 2010; 30(319): 327-31.
 13. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57 (Supl. 2): 30-40.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porrás Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Sonia Gaztambide Sáenz
- Miguel M^a Goena Iglesias

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño efecto / Intervalos confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EC SALT - 1</p> <p>Schrier RW et al (N Eng J Med. 2006; 355: 2099-112).</p> <p>Período de realización: abril 2003 - diciembre 2005.</p> <p>Financiado por Otsuka.</p> | <p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, multicéntrico (42 centros de EE.UU).</p> <p>Ensayo pivotal.</p> <p>Aleatorización 1:1 al grupo de TOL o PBO.</p> <p>Pacientes estratificados según grado de hiponatremia (leve: 130-135 mEq Na⁺/l o severa: <130 mEq Na⁺/l) y la existencia o no de insuficiencia cardiaca.</p> <p>Estudio de superioridad.</p> <p>Para el análisis de eficacia se incluyeron aquellos pacientes a los que se realizó, al menos, una determinación de Na⁺ sérico además de la basal.</p> <p>Objetivo: El principal era demostrar que TOL es seguro, eficaz y útil para obtener y mantener un incremento en las concentraciones séricas de Na⁺ en pacientes con hiponatremia no hipovolémica debida a diversas etiologías durante un período de tratamiento de 30 días.</p> | <p>205 pacientes cumplían criterios de inclusión, de ellos incluidos en análisis de eficacia un total de 184 pacientes: 95 en grupo TOL y 89 en grupo PBO.</p> <p>Edad: 18-90 años.</p> <p>Media de concentraciones séricas de Na⁺ (basales) similar en los 2 grupos: 128,7 ± 4,5 en el de TOL y 128,8 ± 4,1 en el grupo PBO.</p> <p>Los pacientes eran hospitalizados el día 1 del estudio y recibían el alta, la mayoría, el día 4.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Edad ≥ 18 años; hiponatremia euvolémica o hipervolémica no aguda (definida como Na⁺ sérico <135 mEq/l) secundaria a insuficiencia cardiaca crónica, cirrosis o SIADH. El 50% de los pacientes debía tener hiponatremia severa (Na⁺ <130 mEq/l).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Hiponatremia hipovolémica; Na⁺ sérico <120 mEq/l asociada con síntomas neurológicos; hiponatremia debida a traumatismo craneal, postoperatoria o a fármacos; polidipsia psicógena; hipotiroidismo incontrolado; insuficiencia adrenal u otras causas como cirugía cardiaca reciente, IAM, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación, angina severa, ACV, PAS<90 mmHg, creatinina sérica >3,5 mg/dl, Child-Pugh >10, hipertensión pulmonar, tratamiento con demeclociclina, urea o litio, obstrucción urinaria o diabetes incontrolada.</p> | <p>•TOL (n = 95): 15 mg (O) una vez/día el día 1, ajustando la dosis hasta 30 ó 60 mg una vez/día, si es preciso, según los niveles de Na⁺ sérico en los primeros 4 días de tratamiento.</p> <p>•PBO (n = 89): los comprimidos eran idénticos a los de TOL era acondicionado de modo que los pacientes de ambos grupos recibían el mismo n° de comprimidos.</p> <p>Durante la fase inicial de ajuste de dosis (primeros 4 días) se buscaba mantener los niveles de Na⁺ sérico ≥ 135 mEq/l.</p> <p>Si el Na⁺ sérico < 136 mEq/l y el incremento del mismo era <5 mEq/l durante las primeras 24 horas la dosis era incrementada.</p> <p>Si el Na⁺ sérico > 145 mEq/l o el incremento del mismo era excesivo (>12 mEq/l durante las primeras 24 horas o >8 mEq/l en las primeras 8 horas del día 1 de tratamiento) el investigador debía decidir si omitir o disminuir la siguiente dosis o incrementar la ingesta de fluidos del paciente.</p> <p><u>Seguimiento:</u> el día 30 del estudio se suspendía el tratamiento y el día 37 se analizaba el efecto de su retirada. Los pacientes eran evaluados al inicio del estudio, 8 horas después de recibir la dosis del día 1 y luego en los días 2, 3, 4, 11, 18, 25, 30 y 37.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 205 pacientes que cumplían los criterios de inclusión al inicio del estudio hubo un 22,5% (23/102) de pérdidas de pacientes en el grupo de TOL y un 36,9% (38/103) en el grupo PBO.</p> | <p>VARIABLES PRINCIPALES</p> <p>a) Δ en la media diaria del AUC de la concentración de Na⁺ sérico desde valor basal hasta el día 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>a.1:</u> Todos los pacientes. • <u>a.2:</u> Pacientes con hiponatremia leve. • <u>a.3:</u> Pacientes con hiponatremia severa. <p>b) Δ en la media diaria del AUC de la concentración de Na⁺ sérico desde valor basal hasta el día 30.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>b.1:</u> Todos los pacientes. • <u>b.2:</u> Pacientes con hiponatremia leve. • <u>b.3:</u> Pacientes con hiponatremia severa. <p>VARIABLES SECUNDARIAS</p> <p>c) Cambio en la categoría de la natremia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Día 4:</u> <ul style="list-style-type: none"> - % de pacientes con natremia normal (>135 mEq/l). - % de pacientes con hiponatremia severa (<130 mEq/l). • <u>Día 30:</u> <ul style="list-style-type: none"> - % de pacientes con natremia normal (>135 mEq/l). - % de pacientes con hiponatremia severa (<130 mEq/l). <p>d) Cambio absoluto en los niveles de Na⁺ sérico (mEq/l).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 4 (media). • Día 30 (media) <p>e) % de pacientes que requieren restricción de fluidos a lo largo del estudio.</p> | <p>(en negrita y cursiva aparecen aquellos resultados que muestran una diferencia estadísticamente significativa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,62 ± 2,68 con TOL vs 0,25 ± 2,08 con PBO // p<0,001. • 2,52 ± 1,95 con TOL vs - 0,32 ± 2,27 con PBO // p<0,001. • 4,56 ± 2,88 con TOL vs 0,76 ± 1,77 con PBO // p<0,001. • 6,22 ± 4,1 con TOL vs 1,66 ± 3,59 con PBO // p<0,001. • 3,87 ± 3,01 con TOL vs 0,68 ± 2,78 con PBO // p<0,001. • 8,24 ± 3,84 con TOL vs 2,54 ± 4,01 con PBO // p<0,001. - 40% con TOL vs 13% con PBO, RAR%(IC 95%): 26,5 (14-38). NNT (IC 95%): 4 (3-7) // p<0,001. - 13% con TOL vs 49% con PBO, RAR%(IC 95%): 36,8 (24-49). NNT (IC 95%): 3 (2-4) // p<0,001. - 53% con TOL vs 25% con PBO, RAR%(IC 95%): 27,9 (14-41). NNT (IC 95%): 4 (2-7) // p<0,001. - 7% con TOL vs 35% con PBO, RAR%(IC 95%): 27,5 (16-38). NNT (IC 95%): 4 (3-6) // p<0,001. • 133,9 ± 4,5 con TOL vs 129,7 ± 4,9 con PBO // p<0,001. • 135,7 ± 5 con TOL vs 131 ± 6,2 con PBO // p<0,001. 9,3% con TOL vs 17,5% con PBO, RAR (IC 95%): 8,2 (-1,4 a 18) p = 0,08. |
| | | | <p>Calidad estudio (Escala Jadad)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorización: 1 - Doble ciego: 1 - Pérdidas: 0 - Aleatorización apropiada: 1 - Ciego apropiado: 1 | | |
| | | | <p>TOTAL: 4 puntos</p> | | |

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño efecto / Intervalos confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EC SALT - 2</p> <p>Schrier RW et al (N Eng J Med. 2006; 355: 2099-112).</p> <p>Período de realización: noviembre 2003 – julio 2005.</p> <p>Financiado por Otsuka.</p> | <p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, multicéntrico, multinacional (50 centros de EE.UU, Canadá y Europa).</p> <p>Ensayo pivotal.</p> <p>Aleatorización 1:1 al grupo de TOL o PBO.</p> <p>Pacientes estratificados según grado de hiponatremia (leve: 130-135 mEq Na⁺/l o severa: <130 mEq Na⁺/l) y la existencia o no de insuficiencia cardiaca.</p> <p>Estudio de superioridad.</p> <p>Para el análisis de eficacia se incluyeron aquellos pacientes a los que se realizó, al menos, una determinación de Na⁺ sérico además de la basal.</p> <p>Objetivo: El principal era demostrar que TOL es seguro, eficaz y útil para obtener y mantener un incremento en las concentraciones séricas de Na⁺ en pacientes con hiponatremia no hipovolémica debida a diversas etiologías durante un período de tratamiento de 30 días.</p> | <p>243 pacientes cumplían criterios de inclusión, de ellos incluidos en análisis de eficacia un total de 232 pacientes: 118 en grupo TOL y 114 en grupo PBO.</p> <p>Edad: 27-100 años.</p> <p>Media de concentraciones séricas de Na⁺ (basales) similar en los 2 grupos: 129,5 ± 3,5 en el de TOL y 129,1 ± 4,5 en el grupo PBO.</p> <p>Los pacientes eran hospitalizados el día 1 del estudio y recibían el alta, la mayoría, el día 4.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Edad ≥ 18 años; hiponatremia euvolémica o hipervolémica no aguda (definida como Na⁺ sérico <135 mEq/l) secundaria a insuficiencia cardiaca crónica, cirrosis o SIADH. El 50% de los pacientes debía tener hiponatremia severa (Na⁺ <130 mEq/l).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Hiponatremia hipovolémica; Na⁺ sérico <120 mEq/l asociada con síntomas neurológicos; hiponatremia debida a traumatismo craneal, postoperatoria o a fármacos; polidipsia psicógena; hipotiroidismo incontrolado; insuficiencia adrenal u otras causas como cirugía cardiaca reciente, IAM, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación, angina severa, ACV, PAS<90 mmHg, creatinina sérica >3,5 mg/dl, Child-Pugh >10, hipertensión pulmonar, tratamiento con demeclociclina, urea o litio, obstrucción urinaria o diabetes incontrolada.</p> | <p>•TOL (n = 118): 15 mg (O) una vez/día el día 1, ajustando la dosis hasta 30 ó 60 mg una vez/día, si es preciso, según los niveles de Na⁺ sérico en los primeros 4 días de tratamiento.</p> <p>•PBO (n = 114): los comprimidos eran idénticos a los de TOL era acondicionado de modo que los pacientes de ambos grupos recibían el mismo n° de comprimidos.</p> <p>Durante la fase inicial de ajuste de dosis (primeros 4 días) se buscaba mantener los niveles de Na⁺ sérico ≥ 135 mEq/l.</p> <p>Si el Na⁺ sérico < 136 mEq/l y el incremento del mismo era <5 mEq/l durante las primeras 24 horas la dosis era incrementada.</p> <p>Si el Na⁺ sérico > 145 mEq/l o el incremento del mismo era excesivo (>12 mEq/l durante las primeras 24 horas o >8 mEq/l en las primeras 8 horas del día 1 de tratamiento) el investigador debía decidir si omitir o disminuir la siguiente dosis o incrementar la ingesta de fluidos del paciente.</p> <p><u>Seguimiento:</u> el día 30 del estudio se suspendía el tratamiento y el día 37 se analizaba el efecto de su retirada. Los pacientes eran evaluados al inicio del estudio, 8 horas después de recibir la dosis del día 1 y luego en los días 2, 3, 4, 11, 18, 25, 30 y 37.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 243 pacientes que cumplían los criterios de inclusión al inicio del estudio hubo un 25,2% (31/123) de pérdidas de pacientes en el grupo de TOL y un 25,8% (31/120) en el grupo PBO.</p> | <p>VARIABLES PRINCIPALES</p> <p>a) Δ en la media diaria del AUC de la concentración de Na⁺ sérico desde valor basal hasta el día 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>a.1:</u> Todos los pacientes. • <u>a.2:</u> Pacientes con hiponatremia leve. • <u>a.3:</u> Pacientes con hiponatremia severa. <p>b) Δ en la media diaria del AUC de la concentración de Na⁺ sérico desde valor basal hasta el día 30.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>b.1:</u> Todos los pacientes. • <u>b.2:</u> Pacientes con hiponatremia leve. • <u>b.3:</u> Pacientes con hiponatremia severa. <p>VARIABLES SECUNDARIAS</p> <p>c) Cambio en la categoría de la natremia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Día 4:</u> <ul style="list-style-type: none"> - % de pacientes con natremia normal (>135 mEq/l). - % de pacientes con hiponatremia severa (<130 mEq/l). • <u>Día 30:</u> <ul style="list-style-type: none"> - % de pacientes con natremia normal (>135 mEq/l). - % de pacientes con hiponatremia severa (<130 mEq/l). <p>d) Cambio absoluto en los niveles de Na⁺ sérico (mEq/l).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 4 (media). • Día 30 (media) <p>e) % de pacientes que requieren restricción de fluidos a lo largo del estudio.</p> | <p>(en negrita y cursiva aparecen aquellos resultados que muestran una diferencia estadísticamente significativa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4,33 ± 2,87 con TOL vs 0,42 ± 2,56 con PBO // p<0,001. • 3,59 ± 2,34 con TOL vs 0,18 ± 2,01 con PBO // p<0,001. • 5,06 ± 3,16 con TOL vs 0,7 ± 2,99 con PBO // p<0,001. • 6,2 ± 3,92 con TOL vs 1,84 ± 3,83 con PBO // p<0,001. • 4,68 ± 2,91 con TOL vs 0,94 ± 2,89 con PBO // p<0,001. • 7,6 ± 4,31 con TOL vs 2,72 ± 4,41 con PBO // p<0,001. - 55% con TOL vs 11% con PBO, RAR%(IC 95%): 44,6 (34-55). NNT (IC 95%): 2 (2-3) // p<0,001. - 10% con TOL vs 40% con PBO, RAR%(IC 95%): 30,2 (19-40). NNT (IC 95%): 3 (2-5) // p<0,001. - 58% con TOL vs 25% con PBO, RAR%(IC 95%): 33,9 (22-45). NNT (IC 95%): 3 (2-5) // p<0,001. - 15% con TOL vs 32% con PBO, RAR%(IC 95%): 17,2 (6-28). NNT (IC 95%): 6 (4-16) // p = 0,002. • 135,3 ± 3,6 con TOL vs 129,6 ± 5,2 con PBO // p<0,001. • 135,9 ± 5,9 con TOL vs 131,5 ± 5,7 con PBO // p<0,001. <p>9,2% con TOL vs 16,8% con PBO, RAR (IC 95%): 7,6 (-1,3 a 16) p = 0,08.</p> |
| | | | TOTAL: 4 puntos | | |

ANEXO 2.- ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS TABLAS DEL ANEXO 1 (*)

- TOL: tolvaptan.
- PBO: placebo.
- mEq: miliequivalentes.
- Na+: sodio.
- SIADH: síndrome de inadecuada secreción de hormona antidiurética.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- ACV: accidente cerebral vascular.
- PAS: presión arterial sistólica.
- Δ : variación.
- AUC: área bajo la curva.
- RAR: reducción absoluta de riesgo.
- IC 95: 95% del intervalo de confianza.
- NNT: número de pacientes que es necesario tratar para conseguir un efecto.
- (O): vía oral.

NOTA:

En los estudios SALT-1 y SALT-2 se estratificó a los pacientes según la etiología causante de la hiponatremia (SIADH, cirrosis o insuficiencia cardíaca) sin embargo los resultados del análisis de estos subgrupos no aparece en la publicación de esos ensayos. Se conocen estos a través del informe EPAR de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esos resultados muestran que las mayores diferencias entre tolvaptán y placebo se producían en el subgrupo de pacientes con SIADH.