

¿El tolvaptán, un antagonista de los receptores de la vasopresina V₂, ¿es un tratamiento eficaz para la hiponatremia euvolémica e hipervolémica?



R. W. Schrier, P. Gross, M. Gheorghiane, T. Berl, J. G. Verbalis, F. S. Czerwiec, C. Orlandi

Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112

Análisis crítico: F. Ortiz-Herbener¹ / F. García López²

¹Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona. ²Unidad de Epidemiología Clínica. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Dos ensayos en fase III, prospectivos, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo (Estudios SALT-1 y SALT-2: *Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia*). El seguimiento fue de 37 días en total.

Asignación: Aleatoria (reparto 1:1) en grupos paralelos.

Enmascaramiento: El estudio es enmascarado para médicos y pacientes, con aleatorización central y estratificación según el grado de hiponatremia (leve o grave) y de presencia de insuficiencia cardíaca.

Ámbito: SALT-1: 42 centros de Estados Unidos; SALT-2: 50 centros en América del Norte y Europa.

Pacientes: Los pacientes elegibles eran adultos con hiponatremia euvolémica o hipervolémica (se consideró valor normal de sodio > 135 mmol/L, hiponatremia leve de 130-135 mmol/L, y que al menos el 50% de los pacientes de cada grupo tuvieran criterios de hiponatremia severa < 130 mmol/L); SALT-1, n = 205 pacientes/SALT-2, n = 243 pacientes. Podían incluirse pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, cirrosis, o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) asociado a la hiponatremia; se excluyeron pacientes con hiponatremia hipovolémica, hiponatremia inducida por fármacos, potomanía, trauma craneal, enfermedad renal crónica importante (creatinina > 309 µmol/L -3,5 mg/dl), infarto de miocardio, cirugía cardíaca, accidente cerebrovascular, hipotensión (presión sistólica < 90 mmHg), escala Child-Pugh superior a 10, sodio sérico inferior a 120 mmol/L asociado a alteraciones neurológicas, hipertensión pulmonar e infección de vías urinarias.

Intervención: El grupo placebo tomaba 1 pastilla diaria. Los pacientes que recibían Tolvaptán tomaban 15 mg diarios; el día 4 la dosis podía incrementarse de 15 a 30 mg, o de 30 a 60 mg, de acuerdo al régimen propuesto para una progresiva corrección del sodio sérico. El tratamiento se administró durante 30 días. Los pacientes fueron evaluados en la visita basal, 8 horas después de la administración de la medicación del estudio, y luego los días 2, 3, 4, 11, 18, 25, 30 y 37.

Variables de resultado: *Principal:* Los cambios en el promedio diario del área bajo la curva (ABC) de la concentración de sodio sérico en pacientes con hiponatremia importante, desde la visita basal hasta el día 4, y desde la visita basal hasta el día 30. *Secundarias:* Cambios en el ABC de la concentración de sodio sérico en pacientes con marcada hiponatremia, la concentración absoluta de sodio sérico en cada visita, el tiempo hasta la normalización de la concentración del sodio sérico, los porcentajes de pacientes con concentraciones normales de sodio sérico en la visita del día 4 y del día 30, y la categoría de la concentración de sodio sérico (normal, hiponatremia leve, grave) en los días 4 y 30 para pacientes con hiponatremia leve o severa en la visita basal. Otras variables secundarias fueron la ingesta hídrica y la diuresis el día 1, cambio en el peso corporal de los pacientes con hiponatremia hipervolémica el día 1, uso de restricción de líquidos o suero fisiológico como terapias de rescate, y cambios en los componentes físico y mental del Cuestionario de Salud SF-12.

Tamaño muestral: Calcularon una muestra de 100 pacientes por grupo para obtener una potencia estadística superior al 90% con un nivel de significancia a ambos lados de 0,025, y se calculó la inclusión de 50 pacientes con hiponatremia severa, para obtener una potencia estadística del 90% con un nivel de significancia a ambos lados de 0,05.

Promoción: Patrocinado por la compañía fabricante del tolvaptán. Seis de los siete autores manifiestan haber sido consultores, recibido honorarios, o trabajar para la empresa fabricante del medicamento.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hubo diferencias importantes entre grupos en ambos estudios, excepto una diferencia significativa en la talla en el estudio SALT-1.

Variables de resultados	Grupo Tolvaptán (n = 102)	Grupo Placebo (n = 103)	Grupo Tolvaptán (n = 123)	Grupo Placebo (n = 120)
Variables Principales				
Cambios en el promedio de la ABC del sodio sérico (mmol/L)				
Todos los pacientes				
Día 4 *	3,62 (2,68)	0,25 (2,08)	4,33 (2,87)	0,42 (2,56)
Día 30 *	6,22 (4,1)	1,66 (3,59)	6,20 (3,92)	1,84 (3,83)
Hiponatremia Leve				
Día 4 *	2,52 (1,95)	-0,32 (2,27)	3,59 (2,34)	0,18 (2,01)
Día 30 *	3,87 (3,01)	0,68 (2,78)	4,68 (2,91)	0,94 (2,89)
Hiponatremia severa				
Día 4 *	4,56 (2,88)	0,76 (1,77)	5,06 (3,16)	0,7 (2,99)
Día 30 *	8,24 (3,84)	2,54 (4,01)	7,60 (4,31)	2,72 (4,41)
Variable Secundaria				
Cambios absolutos en sodio sérico (mmol/L)				
Niveles basales				
Día 4	128,5 (4,5)	128,7 (4,1)	129 (3,5)	128,9 (4,5)
Media *	133,9 (4,8)	129,7 (4,9)	135,3 (3,6)	129,6 (5,2)
Nº pacientes	95	88	115	112
Día 30	135,7 (5,0)	131,0(6,2)	135,9 (5,9)	131,5 (5,7)
Nº pacientes	95	89	114	98

- Media (desviación estándar).
* Valor de P < 0,001.

Efectos Secundarios

El perfil de efectos adversos en los dos grupos de estudio fue similar tanto intraestudio como interestudio. Sólo el 1,8% de todos los pacientes con Tolvaptán excedió la concentración potencialmente importante de sodio sérico por encima de 146 mmol/L durante las primeras 24 horas del estudio.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tolvaptán añadido al tratamiento estándar es superior al placebo en la elevación y mantenimiento de las concentraciones de sodio sérico en pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica de diversa etiología.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Trastornos electrolíticos. Hiponatremia. Tratamiento. Antagonista de los receptores de la vasopresina. V₂. Tolvaptán. Ensayo clínico aleatorizado. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Estamos frente a un trabajo de especial relevancia, que aporta una nueva herramienta para el tratamiento de un trastorno electrolítico tan frecuente como es la hiponatremia. La hiponatremia no hipovolémica puede constituir un verdadero reto a la hora de aplicar el tratamiento apropiado, dado que siempre debe tenerse en cuenta múltiples aspectos, como utilizar una adecuada tasa de corrección para disminuir al máximo el riesgo de desmielinización, realizar una estimación adecuada del déficit de sodio, usar los métodos más apropiados para incrementar la concentración de sodio plasmático, y saber manejar la situación en caso de una corrección rápida de la natremia.

Esta nueva generación de antagonistas de la vasopresina son selectivos para los receptores V₂, lo que les confiere la capacidad de producir una diuresis acuosa o «acuaresis», sin afectar la excreción de sodio y potasio, permitiendo su uso en situaciones de SIADH, insuficiencia cardíaca y cirrosis. Adicionalmente, el tolvaptán es motivo de ensayos clínicos sobre sus efectos en insuficiencia cardíaca congestiva, dilatación del ventrículo izquierdo, enfermedad poliquística renal, entre otras entidades clínicas.

Proporciona mucha fuerza a este trabajo el hecho de presentar dos estudios de diseño idéntico que sirven como medida comparativa entre ellos dado que muestran resultados similares, con significancia estadística de las variables primarias y la mayoría de las variables secundarias.

Podrían considerarse inconvenientes de este estudio:

- 1) El corto tiempo de tratamiento (30 días) y seguimiento posterior (7 días), lo cual no permite establecer los efectos a largo plazo ni el valor pronóstico del mismo para poder determinar los efectos de los antagonistas de la vasopresina en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con hiponatremia. Por ejemplo, el número de muertes fue similar en los grupos con tolvaptán (14) y en los grupos con

placebo (13), pero sería importante conocer si el control de la hiponatremia a largo plazo supone una mejora en la mortalidad.

- 2) La utilización de grupos heterogéneos de pacientes con diversas causas de hiponatremia (cirrosis, insuficiencia cardíaca, SIADH); no se presentan las respuestas según la patología subyacente lo que permitiría establecer en qué individuos podría estar más indicado y en cuáles no.
- 3) No se muestran los resultados en relación a la creatinina o aclaramiento de creatinina, lo que podría aportar datos sobre la aparición y severidad de efectos secundarios, y eventualmente, el grado de respuesta al tratamiento; tampoco analiza la eventual interferencia de fármacos que podrían afectar la volemia como los IECAS, ARAII o diuréticos.
- 4) Dado que muchos de las pacientes estaban en el estudio en régimen ambulatorio y no de hospitalización, habría que extremar el cuidado en la utilización de este medicamento, dado que comportaría aumentar de forma importante los análisis y las visitas a la consulta.

Sorprende que el artículo describa el resultado no de uno sino de dos ensayos clínicos idénticos, uno llevado a cabo en Estados Unidos y el otro en América del Norte y Europa. Los autores justifican el diseño de los dos estudios con el objetivo de estudiar la reproducibilidad del medicamento en ámbitos distintos. Habría sido interesante haber dispuesto de medidas globales de los dos ensayos, como las que se obtienen en los meta-análisis.

Llama la atención la cifra tan alta de sujetos que no completaron el ensayo hasta los 30 días, tanto en los grupos del tolvaptán (24%) como en los del placebo (31%). Más de un tercio de estas retiradas ocurrieron por razones distintas de la muerte o de acontecimientos adversos.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El presente estudio evidencia la eficacia y seguridad del tolvaptán en determinados casos de hiponatremia, y a corto plazo. Es un adecuado punto de partida para el diseño de nuevos estudios con antagonistas de los receptores de la vasopresina V₂ en diferentes contextos clínicos y a más largo plazo.

NOTAS CLÍNICAS

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA VASOPRESINA (F. Ortiz-Herbener)

Los antagonistas de los receptores de la vasopresina (lixivaptán, conivaptán, tolvaptán) son a día de hoy una fuente de múltiples estudios tanto en investigación clínica como básica, lo cual podría significar que a mediano plazo podríamos disponer de un mejor arsenal terapéutico para el tratamiento de trastornos electrolíticos frecuentes, insuficiencia cardíaca, poliquistosis renal, y otros trastornos derivados del metabolismo de los receptores de la vasopresina, lo cual representaría que estamos, probablemente, ante una familia de medicamentos multipropósito.

REFERENCIAS

1. Palm C, et al. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119(Supl. 1): S87-S92.
2. Quitnatt F, et al. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006; 26: 234-243.
3. Gheorghiadu M, et al. Rationale and Design of the Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVE-REST). *J Card Fail* 2005; 11: 260-269.