

PREGUNTA

¿Son los vaptanes fármacos eficaces y seguros en el tratamiento de la hiponatremia?

Búsqueda y análisis: Patricia de Sequera Ortiz, Marta Albalade Ramón, Roberto Alcázar Arroyo

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor. Madrid

Correspondencia: ralcazar@senefro.org



■ Escenario clínico

Paciente de 63 años diagnosticado de síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SIADH) de causa desconocida. Al realizar el diagnóstico, hace 2 meses, se inició tratamiento con restricción hídrica, cloruro sódico y aumento del aporte proteico. Acude a revisión refiriendo que le resulta muy difícil mantener la restricción hídrica. En los análisis: Na_p 129 mEq/l, Na_o 98 mEq/l. ¿Sería útil el tratamiento con tolvaptan en este paciente?

■ Estrategia y resultados de la búsqueda

1. Ensayos clínicos aleatorios (PubMed 1996 a junio/2009)

Se seleccionó la opción CLINICAL QUERIES del PubMed y a partir de aquí la sección SEARCH BY CLINICAL STUDY CATEGORY, seleccionando THERAPY y NARROW SPECIFIC SEARCH marcando cada uno de los antagonistas no peptídicos de la vasopresina separadamente AND hiponatremia. Se realizó también una búsqueda manual en los índices bibliográficos de los ensayos clínicos controlados (ECC) encontrados.

Resultados: La búsqueda proporcionó: 6 citas para el tolvaptan, 5 para el

lixivaptan, 5 para el conivaptan, 2 para el satavaptan y 0 con mozavaptan. Sólo 10 ensayos clínicos comparan directamente los resultados de la variación de la natremia plasmática en pacientes con hiponatremia¹⁻¹⁰.

2. Revisiones sistemáticas

Con la misma sintaxis en SYSTEMATIC REVIEWS en la opción CLINICAL QUERIES del PubMed aparecen 6 resúmenes, de los que sólo 2 pueden calificarse como revisiones sistemáticas, incluyendo ambas la revisión de estudios controlados y observacionales^{11,12}.

Artículo	Antagonista no peptídico V ₂ / Población	Intervención/ T° seguimiento/Variable (V.)	Resultados	Observaciones
- Schrier RW ¹ , 2006 - Prospectivo Controlado - Aleatorizado, multicéntrico doble ciego Dos ensayos fase III (SALT 1 y 2)	- Tolvaptán - Hiponatremia en IC, cirrosis, SIADH - n = 448 pacientes Placebo (n = 223) Tolvaptán (n = 225)	- Dosis crecientes de tolvaptán 15, 30 y 60 mg/día hasta corrección del sodio durante 30 días - 37 días - V. principal: promedio diario del ABC de la [Na _s] - Secundarias: Cambio absoluto del [Na _s], tiempo, cambio de peso, ingesta, SF-12 (valoración de estado de salud)	- Tolvaptán es superior a placebo en la elevación y mantenimiento del Na sérico (134-135 vs. 130 mEq/l en día 4, y 136 vs. 131 mEq/l en día 30) - Efectos secundarios: sed y boca seca, [Na _s] ≥ 146 mmol/l en las primeras 24 h (1,6% de los tratados)	- Número elevado de pacientes - Incluye 2 ensayos clínicos idénticos, llevados a cabo en EE.UU., y otro en América del Norte y Europa - Mejoría de la situación mental en el grupo tratado
- Josiassen RC ² , 2008 - Prospectivo Controlado Aleatorizado Unicéntrico	- Tolvaptán - Hiponatremia en esquizofrenia - n = 19 pacientes Placebo (n = 12) tolvaptán (n = 7)	- Dosis crecientes de tolvaptán 15, 30 y 60 mg/día hasta corrección del sodio durante 30 días - 30 días - V. principal: promedio diario del ABC de la [Na _s] - Secundarias: cambios en [Na _s], medidas de orina, necesidad de otro tratamiento	- Tolvaptán es superior a placebo en la elevación del Na sérico en el día 4 (p = 0,0055) y día 30 (p < 0,0001) - Efectos secundarios: deshidratación e hipotensión arterial (2 p)	- Ensayo clínico con un número pequeño de pacientes con esquizofrenia - No dan datos específicos de los cambios en la ingesta, ni el balance - El grupo tratado con tolvaptán recibía mayor dosis de antipsicóticos
- Gheorghiadu M ³ , 2006 - Prospectivo, controlado, aleatorizado - Multicéntrico	- tolvaptán - Hiponatremia en IC, cirrosis, SIADH - n = 28 pacientes - Placebo + restricción hídrica de 1,2 l (n = 11) vs. tolvaptán (n = 17)	- Dosis crecientes de tolvaptán 15, 30, 45 y 60 mg/día hasta corrección del sodio durante 14 días. Luego seguimiento ambulatorio - 65 días - V. principal: normalización del Nap o aumento >10% al final del seguimiento - Secundarias: cambios en Nap, CH ₂ O, osmolaridad, sed	- El grupo tratado con tolvaptán hasta el final del estudio (n = 10) vs. restricción (n = 3) aumenta el Nap 4,7 ± 3,1 vs. -0,3 ± 4 mmol/l (p < 0,039). - No encuentran aumento de la sed	- El tolvaptán es más eficaz corrigiendo la hiponatremia que la restricción hídrica - Debilidad: no llegan a alcanzar el número de casos necesario para completar el estudio
- Ginès P ⁴ , 2008 - Prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	- Satavaptán - Hiponatremia en cirróticos con ascitis. - n = 110 pacientes Placebo (n = 28) Satavaptán (n = 82; 28, 26 y 28 en 5, 12,5 y 25 mg/día, respectivamente)	- Dosis fijas de satavaptán 5, 12,5 y 25 mg/día Mantienen restricción de Na y 1,5 l/día. - 14 días - V. principal: cambio de peso, y de [Na _s] respecto al basal - Secundarias: evolución de la ascitis, respuesta de la hiponatremia en el 5.º día	- Se produjo una disminución significativa del peso (p = 0,05) y un incremento de la [Na _s] (p < 0,01) en todos los grupos respecto a placebo - Efectos secundarios: sed, [Na _s] ≥ 145 mmol/l (2 p)	- Muestran la eficacia en el manejo de la ascitis - Corrección del Na es dosis-dependiente - Sin significado estadístico mencionan mejor respuesta en los que tienen la renina más baja. Discuten las diferencias en la respuesta - Problema: estudio a corto plazo

continúa en la página siguiente >>

continuación

Artículo	Antagonista no peptídico V ₂ / Población	Intervención/ T° seguimiento/Variable (V.)	Resultados	Observaciones
- Soupart A ⁵ , 2006 - Prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (sólo 1.ª fase)	- Satavaptán - Hiponatremia en SIADH n = 34 p (1ª fase) Placebo (n = 9) Satavaptán (n = 26; 14 y 12 en 25 y 50 mg/día, respectivamente) n = 22 p (2.ª fase)	- Dosis fijas de satavaptán 25 y 50 mg/día durante 7-30 días (1.ª fase). - Dosis ajustadas de satavaptán 12,5, 25 y 50 mg/día durante 12 meses (2.ª fase) - Ingesta: 1,5 l/día - V.: Pacientes que normalizan la [Na _s] a partir de las 24 h, peso, PA, cambios hormonales	- Aumento significativo de [Na _s] respecto a placebo en 25 mg (p = 0,011) y 50 mg (p <0,0001) - En los 18 p que finalizaron la 2.ª fase, el [Na _s] permaneció normal (137 ± 4 mmol/l), la mayoría con 25 mg/día	- Único ECC que demuestra eficacia a largo plazo - Buena tolerancia en los 10 pacientes que completaron 12 meses - Sólo aumento ligero de la sed
- Wong F ⁶ , 2003. - Prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	- Lixivaptán - Hiponatremia en IC, cirrosis, SIADH - n = 44 Placebo (n = 11) Lixivaptán (n = 33; 12, 11 y 10 en 25, 125 y 250 mg/12 h, respectivamente)	- Dosis fijas de lixivaptán 25, 125 y 250 mg/12 h - Mantiene ingesta máxima 1,5 l y diuréticos - 7 días - V.: cambios en [Na _s], peso, PA, diuresis, cambios hormonales	- En el grupo tratado se produjo un aumento significativo dosis dependiente del aclaramiento de agua libre (p <0,05) y [Na _s] (p <0,05) - Efectos secundarios: sed, [Na _s] ≥ 142 mmol/l o ≠ >8 mmol/l (9 p)	- Estudio a corto plazo. - Sugieren un efecto potenciador cuando se usa asociado a diuréticos - Plateau en el efecto a los 5 días - Las dosis más altas fueron peor toleradas, y se asociaron a sed y aumento importante del Na, que con frecuencia obligó a la suspensión del tratamiento
- Gerbes AL ⁷ , 2003 - Prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	- Lixivaptán - Hiponatremia en cirróticos - n = 60 p Placebo (n = 20) Lixivaptán (n = 40; 22 y 28 p en 100 y 200 mg/día, respectivamente)	- Dosis fijas de lixivaptán 100, 200 mg/día o placebo más restricción hídrica (1 l/día) - 7 días - V.: Normalización del [Nap] en dos muestras consecutivas	- En el grupo tratado se normalizó la [Na _s] en un 27 y 50% de los p tratados con 100 y 200 mg/día, respectivamente) y en ningún p con placebo (p <0,05 y <0,001 respectivamente) - Efectos secundarios: sed	- Estudio a corto plazo - No diferencias en la hiponatremia espontánea o inducida por diuréticos - Concluye que la restricción hídrica aislada no mejora la hiponatremia, independientemente del tratamiento diurético
- Annane D ⁸ , 2009 - Prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	- Conivaptan - Hiponatremia en IC, cirrosis, SIADH - n = 83 p Placebo (n = 30), conivaptán (n = 43; 27 y 26 p. con 40 y 80 mg/día, vo., respectivamente)	- Administración en dosis fija. Ingesta de líquidos máxima: 2 l - 5 días - Variables: cambio de [Nap] medido por ABC-tiempo - Secundarias: cambios de [Nap], tiempo de cambio, CH ₂ O, osmolaridad, ADH, hormonas vasoactivas, sed - Análisis por intención de tratar	- El conivaptán produjo un mayor aumento del ABC de la [Na _s] de forma dosis dependiente (p <0,0001) - Consiguen [Nap] normal o un aumento > 6 mEq/l: 20, 66,7 y 88,5% con placebo, 40 y 80 mg, respectivamente - Sin efectos secundarios importantes, pero aumento de la sed en el grupo tratado	- Estudio a corto plazo - No se hace mención a los factores relacionados con la falta de respuesta. No se recogen los efectos del resto de fármacos permitidos - No se diferencia entre hipervolemia y euvolemia
- Ghali J ⁹ , 2006 - Prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	- Conivaptán - Hiponatremia en IC, cirrosis, SIADH - n = 74 p Placebo (n = 23), conivaptán (n = 51; 24 y 27 p. con 40 y 80 mg/día, vo., respectivamente)	- Administración en dosis fija. Ingesta de líquidos máxima: 2 l - 5 días - Variables: cambio de [Nap] medido por ABC-tiempo - Secundarias: cambios de [Nap], tiempo de cambio, CH ₂ O, osmolaridad, ADH, hormonas vasoactivas - Análisis por intención de tratar	- El conivaptán produjo un mayor aumento del ABC de forma dosis dependiente (p <0,0001) - Consiguen [Nap] normal o un aumento >6 mEq/l: 48,71, 82% con placebo, 40 y 80 mg, respectivamente - Efectos secundarios: cefalea, hipotensión, ortostatismo	- No recogen la sed como efecto secundario - No se recogen otros fármacos añadidos - No se hace mención a los factores relacionados con la falta de respuesta ni diferencia entre hipervolemia y euvolemia
- Zelster D ¹⁰ , 2007 - Prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego	- Conivaptan - Hiponatremia en IC, cirrosis, SIADH - n = 84 p Placebo (n = 29), Conivaptan (n = 55; 29 y 26 p. con 40 y 80 mg/día, iv. respectivamente)	- Dosis de inicio 20 mg en 30 min iv. Ingesta de líquidos máxima: 2 l - Perfusión continua de 96 h - Variables: cambio de [Nap] medido por área bajo la curva (ABC)-tiempo - Secundarias: cambios de [Nap], tiempo de cambio, osmolaridad, ADH, hormonas vasoactivas, sec. - Análisis por intención de tratar	- El conivaptán produjo un mayor aumento del ABC de forma dosis dependiente (p <0,0001) - Consiguen [Nap] normal o un aumento >6 mEq/l: 20,7, 69, 88,5% con placebo, 40 y 80 mg, respectivamente - Efectos secundarios: relacionados con la infusión, hipotensión, disfunción renal y aumento de la sed en el grupo tratado	- El estudio demuestra la eficacia del conivaptan a corto plazo en el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica y euvolémica a corto plazo - No se discute el aumento de la sed

IC: insuficiencia cardiaca; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; ABC: área bajo la curva; [Na_s]: concentración de sodio sérico; ECC: ensayo clínico controlado; vo.: vía oral; iv.: intravenoso; PA: presión arterial.

■ Comentarios

La arginina-vasopresina regula la osmolaridad mediante modificaciones en el volumen y la composición de la orina. De los tres tipos de receptores conocidos, V_{1A} , V_{1B} y V_2 , el receptor V_2 se expresa en las células del túbulo colector renal, y su activación produce un aumento de la reabsorción de agua libre. Diversas situaciones clínicas se asocian con niveles anormalmente elevados de vasopresina, entre ellas la insuficiencia cardíaca (IC), la cirrosis y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Los antagonistas de los receptores de arginina-vasopresina no peptídicos (vaptanes) han generado gran interés en el tratamiento de las patologías que cursan con hiponatremia y excesiva retención de agua corporal.

Hasta ahora se han descrito cinco vaptanes. Tres de ellos antagonizan el receptor V_2 de la arginina-vasopresina: tolvaptan (aprobado por la EMEA y por la FDA en mayo 2009, no comercializado todavía), lixivaptan y satavaptan. Los otros dos antagonizan los receptores V_1 y V_{1A} : conivaptan (el único de administración intravenosa, comercializado en EE.UU. en diciembre de 2005) y mozavaptan (comercializado en 2003 en Japón para el SIADH paraneoplásico).

A la vista de los trabajos analizados, parece claro que los vaptanes son agentes útiles en la corrección de la hiponatremia hipervolémica (estados edematosos) y eurolémica (SIADH) a corto plazo. Sin embargo, presentan una serie de limitaciones para generalizar su uso, que pasamos a exponer.

En primer lugar, las referidas al grado de corrección y eficacia, tanto por defecto como por exceso. Todos los estudios muestran que entre un 10-50% de los pacientes no responden al tratamiento. Las causas de esta falta de respuesta no se analizan en la mayoría de los estudios clínicos. Explicaciones obvias, como alteraciones en la farmacocinética o exceso en la ingesta hídrica, podrían ser la causa, aunque también se proponen otras, como mutaciones genéticas en la expresión del receptor de la arginina-vasopresina. Así, cabe concluir que la respuesta a estos fármacos no es universal, por factores limitados todavía no bien definidos.

En el otro extremo, la administración de un vaptán puede inducir una corrección muy rápida de la natremia, con el consiguiente riesgo de hipernatremia y, sobre todo, de mielinólisis pontina (aunque hasta la fecha no se ha descrito ningún caso en pacientes tratados con vaptanes). La corrección rápida parece ser dosis dependiente, aunque ninguno de estos trabajos estudia los factores que influyen en la tasa de corrección del sodio ni define qué pacientes son más susceptibles al tratamiento. Por último, se echa de menos una separación de las respuestas a los vaptanes en función de la patología subyacente, probablemente por el pequeño número de pacientes analizados en la mayoría de los ensayos. Aun así, algunos autores, basándose en modelos animales en los que la reabsorción proximal intensa disminuye el aporte tubular

distal y, por tanto, el sustrato para que actúe la ADH, sugieren que los vaptanes serían más eficaces en el SIADH que en situaciones de hipervolemia. Sin embargo, en los dos trabajos con satavaptan en cirróticos y en pacientes con SIADH³, las tasas de respuesta, a igualdad de dosis (25 mg), fueron muy similares, 83 y 87%, respectivamente. Por todo ello, consideramos que la administración de vaptanes en el tratamiento de la hiponatremia debe hacerse con cautela, teniendo en cuenta el contexto clínico de cada paciente y con un seguimiento estrecho. En el escenario clínico que se plantea pueden ser una alternativa terapéutica siempre que se haga un control analítico frecuente.

Un segundo aspecto a destacar es el momento de la indicación de los vaptanes y la duración del tratamiento. Los estudios han demostrado la eficacia de estos fármacos en hiponatremias moderadas y graves. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se ha analizado la utilidad en el tratamiento de la hiponatremia grave sintomática, que constituye una urgencia médica. De hecho, la diuresis tarda en iniciarse entre 1 y 2 horas por lo que, aunque su uso no esté contraindicado en la hiponatremia urgente, siempre debe acompañarse de otras medidas terapéuticas. En cuanto a la duración del tratamiento, sólo Soupart A et al.⁵ han analizado los efectos a 12 meses y en un número muy limitado de pacientes (n = 18), y los autores concluyen que es eficaz. El resto de trabajos sólo analizan la eficacia a corto plazo. La evidencia experimental sugiere que pueden desarrollar taquifilaxia.

En tercer lugar debe señalarse que no existen estudios que comparen la eficacia de los vaptanes con el conjunto de medidas terapéuticas convencionales de la hiponatremia. En la mayoría de los trabajos se mantiene la restricción hídrica, tanto en el grupo tratado como en el placebo, de lo que se concluye que el vaptán es más eficaz que la restricción hídrica sola, pero ningún estudio compara su eficacia con otras medidas (diuréticos, aporte de sal, urea, etc.).

Otro aspecto importante y sobre el que no existen datos en los ensayos clínicos es referente a algunos efectos secundarios. Además de la hipernatremia ya mencionada, el efecto secundario más frecuente es el aumento de la sed, que se atribuye al incremento de la osmolaridad. Sin embargo, no puede descartarse que la sed sea consecuencia directa de la acción del vaptán sobre las células hipotalámicas que controlan la sed. Éste es un aspecto fundamental, ya que el incumplimiento de la restricción hídrica es la principal limitación del tratamiento de la hiponatremia y el efecto del fármaco podría verse contrarrestado por el aumento en la ingesta de agua, lo que restaría eficacia en su uso a largo plazo.

Por último, no existen estudios comparativos sobre la eficacia de unos vaptanes frente a otros. El conivaptán y el mozavaptán con sus efectos presores dependientes del receptor V_{1A} podrían tener respuestas clínicas diferentes a las del resto de los vaptanes.

■ Conclusiones

Los antagonistas de los receptores de la vasopresina son eficaces en el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica (estados edematosos) y eurolémica (SIADH) a corto plazo, aunque en el momento actual existen muchos interrogantes que obligan a ser cuidadosos con su utilización, ya que no se sabe: 1) si son más

eficaces que las medidas convencionales; 2) si existen diferencias entre los diferentes fármacos; 3) si son eficaces en la hiponatremia urgente; 4) el grado de respuesta en las distintas situaciones clínicas; 5) si se pueden utilizar a largo plazo, y 6) qué medidas coadyuvantes son útiles.

Bibliografía: 1. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C for the SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112. 2. Jossiasen RC, Goldman M, Jenassi M, Shaughnessy RA, Albazzaz A, Lee J, et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of a vasopressin V2-receptor antagonist in patients with schizophrenia and hyponatremia. *Biol Psychiatry* 2008;64:1097-100. 3. Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, Orlandi C; Tolvaptan Investigators. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol* 2006;97:1064-7. 4. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Ruiz del árbol L, Olteanu, for the hypoCAT study investigators. *Hepatology* 2008;48(1):204-13. 5. Soupart A, Gross P, Legros J-J, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, Decaux G. Successful long-term treatment of hyponatremia in Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion with Satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide Vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1154-60. 6. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ for The North American VPA-985 Study Group. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-91. 7. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, Djian J and the VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-93. 8. Annane D, Decaux G, Smith N; Conivaptan Study Group. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euolemic or hypervolemic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2009;337:28-36. 9. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA, Smith N. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2145-52. 10. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N; Conivaptan Study Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007;27:447-57. 11. Patel GP, Balk RA. Recognition and treatment of hyponatremia in acutely ill hospitalized patients. *Clin Ther* 2007;29:211-29. 12. Cawley MJ. Hyponatremia: current treatment strategies and the role of vasopressin antagonists. *Ann Pharmacother* 2007;41:840-50.