

ORIGINALES

Efectividad y adecuación de la prescripción de tolvaptán en pacientes hospitalizados

M.^a D. Edo Solsona*, J. Ruiz Ramos, M. Montero Hernández, I. Font Noguera y J. L. Poveda Andrés

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Analizar la efectividad del uso de tolvaptán y la adecuación de su prescripción en un hospital de tercer nivel.

Método: Estudio observacional prospectivo de las prescripciones de tolvaptán desde octubre de 2010 hasta diciembre de 2011.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes (60,0% varones), 50,0% diagnosticados de insuficiencia cardíaca y 30,0% de SIADH. Tolvaptán permitió alcanzar niveles de sodio superiores a 135 mEq/L en el 53,3% de los pacientes que partían con una media de $125,3 \pm 7,3$ mEq/L. La mediana de días de tratamiento fue de 5,0 (rango intercuartílico = 3-45). Se observó un incremento significativo de los niveles de ácido úrico asociado al tratamiento con tolvaptán. La prescripción se adecuó a lo establecido en la GFT en el 63,3% de los casos.

Conclusiones: Tolvaptán incrementa un 7,5 mEq/L los niveles de sodio tanto en hiponatremia secundaria al SIADH como en insuficiencia cardíaca

Effectiveness and adequacy of tolvaptan prescription in hospitalized patients

Abstract

Purpose: To analyse the effectiveness of the use of Tolvaptan and the adequacy of Tolvaptan prescription at a tertiary level hospital.

Methods: Prospective observational study of Tolvaptan prescription from October of 2010 to December of 2011.

Results: 30 patients (60.0% males) were included, 50.0% of which were diagnosed with heart failure and 30.0% with SIADH. Tolvaptan allowed achieving sodium levels higher than 135 mEq/L in 53.3% of the patients with a mean baseline value of 125.3 ± 7.3 mEq/L. The median treatment duration was 5.0 days (interquartile range = 3-45). A significant increase of uric acid associated to Tolvaptan treatment was observed. The prescription was in agreement to what has been established in GFT in 63.3% of the cases.

Conclusions: Tolvaptan increases sodium levels by 7.5 mEq/L, both in SIADH-associated hyponatremia and in heart failure, with an appropriate safety profile.

PALABRAS CLAVE

Tolvaptán; Hiponatremia; Síndrome inadecuado de secreción de hormona antidiurética (SIADH); Insuficiencia cardíaca

KEYWORDS

Tolvaptan; Hyponatremia; Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH); Heart failure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edo_marsol@gva.es (María Dolores Edo Solsona)

Introducción

La hiponatremia, definida como niveles de sodio en suero inferiores a 135 mEq/L, es el trastorno electrolítico más común en pacientes hospitalizados¹. Se puede presentar como hiponatremia hipovolémica, euvolémica o hipervolémica. Según los niveles plasmáticos de sodio, se pueden diferenciar en hiponatremia severa (<130 mEq/L) o leve (130-135 mEq/L). Diversos estudios han asociado hiponatremia con un aumento de morbilidad y mortalidad². El tratamiento habitual depende de la aparición aguda o no aguda del cuadro e incluye restricción hídrica, administración de cloruro sódico hipertónico y la posible administración de furosemida. Otros fármacos utilizados han sido litio, demeclociclina o urea aunque ninguno tiene autorización para el tratamiento de hiponatremias por Síndrome Inadecuado de Secreción de Hormona Antidiurética (SIADH)³.

El SIADH clínicamente se manifiesta con una hiponatremia euvolémica hipoosmolar. Entre las causas más frecuentes en su aparición, se encuentran tumores productores de hormona antidiurética (ADH), secreción ectópica pulmonar, alteraciones del SNC, cirugía general o la ingesta de ciertos fármacos.

Tolvaptán es el primer fármaco autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (2009) para el tratamiento de hiponatremia secundaria a SIADH. Su efecto se basa en el bloqueo de la acción de la vasopresina a nivel de los receptores V2 en las porciones distales de la nefrona, provocando un incremento de acuarexis sin incrementar la excreción urinaria de sodio^{4,5}.

En nuestro hospital, tolvaptán se incluyó en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) en el año 2010 para el tratamiento de hiponatremia secundaria a SIADH e hiponatremias secundarias a insuficiencia cardíaca (IC) e insuficiencia renal (IR) sin criterios SIADH, estas dos últimas bajo la modalidad de tratamiento fuera de indicación.

El objetivo del presente estudio es analizar la efectividad de tolvaptán en pacientes hospitalizados y la adecuación de su prescripción a los criterios establecidos en la GFT del hospital.

Métodos

Estudio observacional prospectivo de pacientes hospitalizados que iniciaron tratamiento con tolvaptán durante su ingreso desde la inclusión del fármaco en octubre de 2010 hasta diciembre de 2011. Los datos demográficos, diagnósticos y clínicos se recogieron de las historias clínicas y del programa de prescripción electrónica del hospital.

Para valorar la adecuación de la prescripción a los criterios establecidos en la GFT del hospital, se analizó el diagnóstico por el cual se prescribió tolvaptán, así como las determinaciones analíticas solicitadas para confirmar el diagnóstico de SIADH.

Para evaluar la efectividad del uso de tolvaptán, se analizaron los niveles plasmáticos de sodio al inicio y tras finalizar el tratamiento. Se comparó la efectividad en función de la gravedad de la hiponatremia y entre los pacientes con SIADH e IC. También se analizó la influencia del uso concomitante de tolvaptán con furosemida o restricción hídrica en el incremento de los niveles de sodio plasmático.

La seguridad de tolvaptán se evaluó a través de alteraciones analíticas clasificadas como frecuentes en ficha técnica: hiperglucemia, hiperpotasemia, hipernatremia, hiperuricemia, hipercalcemia e incremento de los niveles plasmáticos de creatinina.

Se recogió el coste del tratamiento con tolvaptán en función del PVL, la dosis y el número de días de tratamiento.

Los resultados analíticos se analizaron con el programa SPSS v.15.0. Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentajes mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la media y su desviación estándar o la mediana y los percentiles 25-75. Para comparar la variación de los niveles de sodio asociado al uso de tolvaptán en función del diagnóstico y la gravedad, así como el resto de parámetros analíticos se utilizó la prueba no paramétrica T de Wilcoxon.

Resultados

Se incluyeron un total de treinta pacientes. La media de edad, sexo y diagnóstico principal de los pacientes así como los servicios prescriptores se reflejan en la tabla 1.

La dosis prescrita fue de 15 mg/día en el 80,0% de los pacientes y de 30 mg/día en el 20,0%. La mediana de días de tratamiento con tolvaptán fue de 5 (Rango Inter-cuartílico RI: 3-45). Dos pacientes continuaron el tratamiento con tolvaptán tras el alta hospitalaria.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes en estudio (n=30)

Edad media (años) (SD)	70,5 (10,7)
Sexo (%)	
– Varones	60,0
– Mujeres	40,0
Diagnóstico principal (%)	
– Insuficiencia Cardíaca	50,0
– SIADH*	30,0
– Cirrosis	13,3
– Otros	6,7
Servicio Prescriptor (%)	
– Cardiología	40,0
– Medicina Interna	20,0
– Hepatología	10,0
– Unidad Larga Estancia	10,0
– Otros	20,0

* SIADH: Síndrome inadecuado de secreción de hormona antidiurética.

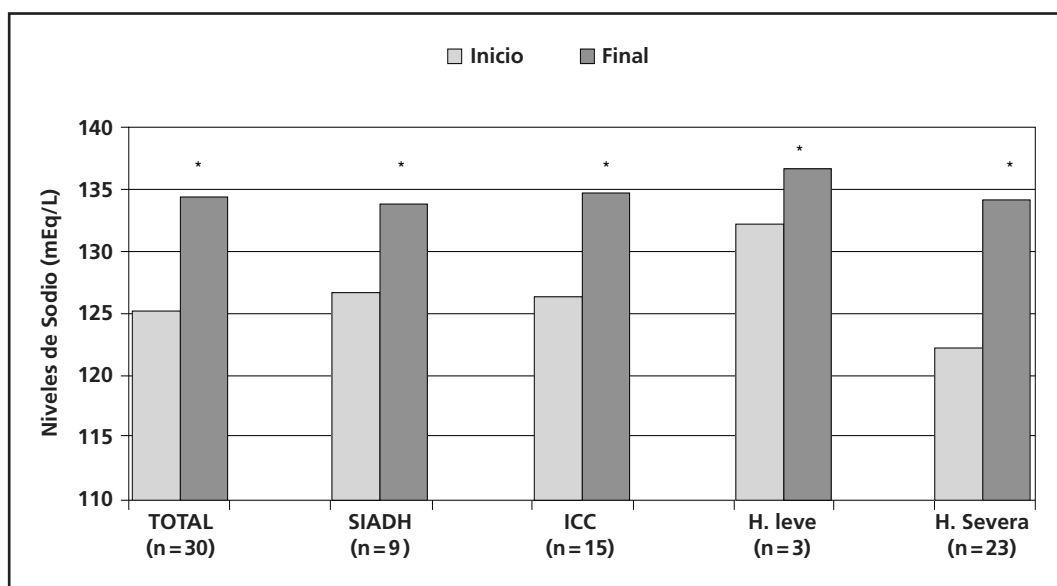


Figura 1. Incremento de los niveles plasmáticos de sodio tras el tratamiento con tolvaptán. ($p < 0,05$ en todas las comparaciones). IC=Insuficiencia Cardíaca; H=Hiponatremia.

La media de los niveles de sodio al inicio del tratamiento fue de $125,3 \pm 7,3$ mEq/L, presentando el 73,3% de los pacientes hiponatremia severa.

La prescripción de tolvaptán fue acorde con lo establecido en la GFT del hospital en el 63,3% de los casos, siendo en su mayoría utilizado en hiponatremia asociada a IC. En cuatro pacientes se prescribió tolvaptán con niveles de sodio ≥ 135 mEq/L y en dos pacientes se prescribió a pesar de tener una situación clínica en la que está contraindicada la administración del mismo (anuria).

En el 56,6% de los pacientes solo se realizaron determinaciones de sodio plasmático durante el tratamiento mientras que en el 43,4% restante se realizó alguna otra prueba complementaria: sodio en orina en tres pacientes (10,0%), osmolaridad plasmática en siete pacientes (30,4%), osmolaridad urinaria en cuatro pacientes (16,0%) y volumen de diuresis en siete pacientes (23,3%).

Tolvaptán se asoció a un incremento significativo en los niveles de sodio de $7,5 \pm 7,4$ mEq/L (figura 1), siendo capaz de alcanzar niveles plasmáticos entre 135 y 145 mEq/L en el 53,3% de los pacientes, y de mantener niveles por encima de 130 mEq/L en el 73,3% de los

casos. Tolvaptán consiguió incrementos significativos en todos los grupos estudiados (figura 1). Así, el incremento de los niveles de sodio fue de $12,1 \pm 7,5$ mEq/L en aquellos pacientes con hiponatremia severa y de $4,3 \pm 2,5$ mEq/L en pacientes con hiponatremia leve, aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,109$). Tampoco se encontraron diferencias significativas ($p = 0,599$) entre los incrementos de los niveles de sodio en pacientes con SIADH e IC. En el 73,3% de los pacientes se prescribió furosemina junto a tolvaptán, sin encontrarse diferencias significativas en el incremento de sodio plasmático con el grupo de pacientes que no recibió furosemina ($8,9 \pm 9,8$ mEq/L vs $9,1 \pm 5,7$ mEq/L; $p = 0,907$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes con restricción hídrica (20,0%) y sin ella (80,0%) ($10,2 \pm 8,2$ mEq/L vs $5,8 \pm 10,1$ mEq/L; $p = 0,475$). En todos los pacientes que partían con hiponatremia antes del tratamiento se observó un aumento del sodio plasmático mientras que en dos pacientes de los cuatro que iniciaron tratamiento con valores superiores a 135 mEq/L no se observó incremento en los mismos durante el tratamiento.

Tabla 2. Niveles analíticos de los parámetros estudiados antes y después del tratamiento con tolvaptán

	Media (SD) antes del tratamiento	Media (SD) después del tratamiento	p
K (mEq/L) (n=30)	4,4 (0,7)	4,4 (0,6)	0,939
Glucemia (mg/dL) (n=30)	105,7 (37,7)	98,3 (33,4)	0,212
Creatinina (mg/dL) (n=30)	1,3 (0,7)	1,4 (1,1)	0,837
Calcio (mg/dL) (n=10)	8,6 (0,7)	9,1 (0,6)	0,205
Úrico (mg/dL) (n=13)	6,9 (3,0)	7,6 (2,9)	0,039*

* $P < 0,05$ (estadística significativo).

No se observó variación significativa en los niveles plasmáticos de glucosa, potasio, calcio o creatinina antes y después del tratamiento con tolvaptán (tabla 2), ni tras ser analizado por patología (IC y SIADH). Se encontraron diferencias significativas en los niveles de ácido úrico entre los pacientes en los que fue posible su comparación antes y después del tratamiento.

El coste del tratamiento con tolvaptán tuvo una mediana de 375,2 (RI: 300,2-506,5) € por paciente.

Discusión

Hasta la introducción de los vaptanes, el tratamiento de las hiponatremias estaba limitado a restricción hídrica, administración de cloruro sódico hipertónico y el uso de fármacos sin un adecuado perfil de efectividad³. La introducción de los antagonistas de vasopresina supone una atractiva opción para el manejo de las hiponatremias. En los ensayos pivotaes SALT-1 y SALT-2⁶, se observó una recuperación efectiva del sodio plasmático en pacientes con hiponatremia asociada a SIADH, cirrosis o IC. Nuestro grupo de pacientes, con las mismas patologías de base que las descritas en los ensayos pivotaes, responden de forma similar al tratamiento con tolvaptán siendo éste capaz de restablecer los niveles de sodio de forma significativa. De igual modo no se observan diferencias en la efectividad del tratamiento tanto si se trata de revertir hiponatremias leves como severas.

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia en los ensayos son: aumento de sed, sequedad de boca e incremento de orina. Una de las limitaciones de nuestro estudio ha sido la imposibilidad de confirmar estos efectos adversos. Por otra parte, hemos encontrado un incremento significativo en los niveles de ácido úrico asociado al uso de tolvaptán. Sin embargo, únicamente se utilizaron datos de trece pacientes, por lo que es necesario ampliar la muestra para confirmar el resultado. Además, todos los pacientes en los que se observa hiperuricemia tenían prescrita al mismo tiempo furosemida, la cual está asociada a la aparición de hiperuricemias.

La hiponatremia asociada a IC o cirrosis, a pesar de ser un criterio de inclusión de los ensayos pivotaes para la autorización del fármaco⁷, no es una indicación autorizada para el uso de tolvaptán en Europa (sí en EE. UU.). A pesar de ello, la hiponatremia asociada a IC es causa frecuente de prescripción de tolvaptán en nuestro hospital. El incremento en los niveles de sodio en los pacientes de nuestro estudio con hiponatremia asociada a IC es notable, no encontrándose diferencias en la efectividad y seguridad del fármaco con respecto a pacientes con hiponatremia secundaria a SIADH. A pesar de ello, el beneficio clínico potencial de tolvaptán en estas situaciones aún no ha sido demostrado convenientemente⁸, por lo que deberá vigilarse su uso en este grupo de pacientes.

El coste del tratamiento con tolvaptán, en comparación con medidas utilizadas actualmente para el tratamiento de la hiponatremia, tales como restricción hídrica o solución salina hipertónica es elevado. En 2006 un estudio estimó que tratar la hiponatremia en EE. UU. suponía entre 1,6 y 3,6 millones de dólares anualmente⁹. El tratamiento con un antagonista oral de la vasopresina puede potencialmente disminuir los ingresos hospitalarios y la duración de las estancias con las consiguientes implicaciones económicas. En este sentido un estudio americano, basado en los ensayos SALT-1 y SALT-2, concluye que el uso del tolvaptán está asociado a una disminución de la estancia hospitalaria de los pacientes con SIADH tratados con tolvaptán frente al placebo (4,98 vs 6,19 días) y teniendo en cuenta el coste del fármaco durante 4 días (250 dólares/día), se estima que tolvaptán supone una reducción del coste hospitalario de 694 dólares por ingreso¹⁰.

En conclusión, tolvaptán es una alternativa efectiva tanto en pacientes con hiponatremia leve o severa con una seguridad y una tolerancia aceptable y con el beneficio potencial de disminuir la estancia hospitalaria y el ahorro económico que ello conlleva.

Bibliografía

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119 (7 Suppl 1):S30-5.
2. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:246-9.
3. Sterns RH. Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. [Monografía en Internet]. Emmett (MA): UpToDate; 2011 [acceso 30 de diciembre de 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Shoaf SE, Bramer SL, Bricmont P, Zimmer CA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist, and furosemide or hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:213-22.
5. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2 receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355:2099-112.
6. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355:2099-112. (Ensayos SALT-1 y SALT-2).
7. Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int.* 2011;80:594-600.
8. Zmily HD, Daifallah S, Ghali JK. Tolvaptan, hyponatremia, and heart failure. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:57-71.
9. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Effectiveness and Resource Allocation.* 2006;4:10-20.
10. Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Lin J. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated hospital length of stay reduction among US patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, based on SALT-1 and SALT-2 trials. *Hosp Pract (Minneapolis).* 2012;40:7-14.