

Isemid®

MONOGRAFÍA TÉCNICA

**Datos científicos relativos
a la insuficiencia cardíaca
congestiva**

**Presentación de los datos
farmacológicos y
clínicos de ISEMID®**





Isemid®

Torasemida

Tan fácil como eficaz

MONOGRAFÍA TÉCNICA

Autores



Jonathan Elliott

MA, VetMB, PhD, CertSAC,
DipECVPT, MRCVS

Royal Veterinary College, Londres,
Reino Unido (prefacio y revisión)



Emilie Guillot

DVM

Ceva Santé Animale



Mark Oyama

DVM, MSCE, DipACVIM
(Cardiología)

Universidad de Pensilvania,
Filadelfia, Pensilvania, EE. UU.
(prólogo y revisión)



Patricia Ovaert

DVM

Ceva Santé Animale



Catherine Garelli-Paar

PharmD, MS

Ceva Santé Animale

1ª Edición: 10 de abril de 2019

Crédito de las fotos

Ceva • Shutterstock • Beatriz Vera • Halfpoint • SikorskiFotografie • Konstantin Gushcha • Viktoriia Hnatiuk • Csanad Kiss • Dora Zett • Eric Isselee • otsphoto • Kang Sunghee • Svetography • Erik Lam • Zoriana Zaitseva



ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
PREFACIO.....	8
PRÓLOGO.....	10

DATOS CIENTÍFICOS

I. EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO (EPC)	13
A. Edema pulmonar	13
1. Fisiopatología.....	13
2. Signos físicos.....	14
3. Diagnóstico.....	15
4. Tratamiento.....	16
B. EPC E ICC EN EL PERRO	17
II. EFECTOS FARMACODINÁMICOS DE LA TORASEMIDA	19
A. Lugar de acción de los diuréticos en el riñón	19
B. Mecanismo de acción de la torasemida	20
C. Efecto diurético de la torasemida en el perro	21
1. Potencia y duración del efecto.....	21
2. Tolerancia a los diuréticos.....	22
D. Otros efectos farmacodinámicos de la torasemida	23
1. Activación del SRAA.....	23
2. Efectos beneficiosos, además del efecto diurético.....	23
III. BENEFICIOS CLÍNICOS	24
A. Datos clínicos en el ser humano	24
1. Estudios realizados en pacientes humanos con IC.....	24
2. Estudios en curso en pacientes humanos con IC.....	24
B. Datos clínicos en perros	25

ISEMID®

I. FARMACOCINÉTICA	29
A. Absorción	29
1. Biodisponibilidad e interacción con los alimentos.....	29
2. Dosis repetidas.....	29
B. Distribución	30
C. Metabolismo	30
D. Eliminación	30

II. ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIS	31
A. Estudios piloto	32
1. Relación dosis-efecto sobre la diuresis.....	32
2. Electrolitos.....	33
3. Niveles de aldosterona.....	34
B. Modelización FC/FD y estimación de la dosis	35
1. Diuresis.....	35
2. Natriuresis.....	39
3. Establecimiento de la dosis.....	41
III. DATOS CLÍNICOS EN PERROS - ESTUDIO CARPODIEM	43
A. Materiales y métodos	43
B. Resultados del ensayo clínico	47
IV. TOLERABILIDAD	57
A. Tolerabilidad general en el perro - seguridad en la especie de destino	57
1. Diseño del estudio.....	57
2. Resultados.....	58
B. Datos de seguridad de los estudios clínicos - datos publicados	59
C. Estudio CARPODIEM	60
1. Criterios de seguimiento.....	60
2. Resultados.....	60
D. Estudio SAFEDIEM	62
1. Materiales y métodos.....	62
2. Resultados.....	64
V. INTERACCIONES	68
VI. ADMINISTRACIÓN DE ISEMID®	69
VII. ISEMID®: FICHA TÉCNICA	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ANEXOS	76
NOTAS	82



LISTA DE ABREVIATURAS

ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
AI/Ao	Cociente entre el diámetro de la aurícula izquierda y la aorta
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
BUN	Nitrógeno ureico
BVHS	Índice vertebral cardíaco (índice de Buchanan)
CAC	Conjunto de análisis completo
Cl ⁻	Cloro
CV	Cardiovascular
DE	Desviación estándar
ECA	Enzima convertidora de la angiotensina
EDVM	Enfermedad degenerativa de la válvula mitral
EP	Edema pulmonar
EPC	Edema pulmonar cardiogénico
FE	Fracción de eyección
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FRR	Frecuencia respiratoria en reposo
FRS	Frecuencia respiratoria durante el sueño
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
ISACHC	<i>International Small Animal Cardiac Health Council</i>
K ⁺	Potasio
LVIDD	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
LVIDS	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
Na ⁺	Sodio
NO	Óxido nítrico
NT-proBNP	Fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PCP	Proteinasa carboxiterminal del procolágeno tipo I
PCPE	Potenciador de la proteinasa carboxiterminal del procolágeno tipo I
PICP	Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I
PPS	Población por protocolo
RM	Receptor mineralocorticoide
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG	Tasa de filtración glomerular
TGF	Factor de crecimiento transformante
TIMP	Inhibidor tisular de la metaloproteinasa
UPC	Ratio proteína/creatinina en orina

INTRODUCCIÓN

En los últimos 15 años, Ceva Salud Animal ha centrado sus esfuerzos en ofrecer fármacos, servicios y soluciones innovadoras en el campo de la cardiología veterinaria.

Por ello, es todo un orgullo para Ceva presentar ISEMID®, el primer diurético para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en la especie canina reconocido por la EMA como una de las "innovaciones de 2018 para el avance de la salud animal". Gracias a ISEMID®, Ceva busca ayudar a los veterinarios en su objetivo por mejorar la supervivencia de los perros con insuficiencia cardíaca, así como facilitar el cumplimiento terapéutico por parte de los propietarios.

ISEMID® es un potente diurético administrado una vez al día que, a través de un control preciso de la dosis, permite tratar eficazmente la insuficiencia cardíaca congestiva. ISEMID® se presenta en forma de prácticos comprimidos aromatizados, lo que facilita al propietario el tratamiento.

Si bien los diuréticos del asa llevan prescribiéndose desde hace décadas, existen pocos datos acerca de los beneficios que aportan más allá de la diuresis. Se están estudiando los efectos adicionales que ofrece esta clase terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Los nuevos datos recabados durante el desarrollo de ISEMID® han proporcionado una estrategia innovadora en el uso de la torasemida en perros con insuficiencia cardíaca congestiva. Es por ello que la presentación de ISEMID® brinda la oportunidad de reiterar el valor y la importancia que tiene tratar adecuadamente la insuficiencia cardíaca congestiva mediante un mejor uso de los diuréticos.

El interés de nuestra empresa por el concepto "Una sola salud" y las estrategias interdisciplinarias en salud animal y humana viene de lejos. La medicina comparativa permite profundizar en nuestra comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a las enfermedades, fomenta la innovación y amplía las perspectivas favoreciendo el desarrollo de nuevos fármacos cardíacos.

ISEMID® es un ejemplo claro de los logros que pueden alcanzarse fruto de la colaboración estrecha entre especialistas, investigadores y socios privados de la medicina veterinaria y humana.

Esta monografía técnica recoge un enorme conjunto de datos recabados durante el desarrollo de ISEMID® y aparecidos en numerosas publicaciones.

Esperamos que este material sea de utilidad para los veterinarios en su práctica diaria.

Emilie Guillot

DVM

Corporate Technical Manager

Patricia Ovaert

DVM

Evaluadora científica

Catherine Garelli-Paar

Pharm.D

Corporate Technical Manager

Agradecimientos: Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento al profesor Jonathan Elliott, Mark Oyama, Bertram Pitt y Faiez Zannad por su inestimable contribución al desarrollo de ISEMID® y por su apoyo y ayuda continuos. También deseamos agradecer de forma especial al Doctor Gérard Le Bobinnec por decidir un día acudir a Ceva con la idea de desarrollar la torasemida y por sus recomendaciones en el diseño del estudio CARPODIEM.



PREFACIO



Jonathan Elliott

MA, VetMB, PhD, CertSAC,
DipECVPT, MRCVS

Subdirector de Investigación
e innovación, Profesor
de Farmacología clínica
veterinaria

Royal Veterinary College,
Universidad de Londres,
Londres, Reino Unido

Jonathan Elliott se licenció en la Facultad de veterinaria de Cambridge en 1985.

Tras un año de estancia en la Universidad de Pensilvania, inició un doctorado en Farmacología vascular en Cambridge.

En 1990 obtuvo el puesto de profesor titular en Farmacología veterinaria en el Royal Veterinary College y centró sus principales intereses investigadores en torno a la enfermedad renal felina y la hipertensión, la valvulopatía mitral canina y la laminitis equina.

Ha recibido numerosos premios por su contribución a la medicina veterinaria de animales de compañía: Pfizer Academic Award (1998), BSAVA Amoroso Award (2001), Petplan Scientific Award (2005) y ESVNU Award (2007).

Fue miembro del panel de expertos que elaboró la guía consensuada del ACVIM para la proteinuria (2004) y la hipertensión (2007) y, de 2002 a 2004, fue presidente de la International Renal Interest Society.

Jonathan es diplomado del European College of Pharmacology and Toxicology, que actualmente preside, y formó parte del Comité de productos veterinarios del Reino Unido. Actualmente, es profesor de Farmacología clínica veterinaria y subdirector de Investigación e innovación del RVC.

El manejo de la insuficiencia cardíaca en la clínica veterinaria es uno de los aspectos más complicados del tratamiento veterinario al que los clínicos deben hacer frente. Deben sopesar numerosas características diferentes en cada caso, entender la fisiopatología del síndrome de insuficiencia cardíaca y el efecto que cada una de las opciones terapéuticas ejerce sobre los distintos sistemas corporales afectados por este síndrome clínico. En la gran mayoría de los casos, el tratamiento farmacológico no está dirigido al proceso patológico primario que, en el caso de la valvulopatía mitral, precisaría de una reparación quirúrgica o sustitución de la válvula. Los fármacos se emplean para restablecer el equilibrio de forma que los mecanismos fisiopatológicos estén lo suficientemente inhibidos para prevenir o reducir los signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva evitando al mismo tiempo una disminución excesiva de la precarga y la poscarga y, finalmente, disminuir los signos de gasto cardíaco reducido. Una vez que aparecen los signos de insuficiencia cardíaca, el principal objetivo es la mejora de la calidad de vida del paciente, además de intentar frenar la evolución del síndrome que tiende a empeorar con el tiempo.

Los diuréticos han constituido durante muchas décadas el pilar del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La mayoría de los diuréticos actuales llevan usándose en el contexto clínico desde hace muchos años y su introducción en medicina humana y veterinaria es anterior al descubrimiento de la base molecular de su mecanismo de acción. De hecho, las familias de los principales grupos de diuréticos están relacionadas estructuralmente y surgieron como resultado de las leves modificaciones estructurales introducidas para intentar aumentar su potencia como fármacos diuréticos.

Como muestra de la relación existente entre ellos, los diuréticos del asa, por ejemplo, conservan todavía una débil acción inhibitoria de la anhidrasa carbónica. La furosemida es el miembro de este grupo con el que los veterinarios clínicos están más familiarizados y su uso en veterinaria se remonta a la década de los 70 del siglo pasado. En consecuencia, no hay datos de ensayos clínicos bien controlados publicados en la bibliografía veterinaria y pocos datos disponibles en la especie canina que analicen, en profundidad, los efectos dependientes de la dosis de este fármaco de uso frecuente y muy eficaz.

El desarrollo de la torasemida para uso veterinario supone una adición significativa a las opciones terapéuticas de las que disponen los veterinarios en la clínica para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. La torasemida ofrece una alternativa con una acción más prolongada y potente que la furosemida, lo que puede aumentar las posibilidades de tratar individual y eficazmente la insuficiencia cardíaca congestiva. El trabajo emprendido por CEVA para respaldar el uso de la torasemida en la clínica veterinaria ha permitido generar un notable corpus de información nueva en torno al fármaco y a la relación entre la dosis administrada y su efecto en perros sanos, tanto tras el tratamiento de corta duración como crónico. Además, CEVA ha aplicado este conocimiento al uso del diurético en pacientes veterinarios y para establecer recomendaciones posológicas claras según la presentación clínica en el paciente canino. Estas recomendaciones se basan en modelizaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas rigurosas de los datos preclínicos y en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos; todo ello aparece claramente resumido en esta monografía técnica. Nuestro conocimiento sobre la farmacología clínica de los diuréticos del asa, en general, y de la torasemida, en particular, ha mejorado a raíz de estos estudios aunque, como en cualquier investigación, ha traído consigo más preguntas que precisarán de estudios posteriores para ser contestadas.

Jonathan Elliott

MA, VetMB, PhD, CertSAC, DipECVPT, MRCVS
Royal Veterinary College



PRÓLOGO



Mark A. Oyama

DVM, MSCE, DipACVIM
(Cardiología)

Profesor de Cardiología,
Departamento de ciencias
clínicas y medicina avanzada,
Facultad de medicina
veterinaria, Universidad
de Pensilvania, Filadelfia,
EE. UU.

Mark Oyama es profesor y responsable de Cardiología en el Departamento de ciencias clínicas y medicina avanzada de la Facultad de medicina veterinaria de la Universidad de Pensilvania.

Sus principales intereses investigadores y clínicos se centran en la valvulopatía mitral, los tratamientos innovadores para la insuficiencia cardíaca, la epidemiología clínica y los biomarcadores cardíacos. El Dr. Oyama ha publicado más de 100 artículos científicos y resúmenes, y ha impartido más de 150 conferencias a nivel nacional e internacional.

Ha presidido el "American College of Veterinary Internal Medicine" (especialidad cardiología) y ha colaborado como editor asociado con la revista "Journal of Veterinary Cardiology". Recibió en 2009 el premio "Asa Mays, DVM, Excellence in Canine Health Research Award" concedido por la "American Kennel Club-Canine Health Foundation".

Fue miembro del panel de expertos que elaboró en 2019 la guía consensuada del ACVIM para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad mixomatosa de la válvula mitral en perros. Además de su puesto principal en la Facultad de medicina veterinaria, el Dr. Oyama es miembro del ITMAT (Institute for Translational Medicine and Therapeutics) e investigador asociado en el CCEB (Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics), instituciones ambas integradas en la Universidad de Pensilvania.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) representa una importante causa de morbilidad y mortalidad en el perro. Las cardiopatías, como la enfermedad degenerativa de la válvula mitral o la cardiomiopatía, afectan a una proporción considerable de perros a medida que envejecen. La congestión, cuando aparece, se manifiesta como edema pulmonar, ascitis o derrame pleural, y se produce por la inadecuada perfusión de los tejidos y la posterior activación de los sistemas neurohormonales que favorecen la retención de sodio y agua. Los perros con una ICC grave suelen presentar taquipnea, un mayor esfuerzo respiratorio, intolerancia al ejercicio y otros signos clínicos que interfieren en su calidad de vida. Por lo tanto, el uso de diuréticos destinados a disminuir la congestión representa una piedra angular del tratamiento de la ICC. Durante los últimos 50 años, la furosemida ha sido el principal diurético utilizado en la especie canina para tratar la ICC. Este principio activo, un diurético del asa, es un fármaco potente de acción rápida cuya dosis puede ajustarse según sea necesario en un intervalo amplio de dosificación. A lo largo de estos años, el uso de la furosemida se ha mantenido más o menos invariable aun con la aparición de nuevos descubrimientos relacionados con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de la aldosterona, los inotropos positivos y los vasodilatadores que han mejorado el tratamiento de la ICC junto con el uso de la furosemida. Teniendo en cuenta este pasado, ha llegado la hora de "modernizar" el tratamiento diurético de los perros con ICC.

La torasemida es un potente diurético del asa con propiedades farmacocinéticas distintas de las de la furosemida, lo que proporciona otra manera de tratar la ICC. En concreto, la torasemida presenta una semivida más larga tras la administración oral y una mayor potencia que la furosemida, lo que permite una toma oral una vez al día en el perro. En la especie humana y en otras especies, la torasemida se caracteriza también por la inhibición de la fibrosis cardíaca, así como por una interacción beneficiosa, que todavía no se comprende del todo, con la aldosterona.

La torasemida ha sido objeto de investigación en ensayos clínicos realizados en pacientes humanos con ICC. Un ejemplo es el ensayo TORIC (por sus siglas en inglés, *Torseamide in Congestive Heart Failure Trial*), un estudio abierto no aleatorizado en seres humanos que demostró un riesgo unas dos veces menor de muerte por causas cardíacas en pacientes que recibieron torasemida respecto a los que recibieron furosemida (Cosin *et al.* 2002). La torasemida sigue investigándose en la actualidad. En el momento en que redacto estas líneas, el efecto de la torasemida para reducir la mortalidad por todas las causas está siendo analizado en un ensayo pragmático de gran tamaño con más de 6000 pacientes humanos con ICC subvencionado por los Institutos Nacionales de la Salud de los EE. UU.*. Estos estudios han revelado el posible efecto de la torasemida en seres humanos y, por extensión, han despertado un gran interés sobre el papel potencial de la torasemida en pacientes veterinarios.

ISEMID® es una formulación de la torasemida de uso veterinario para el tratamiento diurético de la ICC en el perro que supone un paso adelante y abre un nuevo camino. Los datos presentados en esta monografía detallan la capacidad de ISEMID® para reducir la congestión y mejorar los signos clínicos en los perros con ICC. El diseño del estudio fundamental CARPODIEM demostró la "no inferioridad" del tratamiento de la ICC con ISEMID®, es decir, que es como mínimo equivalente al tratamiento con dosis comparables de furosemida. Como señalado anteriormente, la semivida de la torasemida es más larga que la de la furosemida, lo que permitió una única toma diaria en los perros tratados con torasemida por vía oral, a diferencia de las dos tomas diarias de la furosemida. El estudio también aportó pruebas de la seguridad y la tolerabilidad de la torasemida. Un aspecto único del estudio CARPODIEM fue el requisito específico de que el cuadro de ICC en los perros incluidos debía ser el primero que manifestasen. Por lo tanto, los datos de este ensayo avalan el uso de la torasemida como diurético de primera elección para el tratamiento de la ICC, lo que significa que los veterinarios pueden optar por la torasemida con total confianza al primer indicio de congestión. Por último, si bien no formaba parte del objetivo principal del estudio CARPODIEM, el análisis de la supervivencia indicó que en los perros tratados con torasemida el riesgo de muerte o eutanasia debido a causas cardíacas o al empeoramiento de la ICC fue unas dos veces menor que el de los perros tratados con furosemida a lo largo de los 84 días de duración del estudio. Estos resultados se suman al creciente conjunto de pruebas en la especie canina que avala el uso de la torasemida.

Además de analizar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la torasemida y su eficacia clínica, esta monografía aborda el importante concepto de eficacia diurética o grado de respuesta. Está bien establecido que la administración crónica de diuréticos en la especie humana y en modelos animales induce respuestas neurohormonales y renales que pueden disminuir la eficacia a largo plazo de la respuesta diurética. Este fenómeno, denominado "resistencia diurética", no está bien descrito en los pacientes veterinarios, pero se produce casi con total certeza y provoca la reaparición de los signos de la ICC a pesar del uso de dosis elevadas de diuréticos. Los estudios realizados en perros sanos indican que la resistencia es menor con la torasemida que con la furosemida (Hori *et al.* 2007). De ser así, la respuesta diurética duradera de la torasemida ofrecería claras ventajas clínicas respecto a la proporcionada por la furosemida. En teoría, el control de la ICC se mantendría durante un mayor periodo de tiempo. Disponer de una formulación veterinaria de la torasemida específicamente adaptada a la dosificación en la especie canina facilita el estudio posterior de estos y otros aspectos únicos de la torasemida.

La llegada de la torasemida anuncia una nueva era en cardiología veterinaria. Los veterinarios pueden ahora escoger diuréticos del asa específicamente adaptados al tratamiento de la ICC en el perro. La llegada de la torasemida no supone un punto final, sino un punto de partida a partir del cual iremos adquiriendo un mayor conocimiento sobre la resistencia diurética, el efecto sobre la aldosterona y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y los efectos a largo plazo. Gracias a la colaboración continua entre los veterinarios, los investigadores, la industria farmacéutica y los propietarios de perros, la mejora en los tratamientos veterinarios de la ICC está avanzando más rápido y más lejos que nunca.

Mark A. Oyama
DVM, MSCE, DACVIM
Universidad de Pensilvania

Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:507-513.

Hori Y, Takusagawa F, Ikada H, et al. Effect of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs. *Am J Vet Res*. 2007;68:1058-63.

*www.transformhfstudy.org

DATOS CIENTÍFICOS



I. EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO (EPC)

› Edema pulmonar (EP) es un término descriptivo amplio que suele definirse como una acumulación excesiva de líquido en los compartimentos extravasculares de los pulmones.

EDEMA PULMONAR

1. FISIOPATOLOGÍA

Dos mecanismos principales básicos provocan la aparición de un edema:

› **Edema pulmonar cardiogénico (EPC) o de presión elevada causado por un aumento en la presión hidrostática de los capilares pulmonares que suele sobrevenir por una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) izquierda.**

Los mecanismos compensatorios inducidos por la insuficiencia cardíaca, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), provocan una retención de agua y sodio, un aumento del volumen circulatorio y una mayor presión venosa que acaba causando una trasudación de líquidos hacia el intersticio (edema) o las cavidades corporales (derrame, p. ej., ascitis).

Estos signos aparecen normalmente en los lechos capilares drenados por el ventrículo afectado. Así, el aumento de la presión hidrostática venosa y capilar acaba originando un edema pulmonar (Figura 1).

Entre las causas frecuentes de insuficiencia cardíaca congestiva izquierda cabe citar, en la especie canina, la enfermedad degenerativa de la válvula mitral (EDVM) y la miocardiopatía dilatada y, en la especie felina, la miocardiopatía hipertrófica.

› **Edema pulmonar no cardiogénico o de presión baja, que se produce por un aumento de la permeabilidad vascular** secundaria a una amplia variedad de trastornos sistémicos y pulmonares, tales como vasculitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock eléctrico, edema neurogénico y neumonitis urémica.

Esta clasificación ayuda a entender las diferencias básicas en la fisiopatología de los dos tipos de edema pulmonar, aunque presenta sus limitaciones. Una presión capilar elevada provoca una distorsión ultraestructural y daños en el endotelio capilar, el epitelio alveolar o todas las capas de la membrana respiratoria, un fenómeno denominado "fallo por tensión a nivel capilar pulmonar".

El fallo por tensión a nivel capilar pulmonar es un proceso que dificulta la distinción entre los dos tipos de edema pulmonar, ya que la alteración de la membrana alveolocapilar provocada por el aumento de la presión hidrostática puede volverla más permeable a los líquidos y a las proteínas. La acumulación resultante de líquido presenta una concentración mucho mayor de proteínas de lo esperado en un edema pulmonar clásico de origen cardíaco (Autran de Morais 2011).

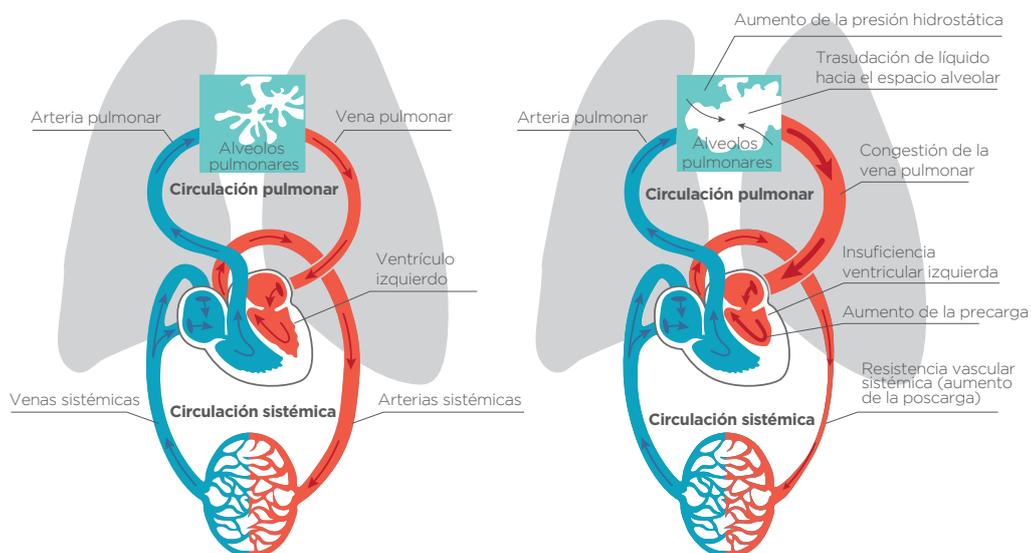


Figura 1: Edema pulmonar e insuficiencia cardíaca izquierda provocada por una regurgitación mitral (imagen de la izquierda: normal; imagen de la derecha: regurgitación mitral y edema pulmonar cardiogénico)



2. SIGNOS FÍSICOS

Gran parte de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) presentan signos clínicos derivados de la acumulación de líquidos asociada al edema pulmonar o el derrame pleural (p. ej., disnea, intolerancia al ejercicio, tos y ascitis), un síndrome denominado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Los signos físicos del EPC incluyen:

 <p>Taquipnea caracterizada por un aumento de la frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria (de disnea a estrés respiratorio) y tos</p>	 <p>Anomalías cardíacas, tales como soplos, arritmias o ritmos de galope</p>
 <p>Taquicardia, pulso débil</p>	 <p>Crepitantes pulmonares en el tórax</p>

› Acerca de la tos:

Suele aceptarse que la tos es indicativa de EPC en la especie canina. Sin embargo, en un estudio de Ferasin y cols. (2013), los perros con tos aislada rara vez fueron diagnosticados de ICC. Por el contrario, la mayoría de perros con tos aislada presentaban una enfermedad concomitante de las vías respiratorias (p. ej., colapso traqueal, broncomalacia o bronquitis crónica). La cardiomegalia, en especial el aumento de tamaño de la aurícula izquierda (AI), puede contribuir a la aparición de tos en estos pacientes debido a la compresión mecánica a nivel dorsal de la tráquea y de los bronquios principales. Los perros con EPC suelen manifestar disnea o taquipnea con o sin tos, lo que respalda el hecho de que la tos aislada que no va acompañada de disnea o taquipnea no es un signo fiable de EPC.

› Acerca de la frecuencia respiratoria:

La taquipnea, es decir, una respiración anormalmente acelerada caracterizada por un aumento de la frecuencia respiratoria, es un signo clínico frecuente de EPC e ICC en la especie canina. Los signos clínicos de ICC pueden ser sutiles y difíciles de detectar al inicio de la evolución del cuadro. La frecuencia respiratoria durante el sueño (FRS) o en reposo (FRR) medida en casa por el propietario es un parámetro a menudo utilizado para monitorizar a los perros con una cardiopatía izquierda e identificar a los animales con una ICC.

Los estudios en perros sanos y afectados por una cardiopatía han demostrado lo siguiente:

Estudios	Hallazgos
Schober, 2010	La FRR es la medida individual con valor diagnóstico más sensible y específica para identificar una ICC izquierda como causa de los signos clínicos respiratorios asociados con una cardiopatía. La mayoría de los perros con EPC presentan una FRR >40 respiraciones/min.
Rishniw, 2012	Los perros adultos sanos suelen presentar una FRS de entre 10 y 20 respiraciones/min que, rara vez, excede las 30 respiraciones/min.
Ohad, 2013	Los perros con una cardiopatía izquierda asintomática suelen mostrar una FRS <25 respiraciones/min.
Porcellio, 2016	La mayoría de los perros y gatos con una ICC estable con control farmacológico muestran en casa una FRS y una FRR <30 respiraciones/min.



Para mejorar el seguimiento y el tratamiento de los pacientes **cardíacos**, Ceva ha desarrollado una aplicación para teléfonos móviles (sistema iOS y Android) a fin de ayudar a los propietarios a:

- medir periódicamente la frecuencia respiratoria;
- cumplir el tratamiento prescrito gracias a las notificaciones diarias;
- compartir los datos recabados con el veterinario.

Los veterinarios clínicos pueden usar los valores de frecuencia respiratoria como ayuda para:



› Detectar la aparición de ICC en pacientes hasta ese momento asintomáticos



› Determinar la respuesta al tratamiento actual de la ICC y ajustar el diurético a la dosis eficaz más baja

3. DIAGNÓSTICO



Las radiografías torácicas son la herramienta diagnóstica más práctica para la detección de un edema pulmonar.

La confirmación del diagnóstico de ICC a menudo se basa en la obtención de radiografías torácicas con signos de cardiomegalia izquierda y opacidad en los intersticios o alveolos pulmonares con una distribución perihiliar y caudodorsal. La evaluación de una ICC leve puede suponer todo un desafío. El **tamaño del corazón**, las **localizaciones características de los infiltrados pulmonares** y el **diámetro de los vasos pulmonares** ayudan a establecer un diagnóstico radiológico de edema pulmonar y contribuyen a la distinción entre el edema cardiogénico y no cardiogénico:

- › En **perros con un edema pulmonar cardiogénico**, las radiografías torácicas revelan de forma típica la presencia de cardiomegalia, dilatación de las venas pulmonares e infiltrados intersticiales o alveolares. Los infiltrados suelen iniciarse en la zona perihiliar y extenderse a la zona caudodorsal, aunque en los casos graves pueden abarcar áreas mayores del parénquima pulmonar (Figura 2). A medida que progresa la congestión pulmonar, el diámetro y la opacidad de las venas pulmonares supera los de las arterias satélites.
- › En los **animales con un edema no cardiogénico**, las radiografías torácicas revelan la presencia de infiltrados pulmonares sin cardiomegalia. El edema pulmonar no cardiogénico secundario a una obstrucción de las vías respiratorias altas, una lesión medular por traumatismo eléctrico o convulsiones muestra típicamente una distribución dorsocaudal en los campos pulmonares. Los edemas pulmonares no cardiogénicos derivados de otras causas se distribuyen a lo largo de los campos pulmonares.

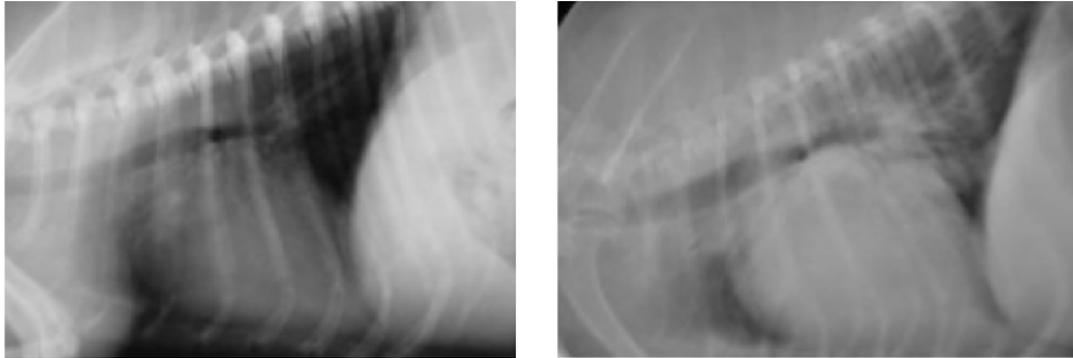


Figura 2: Radiografías laterales de un perro con una cardiopatía antes de la aparición de ICC (izquierda) y perro afectado por una cardiopatía con ICC (derecha) (Imágenes reproducidas por gentileza de Adrian Boswood, Royal Veterinary College, Londres)

4. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del EPC son:

- › 1. Eliminación del edema intersticial y alveolar
- › 2. Mejora hemodinámica
- › 3. Corrección de la causa subyacente, de ser posible



Los pilares fundamentales del tratamiento incluyen:

- › **Diuresis**
- › **Administración de oxígeno**
- › **Vasodilatación arterial para reducir el trabajo cardíaco y la poscarga**
- › **Vasodilatación venosa para redistribuir la sangre al sistema venoso**
- › **Inotropos positivos para aumentar el gasto cardíaco**
- › **Evitación del estrés**



B. EPC E ICC EN EL PERRO

La EDVM es la cardiopatía más frecuente en la especie canina y representa la causa más habitual de ICC en los perros de raza pequeña, una afección que en sus últimos estadios acaba provocando un edema pulmonar cardiogénico.

La ICC es un síndrome clínico caracterizado por una retención excesiva de sodio y agua que acaba produciendo un edema.

En los pacientes con ICC, el edema se debe a la activación de una serie de mecanismos humorales y neurohumorales que favorecen la reabsorción renal de sodio y agua y la expansión del líquido extracelular.

En los últimos 25 años se han usado distintos sistemas de clasificación para categorizar y describir a los perros afectados por una EDVM, cada uno de ellos con distintas ventajas e inconvenientes. Históricamente, los más conocidos por los veterinarios son la clasificación modificada de la NYHA (*New York Heart Association*) y la clasificación del ISACHC (*International Small Animal Cardiac Health Council*). Ambas son clasificaciones funcionales (Tabla 1) que dividen a los pacientes conforme a la presencia, ausencia y gravedad de los signos clínicos.

Tabla 1: Clasificación del ISACHC de la insuficiencia cardíaca (Fox 1999)

Clasificación del ISACHC	Signos clínicos
Clase IA Asintomáticos	Presencia de un soplo cardíaco Sin signos clínicos de IC, sin aumento del tamaño de las cámaras cardíacas
Clase IB Asintomáticos	Presencia de un soplo cardíaco Sin signos clínicos, signos radiográficos y ecocardiográficos de aumento del tamaño de las cámaras cardíacas
Clase II IC de leve a moderada	Signos clínicos de IC en reposo o con un ejercicio de poca intensidad, la calidad de vida está afectada: intolerancia al ejercicio, tos, taquipnea, dificultad respiratoria leve (disnea) y ascitis de leve a moderada No suele haber hipoperfusión en reposo
Clase IIIA IC avanzada	Signos clínicos manifiestos de ICC avanzada: disnea severa, ascitis marcada, gran intolerancia al ejercicio o hipoperfusión en reposo Edema pulmonar alveolar compatible con tratamiento domiciliario
Clase IIIB IC avanzada	Requiere la hospitalización (shock cardiogénico, edema potencialmente mortal o presencia de un extenso derrame pleural)

Los miembros del panel de expertos del ACVIM crearon entonces un nuevo sistema, más objetivo, para categorizar a los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad cardíaca. El objetivo era vincular la gravedad de los signos con los tratamientos adecuados en cada estadio de la enfermedad (Atkins 2009).



Tabla 2: Clasificación definida en la guía de consenso elaborada por el ACVIM (Atkins 2009)

Clasificación del ACVIM	Definición
Estadio A	Perros con un mayor riesgo de desarrollar una cardiopatía pero que, en el momento de la exploración, no muestran anomalías estructurales manifiestas del corazón
Estadio B	Perros con una anomalía estructural (p. ej., la presencia del soplo cardíaco característico de la regurgitación mitral), pero que nunca han manifestado sintomatología clínica de insuficiencia cardíaca › Estadio B1: Perros asintomáticos que no presentan signos radiográficos o ecocardiográficos de remodelado cardíaco asociado con la EDVM › Estadio B2: Perros asintomáticos que muestran una regurgitación valvular con alteraciones hemodinámicas significativas como demuestran los hallazgos radiográficos o ecocardiográficos de aumento del tamaño auricular y ventricular izquierdos
Estadio C	Perros que presentan o han presentado signos clínicos de insuficiencia cardíaca debida a una cardiopatía estructural
Estadio D	Perros con una cardiopatía en fase terminal con signos clínicos de insuficiencia cardíaca por EDVM que no responden al tratamiento estándar

El edema pulmonar, con signos clínicos como disnea e intolerancia al ejercicio, figura o se menciona en los estadios II y III del ISACHC y en los estadios C y D del ACVIM. El tratamiento diurético es, en estos estadios, la piedra angular del tratamiento para disminuir la hipervolemia y tratar el edema pulmonar.

 **Edema pulmonar e ICC – mensajes principales**

- › En la especie canina, el edema pulmonar cardiogénico suele estar causado por una cardiopatía izquierda, como la enfermedad degenerativa de la válvula mitral (EDVM) o la miocardiopatía dilatada.
- › La EDVM es la causa más frecuente de ICC en los perros de raza pequeña, una afección que en sus últimos estadios acaba provocando un edema pulmonar cardiogénico.
- › Los signos clínicos frecuentes de ICC incluyen disnea con aumento de la frecuencia respiratoria e intolerancia al ejercicio.
- › La radiografía torácica es la herramienta más práctica para diagnosticar una ICC.
- › La ICC figura en la clasificación del ACVIM como estadio C y D. En estos estadios, el tratamiento diurético es la piedra angular del tratamiento del edema pulmonar.

II. EFECTOS FARMACODINÁMICOS DE LA TORASEMIDA

A. LUGAR DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS EN EL RIÑÓN

El tratamiento diurético es un elemento esencial en el tratamiento de la ICC, ya que los diuréticos reducen la hipervolemia disminuyendo la retención de sodio y agua.

La nefrona, la unidad funcional del riñón, se divide a nivel estructural y funcional en **varios segmentos** (Figura 3). En la **porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle**, aproximadamente el **25 % del sodio filtrado (Na^+)** es reabsorbido. Los segmentos más distales de la nefrona poseen una capacidad de reabsorción menor: tan solo el **5 % del sodio filtrado** se reabsorbe en el **túbulo contorneado distal** y otro **5 % en los túbulos colectores** (Kochevar 2013).

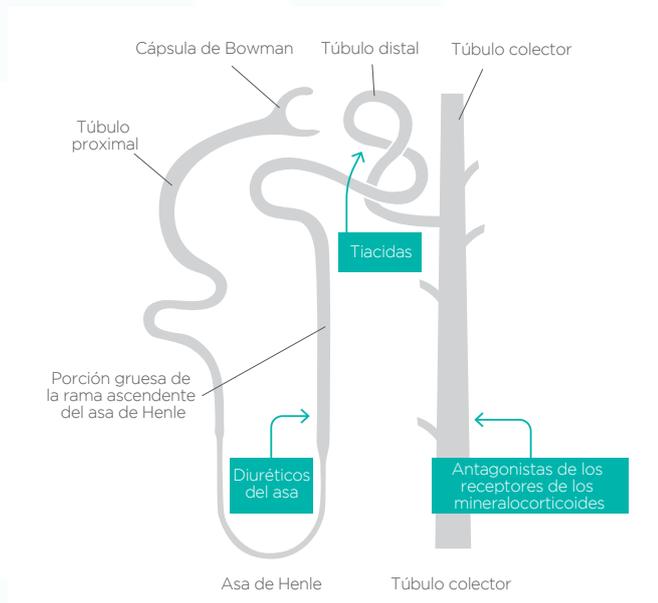


Figura 3: Lugares de acción en el riñón de las distintas clases de diuréticos

La fisiología de cada segmento está **estrechamente relacionada con la farmacología básica de los diuréticos** que actúan a ese nivel. Muchos diuréticos ejercen sus efectos sobre las proteínas transportadoras específicas de membrana de las células epiteliales de los túbulos renales (diuréticos del asa y tiacídicos). Otros diuréticos poseen efectos osmóticos que evitan la reabsorción de agua (manitol), inhiben la anhidrasa carbónica (acetazolamida) o interfieren en la síntesis de hormonas (inhibidores de la ECA) o con los receptores de las células epiteliales renales (p. ej., antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides).

Las tres clases principales de diuréticos utilizadas en la especie canina para tratar la insuficiencia cardíaca son:

› Diuréticos del asa (furosemida, torasemida)

Los diuréticos del asa son los más eficaces y actúan inhibiendo el cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle de la nefrona.

› Tiacidas (hidroclorotiacida, clorotiacida)

La eficacia de los diuréticos tiacídicos es de leve a moderada. Inhiben el sistema electroneuro de cotransporte NaCl en el túbulo contorneado distal.

Se suelen usar en combinación con un diurético del asa en pacientes con ICC grave que, con el tiempo, han desarrollado resistencia a los diuréticos del asa. Muy pocas tiacidas de uso veterinario están autorizadas en la UE y el uso fuera de indicación es frecuente.

› Antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona)

En el riñón, los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (ARM) bloquean los receptores de los MR presentes en el túbulo distal y colector, lo que provoca:

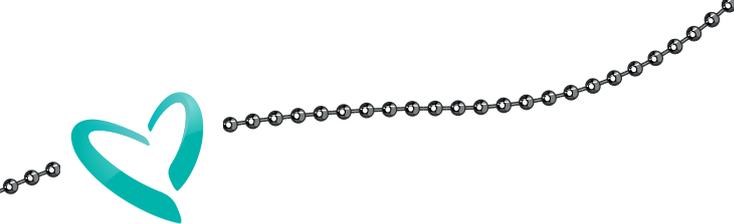
- › excreción activa de Na^+ y, por lo tanto, de agua;
- › reabsorción de potasio (K^+).

La espironolactona se clasificaba anteriormente como diurético ahorrador de potasio, ya que su uso estaba reservado a pacientes con una hipopotasemia secundaria al uso de otros diuréticos como los del asa. Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha demostrado que, además de su leve efecto diurético, el uso de ARM ejerce efectos positivos sobre la morbilidad y la mortalidad tanto en pacientes humanos como caninos con insuficiencia cardíaca. Los ARM inhiben los efectos perjudiciales de la aldosterona, hormona que forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que se activa con el desarrollo de una ICC (Gordon 2008).

Nota: Otros fármacos con un efecto diurético ahorrador de potasio son, entre otros, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), la amilorida y el triamtereno.



Los diuréticos del asa son los más potentes y actúan inhibiendo el cotransportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle de la nefrona.



B. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TORASEMIDA

La torasemida es un diurético del asa de la clase piridina-3-sulfonilurea, también llamados diuréticos de techo alto que presentan una actividad diurética muy eficaz y potente en el perro.

El lugar de acción primario de la torasemida es la **porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle**, donde interactúa con el **cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (unidireccional)** localizado en la membrana luminal de las células epiteliales (lado de la orina). Este cotransportador unidireccional (simportador) regula el flujo de Na^+ , K^+ y cloro (Cl^-) desde la luz tubular hacia las células epiteliales. Las concentraciones de estos iones determinan la reabsorción del agua en el tubo colector pues la orina pasa de presentar una baja osmolaridad a ser hipertónica (Reilly 2011).

Al interactuar con el cotransportador, la torasemida bloquea la reabsorción activa de Na^+ y Cl^- y, por tanto, de agua (Figura 4).

La inhibición del cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ también bloquea la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la porción gruesa de la rama ascendente al eliminar la diferencia de potencial transepitelial que posibilita la reabsorción de estos cationes. Ello trae consigo también un aumento marcado de la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+} .

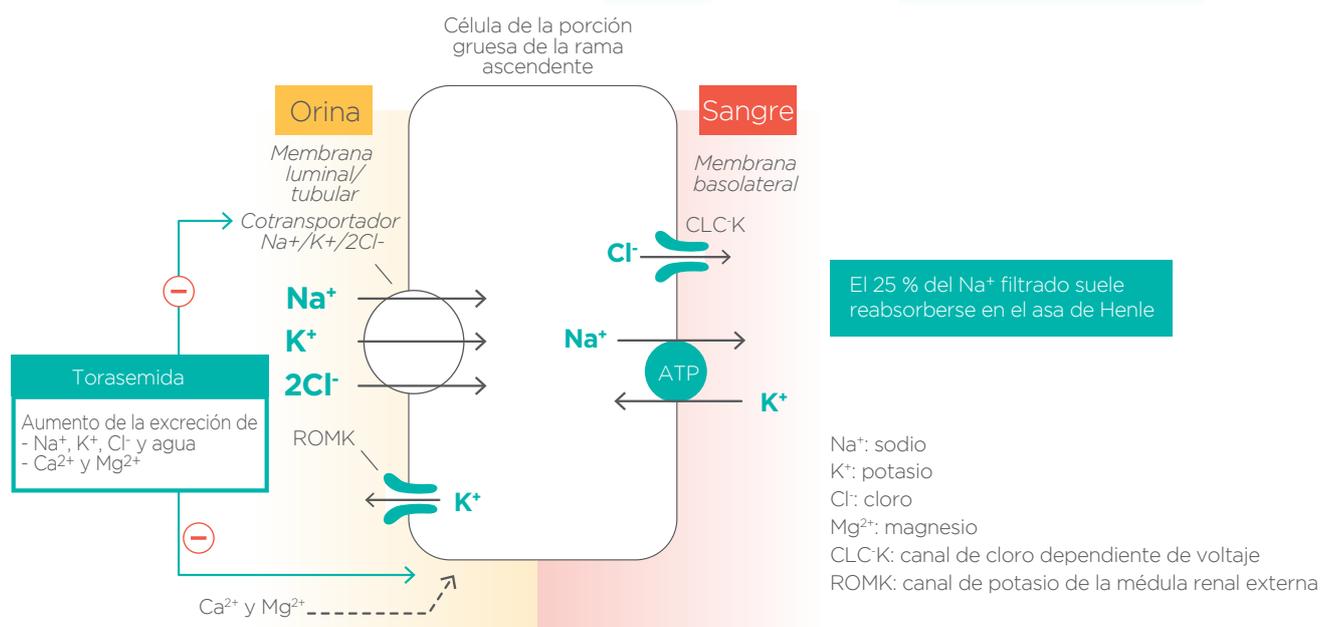


Figura 4: Mecanismo de acción de la torasemida en la membrana luminal de las células epiteliales del asa de Henle



La potente actividad diurética de la torasemida está relacionada con su lugar de acción: la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle es, de hecho, el segmento de la nefrona donde suele reabsorberse cerca del 25 % del Na^+ filtrado.

C. EFECTO DIURÉTICO DE LA TORASEMIDA EN EL PERRO EN COMPARACIÓN CON LA FUROSEMIDA

1. POTENCIA Y DURACIÓN DEL EFECTO

La torasemida y la furosemida presentan una actividad diurética dependiente de la dosis. Dos estudios han demostrado que la **torasemida posee una actividad diurética más potente y prolongada que la furosemida** (Uechi 2003 ; Hori 2007):

Uechi y cols. (2003) evaluaron el efecto del tratamiento con torasemida en 10 perros mestizos (grupo de control con 5 perros sanos y grupo de tratamiento con 5 perros con regurgitación mitral inducida). Los perros recibieron placebo, furosemida (2 mg/kg) o torasemida (0,2 mg/kg) durante 7 días por vía oral.

El efecto diurético máximo de la torasemida se registró 2 horas después de la administración y se prolongó durante 12 horas, en tanto que el efecto de la furosemida duró 6 horas (Figura 5).

Estos datos indican que la **torasemida ejerce un efecto diurético más prolongado, lo que permite una administración una vez al día** (Ames, 2016).

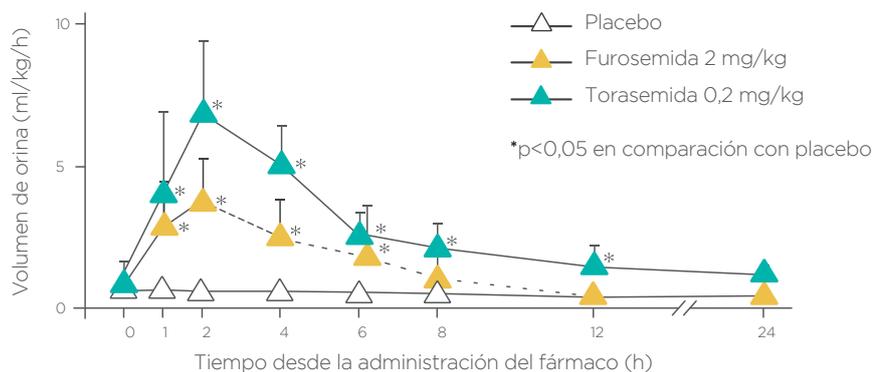
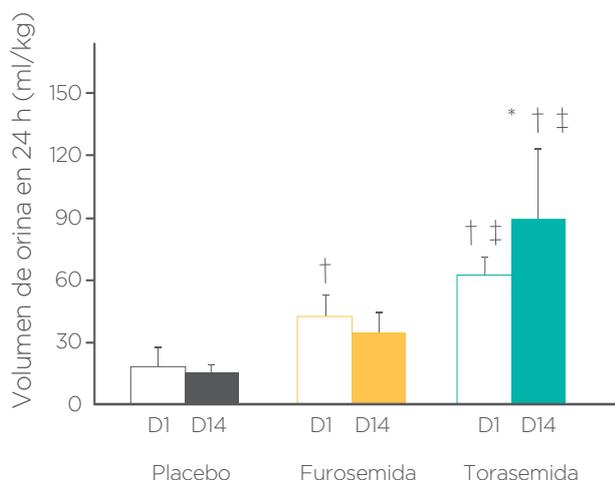


Figura 5: Efecto diurético en el perro del tratamiento con furosemida (2 mg/kg), torasemida (0,2 mg/kg) y placebo (Uechi, 2003)

En un estudio con grupos cruzados realizado por Hori (2007), 8 perros mestizos fueron tratados con furosemida (2 mg/kg), torasemida (0,2 mg/kg) o placebo por vía oral dos veces al día durante 14 días.

En comparación con el placebo, el tratamiento de corta duración con furosemida y torasemida aumentó de forma significativa el volumen de orina en 24 h ($p < 0,001$). El volumen de orina en 24 h en el grupo de la torasemida fue significativamente superior al del grupo de la furosemida tanto el primer día de tratamiento como después de 14 días de administración ($p < 0,001$) (Figura 6).

Teniendo en cuenta las dosis administradas, la **torasemida es más de 10 veces más potente que la furosemida** en perros sanos.



*Valor significativamente diferente ($p < 0,05$) respecto al valor del tratamiento corto. †Valor significativamente diferente ($p < 0,001$) respecto al valor del tratamiento con placebo. ‡Valor significativamente diferente ($p < 0,001$) respecto al valor del tratamiento correspondiente con furosemida (Hori, 2007).

Figura 6: Volumen de orina en 24 horas en perros (media \pm DE) el día 1 (barras blancas) y el día 14 (barras con color) del tratamiento con placebo, furosemida (2 mg/kg, cada 12 h) o torasemida (0,2 mg/kg, cada 12 h)



La torasemida, al igual que la furosemida, posee una actividad diurética dependiente de la dosis.

En comparación con la furosemida, presenta:

- › una actividad diurética más prolongada, lo que permite una administración una vez al día;
- › una actividad diurética más potente.

2. TOLERANCIA A LOS DIURÉTICOS

La tolerancia a los diuréticos del asa (a veces llamada resistencia diurética) se define como la menor respuesta del riñón a los diuréticos tras una administración prolongada.

En el estudio realizado por Hori (2007), la eficacia de la furosemida empezó a disminuir tras 14 días de tratamiento oral en perros sanos (Figura 6), mientras que la respuesta diurética a la torasemida no resultó significativamente diferente entre el primer día y el día 14 de tratamiento. La bibliografía también describe que, desde el punto de vista clínico, la torasemida parece ser eficaz en perros en que se ha demostrado la ausencia de eficacia de la furosemida.

Se ha propuesto que esto se debe a que la torasemida induce una menor tolerancia a los diuréticos que la furosemida. Con todo, este fenómeno de tolerancia a los diuréticos no se conoce bien. Se ha atribuido, en parte, a la activación del SRAA y a alteraciones en el estado hemodinámico renal y cambios en la TFG, pero es posible que intervengan otros mecanismos (Kim 2004, Felker 2011).

Sin embargo, tanto la torasemida como la furosemida activan el SRAA como demuestra el aumento de la concentración plasmática de aldosterona y ambos fármacos también provocan una disminución de la TFG, lo que pone en duda esta hipótesis.



El fenómeno de tolerancia a los diuréticos está ampliamente descrito, aunque no se ha logrado dilucidar del todo.

D. OTROS EFECTOS FARMACODINÁMICOS DE LA TORASEMIDA

1. ACTIVACIÓN DEL SRAA

El papel fisiológico del SRAA es mantener la estabilidad hemodinámica regulando la presión sanguínea, el volumen de líquido extracelular y el equilibrio de sodio y potasio. **Los diuréticos del asa inducen, por lo tanto, la activación del SRAA como consecuencia fisiológica de su potente efecto diurético.**

Cuanto mayor es el efecto diurético, mayor es la activación del SRAA: Hori (2007) demostró, de hecho, que **el grado de activación del SRAA era superior con la torasemida** (0,2 mg/kg por vía oral cada 12 horas) que con la furosemida (2 mg/kg por vía oral cada 12 horas) como cabía esperar por el mayor efecto diurético de la torasemida.



La torasemida puede activar el SRAA en mayor medida que la furosemida en perros sanos.

2. EFECTOS BENEFICIOSOS, ADEMÁS DEL EFECTO DIURÉTICO

Los estudios clínicos realizados en seres humanos han revelado **efectos beneficiosos de la torasemida sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con ICC** (véase el apartado III A, p. 24).

El estudio TORIC mostró que el tratamiento con torasemida se asocia con una mortalidad total y por causas cardíacas significativamente menor (Cosin 2002).

Los estudios ASCEND-HF y PROTECT hallaron que la torasemida disminuye significativamente los ingresos por IC y causas cardiovasculares en comparación con la furosemida, sin diferencias en la mortalidad.

a. Efecto inhibitorio de la actividad de la aldosterona

El efecto antialdosterona de la torasemida no está dilucidado del todo.

Se ha propuesto que la torasemida podría inhibir la unión de la aldosterona al receptor de los mineralocorticoides (Uchida 1991).

Sin embargo, Gravez y cols. (2013) demostraron que la torasemida no se une al RM en cardiomiocitos murinos y que **no es un antagonista de los RM.**

Adam y cols. (2015) probaron que la torasemida, pero no la furosemida, inhibe la actividad de la aldosterona sintasa humana en fibroblastos pulmonares transfectados.



Dado que la torasemida no bloquea los RM, su combinación con la espironolactona en la insuficiencia cardíaca puede ser beneficiosa por sus efectos sobre vías complementarias de la aldosterona.

b. Remodelado cardíaco

› En modelos murinos (rata y ratón), la torasemida ha demostrado reducir la fibrosis auricular y miocárdica (Adam 2015, Veeraveedu 2008).

› En pacientes humanos con insuficiencia cardíaca crónica, la torasemida ha mostrado inhibir el remodelado miocárdico y mejorar la función del ventrículo izquierdo.

La inhibición de la enzima implicada en la síntesis de colágeno en el miocardio (PCP, proteinasa carboxiterminal del procolágeno tipo I) podría ser uno de los posibles mecanismos antifibróticos cardíacos de la torasemida en pacientes con ICC (Lopez 2007).



Efectos farmacodinámicos de la torasemida - mensajes principales

- › Los diuréticos del asa son los diuréticos más potentes y actúan inhibiendo el cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle de la nefrona.
- › La torasemida posee una actividad diurética más potente y prolongada que la furosemida.
- › En el ser humano, se ha descrito que la torasemida previene el remodelado cardíaco, lo que puede estar relacionado con un efecto inhibitorio indirecto de la actividad de la aldosterona.
- › La torasemida no bloquea los RM. Su administración conjunta con la espironolactona en la insuficiencia cardíaca puede ser beneficiosa por sus efectos sobre vías complementarias de la aldosterona.

III. BENEFICIOS CLÍNICOS

A. DATOS CLÍNICOS EN EL SER HUMANO

1. ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES HUMANOS CON IC

La furosemida es el diurético del asa prescrito con mayor frecuencia en pacientes con IC. Sin embargo, la torasemida ha demostrado presentar una menor variación (inter e intraindividual) en su biodisponibilidad y una mayor duración de acción que la furosemida.

Los estudios que han comparado los efectos de la torasemida y la furosemida se han llevado a cabo en pacientes humanos con IC y se resumen en el Anexo 1.

En el estudio TORIC (Cosin 2002), la administración de **torasemida se asoció con una mortalidad total y por causas cardíacas significativamente menor en pacientes con ICC**. Murray (2001) también describió una disminución de la tasa de hospitalización con la torasemida en comparación con la furosemida. Un metaanálisis reciente (Shah 2018) concluyó que la **torasemida reduce significativamente los reingresos**

por IC y causas cardiovasculares en comparación con la furosemida, sin diferencias en la mortalidad.

Estos efectos beneficiosos de la torasemida se han atribuido a una acción inhibitoria del **remodelado cardíaco** que puede estar relacionada con un efecto **antialdosterona** complementario al del uso de los ARM tradicionales como la espironolactona, **una disminución en la fibrosis cardíaca** o a efectos todavía no examinados.

Aunque se requieren ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño que comparen la torasemida y la furosemida en pacientes humanos con IC, **los datos actuales señalan la existencia de beneficios clínicos de la torasemida respecto a la furosemida, en especial en los reingresos por IC o causas cardiovasculares, sin un aumento significativo de las reacciones adversas.**

2. ESTUDIOS EN CURSO EN PACIENTES HUMANOS CON IC

a. Estudio TORNADO

El estudio TORNADO (Balsam 2017) es un ensayo abierto de fase 4 multicéntrico, aleatorizado y con enmascaramiento y criterios de valoración. Incluye a 120 pacientes con IC de clase II a IV de la NYHA que reciben un tratamiento óptimo para la IC y en los que está indicado el uso de diuréticos del asa.

El objetivo principal es comparar los efectos de la torasemida y la furosemida sobre los parámetros clínicos y bioquímicos de la compensación hemodinámica y neurohormonal y sobre el remodelado miocárdico. Los objetivos secundarios incluyen la evaluación de los cambios en los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, la clase de la NYHA, la calidad de vida, los cambios de dosis, la tasa de reingresos y la mortalidad.

b. Estudio TRANSFORM

El estudio TRANSFORM-HF es un ensayo clínico de eficacia a gran escala, pragmático, aleatorizado y sin enmascarar que compara la torasemida y la furosemida como tratamiento de la IC. Se incluirán cerca de 6000 pacientes con IC. El objetivo principal del estudio TRANSFORM-HF es comparar el efecto del tratamiento con torasemida y furosemida sobre la mortalidad por todas las causas*.



B. DATOS CLÍNICOS EN PERROS

Se realizaron dos ensayos clínicos consecutivos prospectivos, aleatorizados, con enmascaramiento único y control positivo (Chetboul 2017) con el objetivo de:

- › Evaluar la eficacia y la seguridad a corto plazo de la torasemida en comparación con la furosemida (estudio TEST) en perros con ICC secundaria a EDVM estableciendo una hipótesis de no inferioridad de la torasemida administrada una vez al día (cada 24 h) respecto a la furosemida administrada dos veces al día (cada 12 h). Se estableció una puntuación clínica combinada como criterio de eficacia principal.
- › Comparar el efecto de los 2 fármacos sobre el tiempo hasta alcanzar el criterio de valoración cardíaco combinado (criterio de eficacia secundario) compuesto por muerte espontánea por causas cardíacas, eutanasia debido a la IC y empeoramiento en la clasificación de la ICC.

Los tratamientos se administraron a las dosis siguientes:

	Torasemida	Furosemida
Estudio 1	0,2-0,8 mg/kg/d una vez al día, ajustable con incrementos de 0,2 mg/kg/d una vez al día	1-5 mg/kg/d dos veces al día, ajustable con incrementos de 1 mg/kg/d dos veces al día
Estudio 2	0,1-0,6 mg/kg/d una vez al día, ajustable con incrementos de 0,1 mg/kg/d una vez al día	

Como tratamiento cardíaco concomitante, estaban permitidos los IECA y el pimobendán. **Una gran mayoría de los perros (93 %) ya había recibido tratamiento cardíaco antes de la inclusión. El 69 % había sido tratado con furosemida antes de entrar en el estudio.**

Se incluyeron inicialmente en el estudio un total de 387 perros con EDVM y presencia o antecedentes de ICC. Un total de 366 casos fueron evaluables en el análisis estadístico.

› **Eficacia del tratamiento el D84**

Estudio 1: El tratamiento mostró ser eficaz en el 63 % de los perros que recibieron torasemida frente al 55 % de los que recibieron furosemida.

Estudio 2: El tratamiento fue eficaz en el 60 % de los perros que recibieron torasemida frente al 59 % de los que recibieron furosemida.



En ambos estudios, quedó demostrada la no inferioridad de la torasemida respecto a la furosemida.

› **Criterio de valoración cardíaco combinado**

Se comparó la incidencia del criterio de valoración cardíaco combinado entre los 2 grupos de pacientes agrupando el estudio 1 y el estudio 2.

El *hazard ratio* fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,27-0,82, $p=0,0077$). Esto indica una reducción significativa del 53 % en el riesgo de "muerte por causas cardíacas o empeoramiento de la ICC" en los perros del grupo de la torasemida en comparación con el grupo de la furosemida.



La torasemida se asoció con un riesgo dos veces menor de alcanzar el criterio de valoración combinado en comparación con la furosemida.

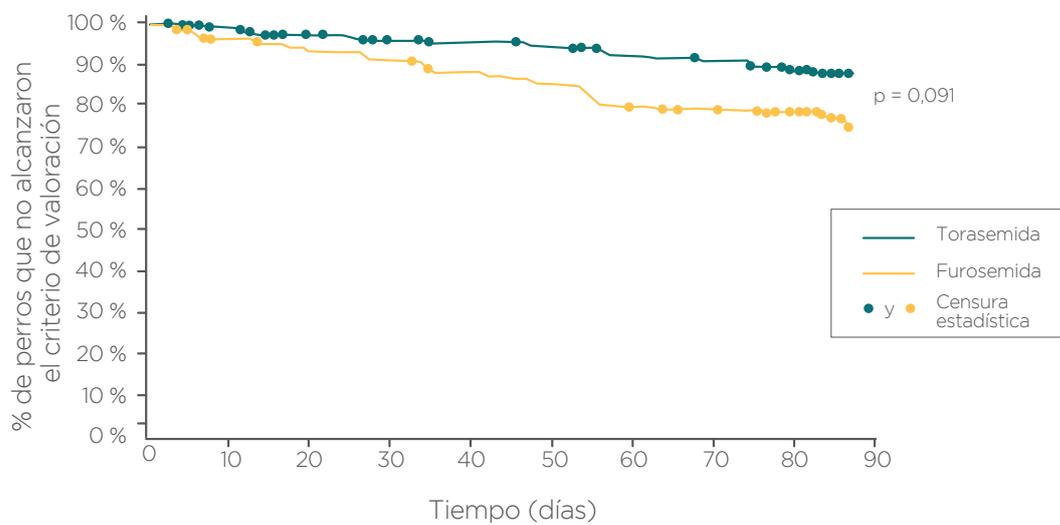


Figura 7: Curva de supervivencia para la morbilidad-mortalidad cardíaca



Beneficios clínicos de la torasemida - mensajes principales

- › Los datos actuales en pacientes humanos señalan la existencia de beneficios clínicos de la torasemida respecto a la furosemida, en especial en cuanto a reingresos por IC o causas cardiovasculares, sin un aumento significativo de las reacciones adversas.
- › Se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño en pacientes humanos con IC que comparan la torasemida y la furosemida a fin de analizar el efecto de la torasemida sobre:
 - la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con IC;
 - el remodelado miocárdico y su efecto sobre los sistemas neurohormonales compensatorios.
- › El estudio TEST comparó el efecto de la torasemida y la furosemida en perros con ICC. La mayoría de ellos había recibido furosemida antes de la inclusión.

El estudio demostró:

- la no inferioridad de la torasemida respecto a la furosemida en cuanto a la mejora de los signos clínicos y radiográficos de la ICC;
- la torasemida se asoció con un riesgo dos veces menor de muerte por causas cardíacas o empeoramiento de la ICC en comparación con la furosemida.





ISEMID[®]



I. FARMACOCINÉTICA

› Ceva Santé Animale llevó a cabo dos estudios preclínicos originales.

Tabla 3: Estudios farmacocinéticos preclínicos realizados en perros

Referencia del estudio	Objetivos	Fármaco, pauta posológica, vía de administración	N.º de perros	Duración del tratamiento
Geneteau 2014	<ul style="list-style-type: none">› Absorción y biodisponibilidad› Distribución y eliminación plasmática (aclaramiento, semivida)	<ul style="list-style-type: none">› ISEMID® comprimidos en una dosis de 2 mg de torasemida una vez al día› Torasemida solución i.v. en una dosis de 2 mg/ml de torasemida una vez al día› Dosis: 0,2 mg/kg	12	3 periodos de un día separados cada uno por un periodo de lavado de 10 días
Geneteau 2016	Absorción y acumulación tras una dosis oral única y repetida	<ul style="list-style-type: none">› ISEMID® comprimidos en una dosis de 2 mg o 4 mg de torasemida una vez al día Dosis: 0,1; 0,2; 0,3 y 0,4 mg/kg› Dimazon® comprimidos en una dosis de 10 mg o 40 mg de furosemida divididos en dos tomas diarias Dosis: 1; 2; 5 y 8 mg/kg	12	1 periodo sin tratamiento y 8 periodos con tratamiento: 1 dosis única, seguida 4 días después por una dosis oral repetida durante 10 días; periodo de lavado de 2 semanas entre cada uno de los 8 periodos de tratamiento

A. ABSORCIÓN

1. BIODISPONIBILIDAD E INTERACCIÓN CON LOS ALIMENTOS

En el estudio realizado por Geneteau (2016), la torasemida se administró por vía oral una vez al día durante 10 días en dosis diferentes de 0,1; 0,2; 0,3 y 0,4 mg/kg.

Tras la administración por vía oral, la torasemida fue rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal con un $t_{\text{máx}}$ de:

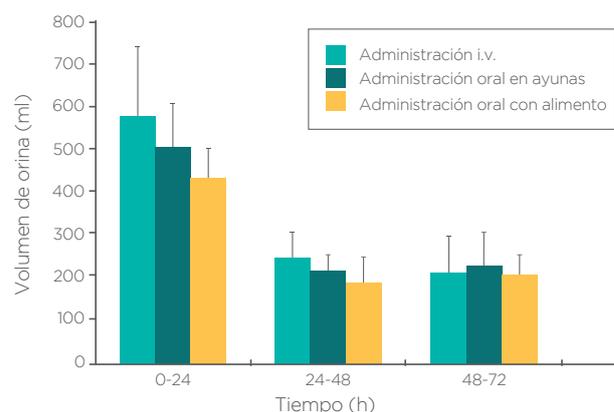
- › 0,5 h en ayunas
- › 0,75 h con alimentos.

En el estudio realizado por Geneteau (2014), la torasemida se administró por vía intravenosa y luego oral a perros o bien en ayunas, o bien con alimentos en una dosis de 0,2 mg/kg. **La biodisponibilidad de la torasemida fue superior al 98 % en ayunas y los alimentos la aumentaron.**

En este estudio, también se midió el efecto diurético de la torasemida, evaluado como el volumen de orina excretado en 24 h, tras una dosis única por vía intravenosa u oral y los resultados se presentan en la Figura 8.

Aunque el grado de absorción fue superior tras la administración oral con alimentos, esta mayor absorción no pareció repercutir en el efecto farmacodinámico del fármaco sobre el volumen de orina, por lo que probablemente no revista significancia clínica.

Figura 8: Efecto diurético de la torasemida en perros tras la administración única intravenosa u oral en ayunas y con alimentos de una dosis de 0,2 mg/kg



Por lo tanto, ISEMID® puede administrarse con o sin alimentos.

2. DOSIS REPETIDAS

Tras la administración oral de dosis repetidas una vez al día durante 10 días, **no se observó acumulación** de la torasemida con ninguna de las dosis administradas (Geneteau 2016).



B. DISTRIBUCIÓN

- › En perros, la unión a las proteínas plasmáticas fue del 98,4 % (Ghys 1985).

Como cabía esperar con un fármaco que presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas, el volumen aparente de distribución es bajo (media de 166 ml/kg) e inferior al volumen de líquido extracelular (Geneteau 2014).

- › Dado que la torasemida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, el paso del fármaco a los túbulos por filtración se ve limitado. Sin embargo, el sistema transportador de ácidos orgánicos lo excreta de forma eficaz en el túbulo proximal, por lo que accede a su lugar de unión en el cotransportador unidireccional $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de la membrana luminal en la porción gruesa de la rama ascendente, donde ejerce su efecto diurético (Reilly 2011).

C. METABOLISMO

- › Una gran proporción de la dosis (cerca del 60 %) se excreta en la orina como **fármaco inalterado** (Geneteau 2014).
- › Las familias del citocromo P450 metabolizan parcialmente la torasemida (Dunn 1995, Reilly 2011). En la especie canina, se han identificado en la orina dos metabolitos de la torasemida (un metabolito desalquilado y uno hidroxilado) (Ghys 1985). **Estos metabolitos no poseen efectos diuréticos.**

D. ELIMINACIÓN

- › El **riñón** es la principal vía de excreción (Geneteau 2014). La proporción de torasemida excretada en la orina es aproximadamente la **misma en ayunas o con alimentos** (61 % y 59 %, respectivamente).



Farmacocinética de ISEMID® - mensajes principales

ABSORCIÓN

- › La torasemida se absorbe rápidamente
 - › La biodisponibilidad de la torasemida es del 98 % en ayunas
 - › El efecto diurético de la torasemida es aproximadamente el mismo en ayunas y con alimentos
- Por lo tanto, ISEMID® puede administrarse con o sin alimentos.**
- › No se observa acumulación de la torasemida en ninguna de las dosis analizadas en perros sanos

DISTRIBUCIÓN

- › La torasemida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (98-99 %)

METABOLISMO

- › La torasemida se metaboliza parcialmente en el hígado
- › Los metabolitos no poseen efectos diuréticos

ELIMINACIÓN

- › El riñón es la principal vía de excreción de la torasemida
- › Una gran proporción de la dosis (cerca del 60 %) se excreta como fármaco inalterado

II. ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIS

Varios estudios preclínicos determinaron la relación dosis-respuesta de la torasemida y la furosemida y permitieron establecer una dosis para ISEMID® (Tabla 4) que se ajustó posteriormente durante los estudios clínicos realizados en perros con enfermedad cardíaca.

Tabla 4: Estudios preclínicos en perros

Nombre del estudio	Objetivos	Fármaco Pauta posológica Vía de administración	N.º de perros	Duración del tratamiento
Guyonnet 2015 a	FC y FD de la torasemida <i>Estudio piloto</i>	Placebo, torasemida 0,1; 0,2; 0,4 y 0,8 mg/kg una vez al día Vía oral	5	5 periodos de 14 días separados cada uno por un periodo de lavado de 2 semanas
Guyonnet 2015 b	FC y FD de la furosemida <i>Estudio piloto</i>	Furosemida 1 y 4 mg/kg dos veces al día Vía oral	5	2 periodos de 14 días separados por un periodo de lavado de 2 semanas
Geneteau 2016	Absorción y acumulación tras una dosis oral única y dosis repetidas	ISEMID® comprimidos (torasemida) 0,1; 0,2; 0,3 y 0,4 mg/kg una vez al día Dimazon® comprimidos (furosemida) 1, 2, 5 y 8 mg/kg divididos en 2 tomas por día Vía oral	12	1 periodo sin tratamiento y 8 periodos con tratamiento: 1 dosis única, seguida 4 días después por una dosis oral repetida durante 10 días; periodo de lavado de 2 semanas entre cada uno de los 8 periodos de tratamiento
Jacobs 2016	Determinación de la dosis	Metaanálisis de los datos de Guyonnet 2015 a y Geneteau 2016		





A. ESTUDIOS PILOTO

- › Guyonnet (2015 a) evaluó la relación dosis-respuesta de la **torasemida** (0; 0,1; 0,2; 0,4 y 0,8 mg/kg una vez al día) y
- › Guyonnet (2015 b) analizó la relación dosis-respuesta de la **furosemida** (1 y 4 mg/kg dos veces al día).

1. RELACIÓN DOSIS-EFECTO SOBRE LA DIURESIS

Tras la administración de la dosis, el **efecto de la torasemida sobre la diuresis alcanzó su máximo en la primera hora y se prolongó unas 12 h**. El efecto diurético el día 14 fue superior al del día 1: en el intervalo de dosis analizado, el volumen de orina aumentó de 1,4 a 4 veces tras la primera dosis y de 1,5 a 6 veces tras la 14ª dosis (Guyonnet 2015 a).

De igual modo, el efecto de la furosemida sobre la diuresis alcanzó su máximo en la primera hora. El efecto diurético el día 14 también fue superior al del día 1: en el intervalo de dosis analizado, el volumen de orina aumentó de 2 a 3 veces tras la primera dosis y de 2,5 a 5 veces tras la 14ª dosis consecutiva (Guyonnet 2015 b).

a. Modelización farmacodinámica del efecto diurético

Se determinó con cada fármaco la relación dosis-efecto (Figuras 9 y 10) entre la dosis administrada y la diuresis del día 14 (modelización farmacodinámica).

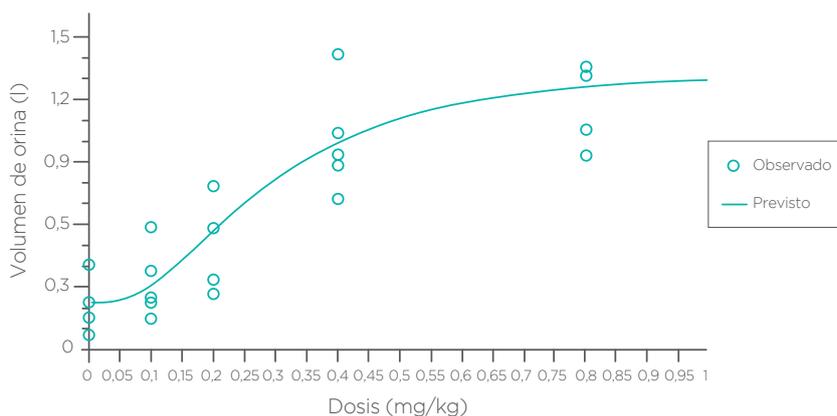


Figura 9: Relación dosis-efecto entre la diuresis del día 14 y la administración oral repetida de 0; 0,1; 0,2; 0,4 y 0,8 mg/kg/día de torasemida en perros (Guyonnet 2015 a)

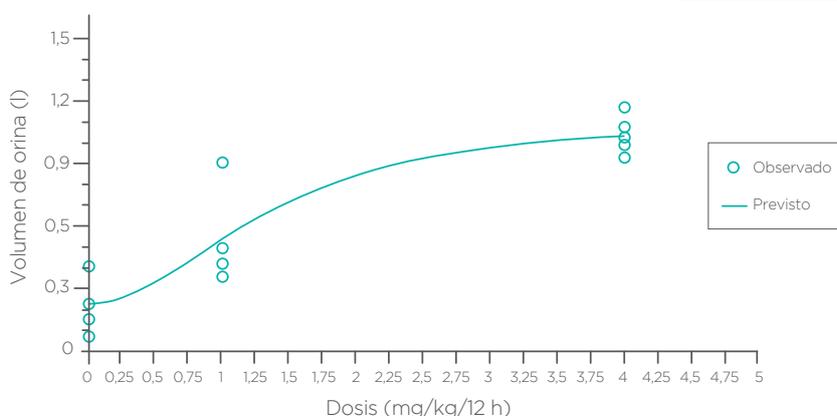


Figura 10: Relación dosis-efecto entre la diuresis del día 14 y la administración oral repetida de 0; 1 y 4 mg/kg/12 h de furosemida en perros (Guyonnet 2015 b)

b. Equivalencia de dosis torasemida/furosemida

Los resultados de la modelización de los dos estudios piloto de Guyonnet (2015 a y b) permitieron establecer la equivalencia entre las dosis de furosemida y torasemida por primera vez (Tabla 5):

Tabla 5: Dosis equivalentes de furosemida y torasemida en perros basadas en la modelización FC/FD del efecto diurético de un tratamiento de 14 días

 Furosemida Dosis (mg/kg/día)	0	1	2	3	5	6	8	10
 Diuresis obtenida el D14 (ml/día)	220	375	532	663	856	926	1033	1110
 Torasemida Dosis (mg/kg/día)	0	0,1	0,2	0,25	0,30	0,35	0,4	0,5
 Diuresis obtenida el D14 (ml/día)	220	310	561	696	816	915	995	1108
Relación de dosis	NA	1/10	1/10	1/12	1/16	1/17	1/20	1/20



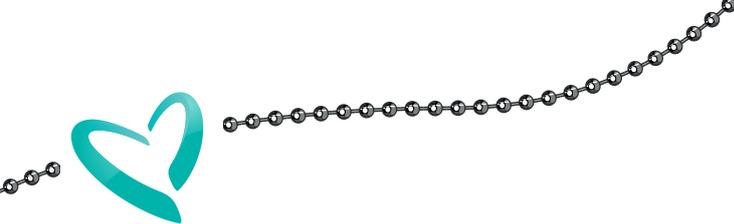
Se halló una equivalencia 1:10 en las dosis más bajas analizadas, mientras que la equivalencia fue de 1:20 en las dosis más altas.

2. ELECTROLITOS (Na⁺, Cl⁻ Y K⁺)

Tras la primera administración de torasemida, la excreción de **Na⁺ y Cl⁻ aumentó, mientras que la de potasio se mantuvo relativamente estable**. El día 14, la excreción de iones estaba dissociada de la diuresis. Tras la administración repetida de torasemida una vez al día, la excreción renal de Na⁺ era inferior a la del día 1, mientras que el volumen de orina excretado había aumentado.

Se observaron hallazgos similares con la furosemida.





3. CONCENTRACIÓN DE ALDOSTERONA

a. Torasemida

No se apreció un aumento en los niveles séricos de aldosterona tras la administración a perros sanos de la dosis de 0,1 mg/kg de torasemida.

Se halló un incremento tras la administración de ISEMID® en dosis más altas; los niveles séricos de aldosterona oscilaron entre 140,3 y 322,0 ng/l en la dosis de 0,2 mg/kg, entre 177,7 y 364,8 ng/l en la dosis de 0,4 mg/kg y entre 433,1 y 693,3 ng/l en la dosis de 0,8 mg/kg (Figura 11).

Los niveles séricos de aldosterona se situaron de nuevo en los valores basales después de 24 h desde el cese del tratamiento excepto con la dosis de 0,8 mg/kg.

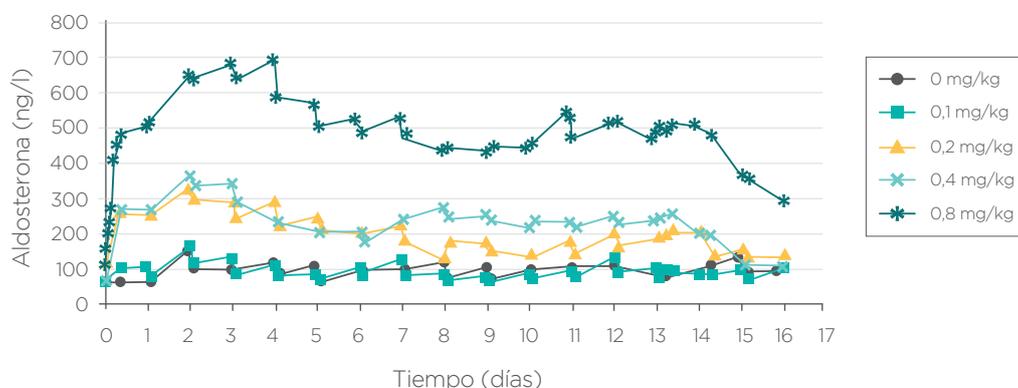


Figura 11: Niveles séricos medios de aldosterona tras la administración oral repetida de 0; 0,1; 0,2; 0,4 y 0,8 mg/kg/día de torasemida en perros (Guyonnet 2015 a)

b. Furosemida

Se hallaron niveles de aldosterona superiores a 400 ng/l con ambas dosis (1 y 4 mg/kg) (Figura 12).

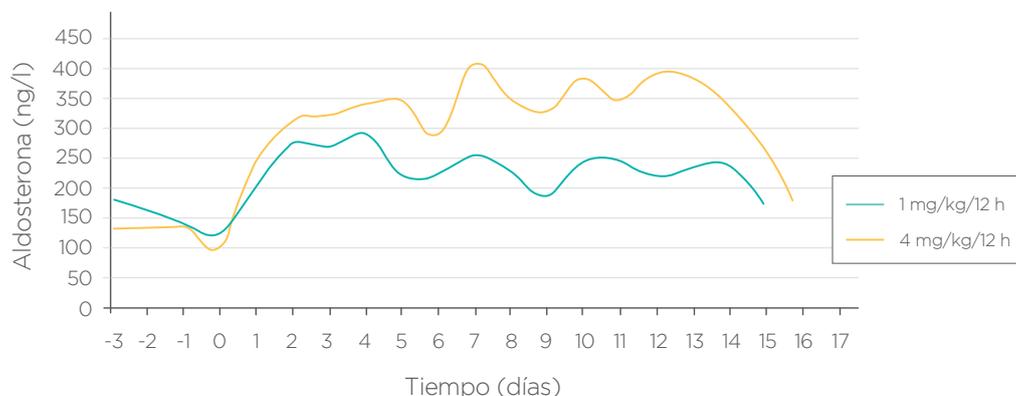


Figura 12: Niveles séricos medios de aldosterona tras la administración oral repetida de 1 o 4 mg/kg/12 h de furosemida en perros (Guyonnet 2015 b)

B. MODELIZACIÓN FC/FD Y ESTIMACIÓN DE LA DOSIS

Se agruparon los datos obtenidos por Guyonnet (2015 a) y Geneteau (2016) y se analizaron utilizando modelos de población FC/FD para determinar la relación dosis-respuesta de la torasemida y la furosemida a lo largo de un intervalo amplio de dosis (Jacobs 2016).

1. DIURESIS

a. Relación dosis-respuesta de la torasemida sobre la diuresis

El efecto farmacodinámico de la torasemida sobre el volumen de orina a lo largo del intervalo de dosis analizado se muestra en la Figura 13. La relación dosis-respuesta entre la diuresis (periodo de 24 h) y las dosis de torasemida en perros se muestra en la Figura 14.

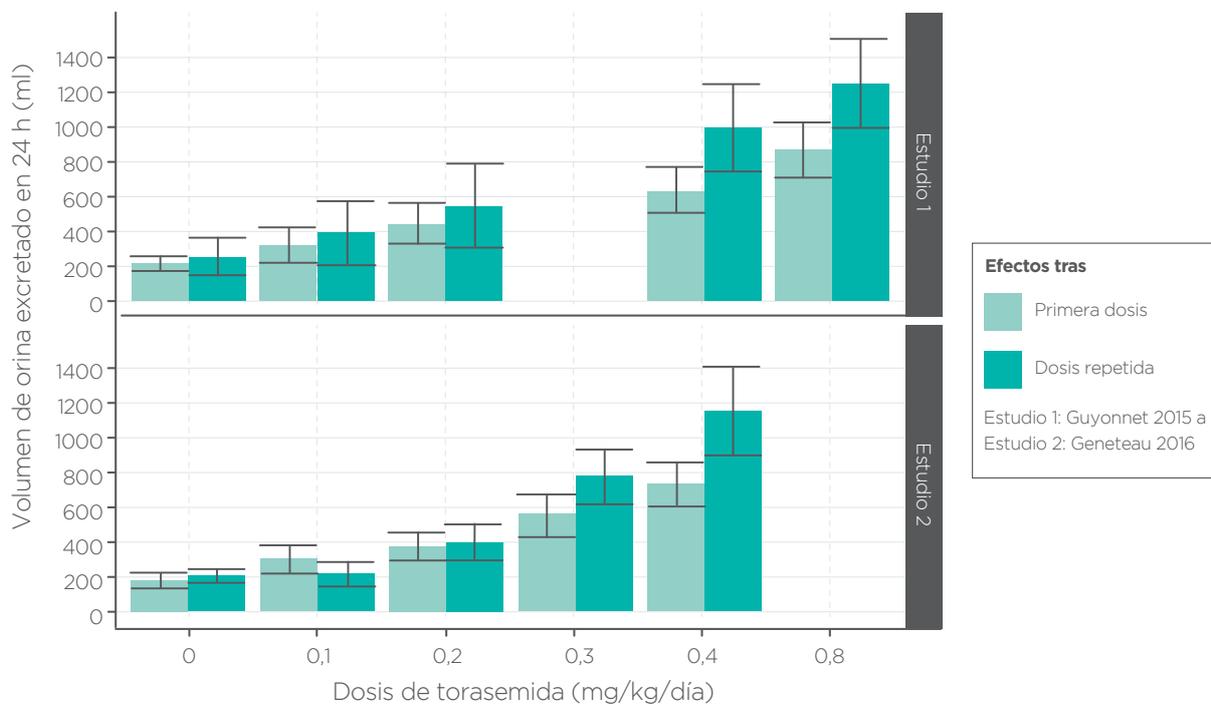


Figura 13: Volumen de orina excretado (media ± DE) en 24h tras la administración oral única o repetida de 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 o 0,8 mg/kg/día (solo estudio 1) de torasemida en perros (Jacobs 2016)

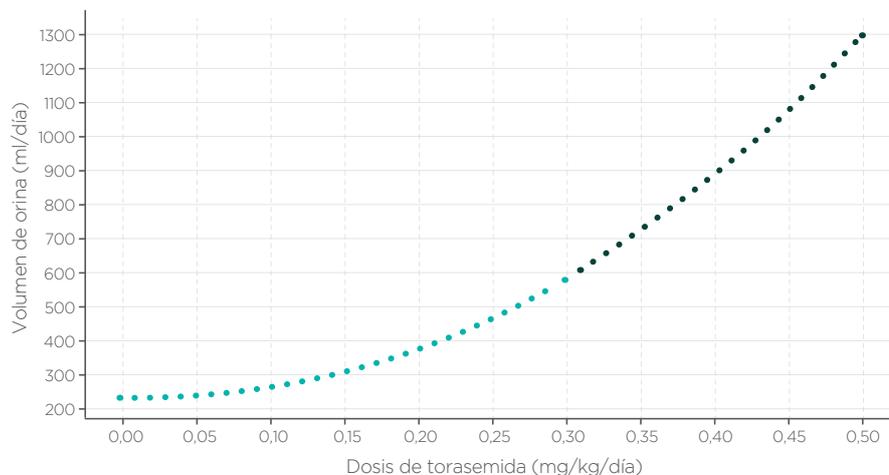
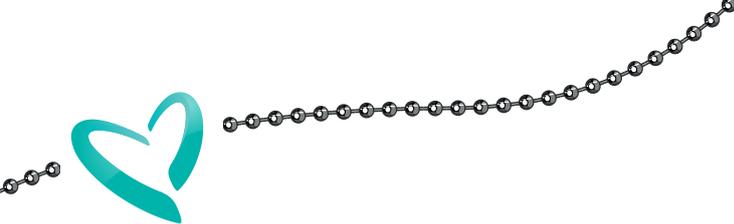


Figura 14: Relación dosis-respuesta entre la diuresis (periodo de 24 h) y las dosis de torasemida en perros (en azul oscuro, dosis con un efecto muy variable) (Jacobs 2016)

Se aprecia claramente el efecto dependiente de la dosis y que tras la administración de dosis repetidas la respuesta se mantiene o se ve incrementada en comparación con la respuesta del día 1.

b. Relación dosis-respuesta de la torasemida frente a la de la furosemida sobre la diuresis

› Efecto sobre la diuresis con distintas dosis

La diuresis media en 24 h observada en perros tras la administración única y repetida de dosis crecientes de torasemida o furosemida se muestra en la Figura 15.

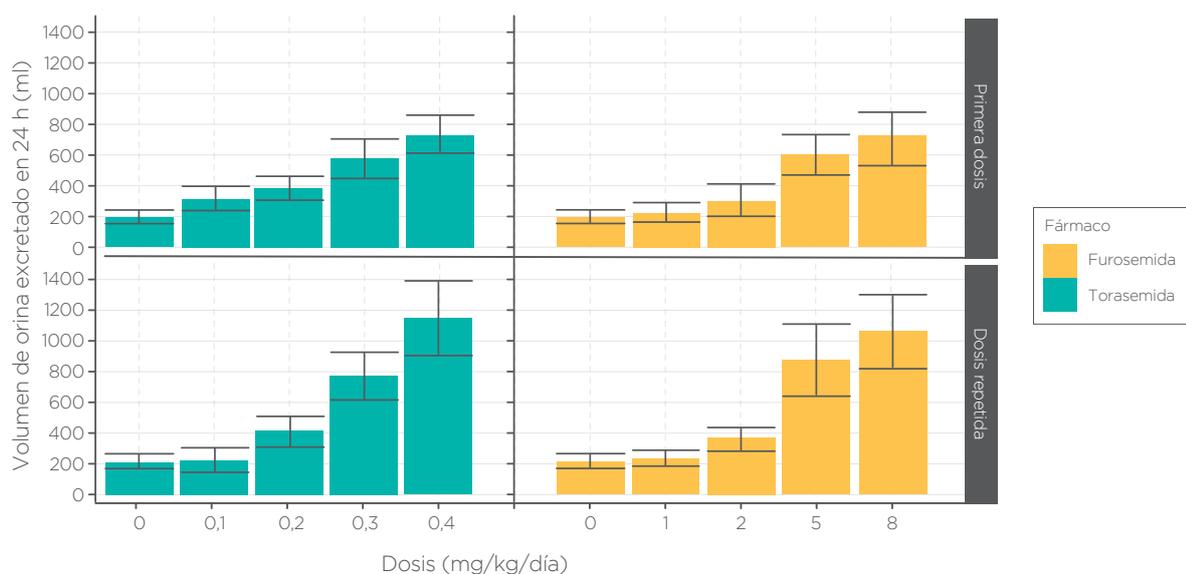


Figura 15: Volumen de orina excretado (media \pm DE) en 24 h tras la administración oral en perros de una sola dosis o de dosis repetidas de 0,1; 0,2; 0,3 o 0,4 mg/kg/día de torasemida en una toma diaria o 1, 2, 5 o 8 mg/kg/día de furosemida divididos en 2 tomas diarias (Jacobs 2016)

Tras la administración de una dosis oral única de torasemida y furosemida, la diuresis en 24 h aumentó con la dosis del mismo modo con ambos fármacos:

- › de 305 a 733 ml con la torasemida en dosis crecientes desde 0,1 a 0,4 mg/kg
- › de 209 a 718 ml con la furosemida en dosis crecientes desde 1 a 8 mg/kg.

Tras la administración de dosis repetidas de torasemida y furosemida durante 10 días, la diuresis en 24 h fue superior a la registrada el día 1 y también aumentó con la dosis del mismo modo con ambos fármacos:

- › de 220 a 1150 ml con la torasemida (de 0,1 a 0,4 mg/kg/día)
- › de 212 a 1063 ml con la furosemida (de 1 a 8 mg/kg/día).

› Efecto sobre la diuresis a lo largo del tiempo

La diuresis media en 24 h observada a lo largo del tiempo tras la administración repetida en perros de dosis crecientes de torasemida o furosemida se muestra en la Figura 16.

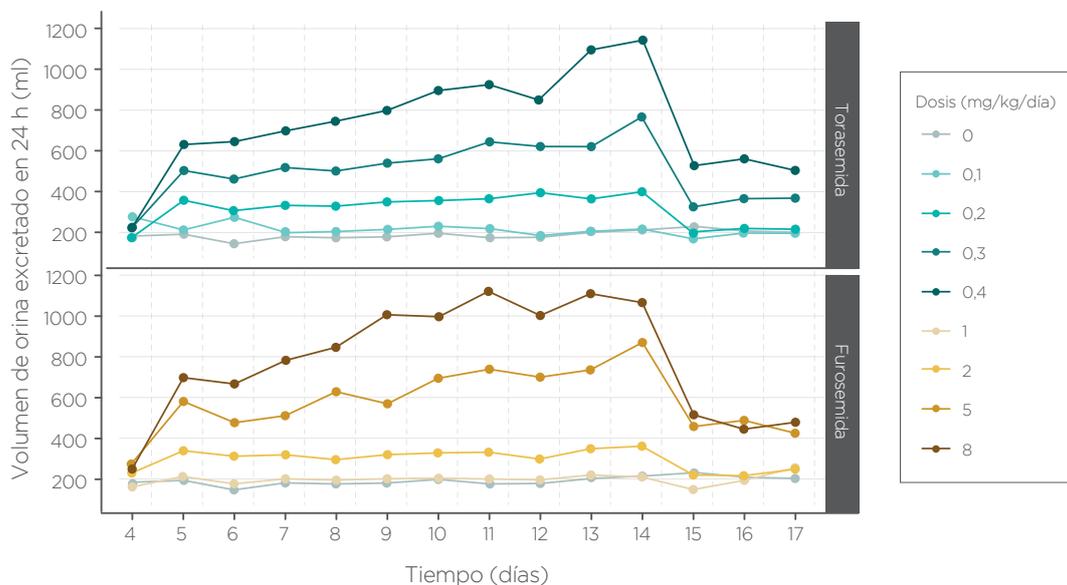


Figura 16: Volumen medio de orina excretado en 24 h tras la administración oral diaria en perros de dosis repetidas (D5 hasta D14) de 0,1; 0,2; 0,3 o 0,4 mg/kg/día de torasemida en una toma diaria o 1, 2, 5 o 8 mg/kg/día de furosemida divididos en 2 tomas diarias (Jacobs 2016)

En el caso de las dosis repetidas de torasemida y furosemida hasta 0,3 mg/kg/día y 2 mg/kg/día, respectivamente, el volumen medio de orina excretado por día se mantuvo relativamente constante a lo largo del tiempo.

En cuanto a las dosis repetidas superiores a 0,3 mg/kg/día de torasemida e igual o superiores a 5 mg/kg/día de furosemida, la diuresis aumentó con el tiempo y permaneció por encima del valor original basal al final del periodo de tratamiento.

En estas dosis elevadas el aumento en la diuresis fue muy variable entre los perros (aumento de la diuresis diariamente).

Esta es una propiedad de los diuréticos del asa, como la furosemida y la torasemida, y sea probablemente la razón por la cual se observó una deshidratación importante con las dosis 3 y 5 veces la dosis más alta recomendada en el estudio de seguridad en la especie de destino (Elliott 2017).



c. Equivalencia de dosis

El estudio realizado por Geneteau (2016) permitió ajustar las dosis diuréticas correspondientes entre la torasemida y la furosemida (Tabla 6).

Tabla 6: Dosis diuréticas correspondientes de furosemida y torasemida

 Furosemida Dosis (mg/kg/día)	0	1	2	5	8
 Diuresis obtenida el D14 (ml/día)	210	212	365	867	1063
 Torasemida Dosis (mg/kg/día)	0	0,1	0,2	0,3	0,4
 Diuresis obtenida el D14 (ml/día)	210	220	403	773	1150
Relación de dosis	N/A	1/10	1/10	1/16	1/20



La comparación de la respuesta diurética a la furosemida y la torasemida muestra que la torasemida es de 10 a 20 veces más potente que la furosemida.

En **dosis bajas** la relación de potencias resultó ser de **10:1**:

- › 2 mg/kg de furosemida (en dosis de 1 mg/kg cada 12 horas) generó un aumento del 73,8 % en el volumen de orina en 24 horas;
- › torasemida en una dosis de 0,2 mg/kg (administrada una vez al día) aumentó el volumen de orina en un 91,9 %.

En la **dosis más alta** la relación de potencias se situó en **20:1**:

- › 8 mg/kg de furosemida (en dosis de 4 mg/kg cada 12 horas) generó un aumento del 406 % en el volumen de orina en 24 horas;
- › torasemida en una dosis de 0,4 mg/kg (administrada una vez al día) aumentó el volumen de orina en un 448 %.

Sin embargo, se halló una variabilidad interindividual bastante importante en la respuesta diurética en dosis elevadas. **En estas dosis altas, la certeza de la forma y la pendiente de la curva dosis-respuesta a los diuréticos del asa es impredecible.**



Por lo tanto, para evitar un efecto diurético demasiado elevado en algunos perros que presentan una fuerte respuesta al fármaco, la dosis de torasemida no debe superar 0,3 mg/kg/día durante un máximo de 3 a 5 días.



2. NATRIURESIS

a. Relación dosis-respuesta de la torasemida sobre la natriuresis

El efecto de la torasemida sobre la excreción de sodio disminuye con la administración de dosis repetidas.

Se aprecia un claro aumento dependiente de la dosis en la excreción de sodio el día 1 de tratamiento, pero tras un tratamiento de 14 días (Guyonnet 2015 a) o 9 días (Geneteau 2016), el efecto de la torasemida sobre la excreción de sodio es mucho menos evidente (Figura 17).

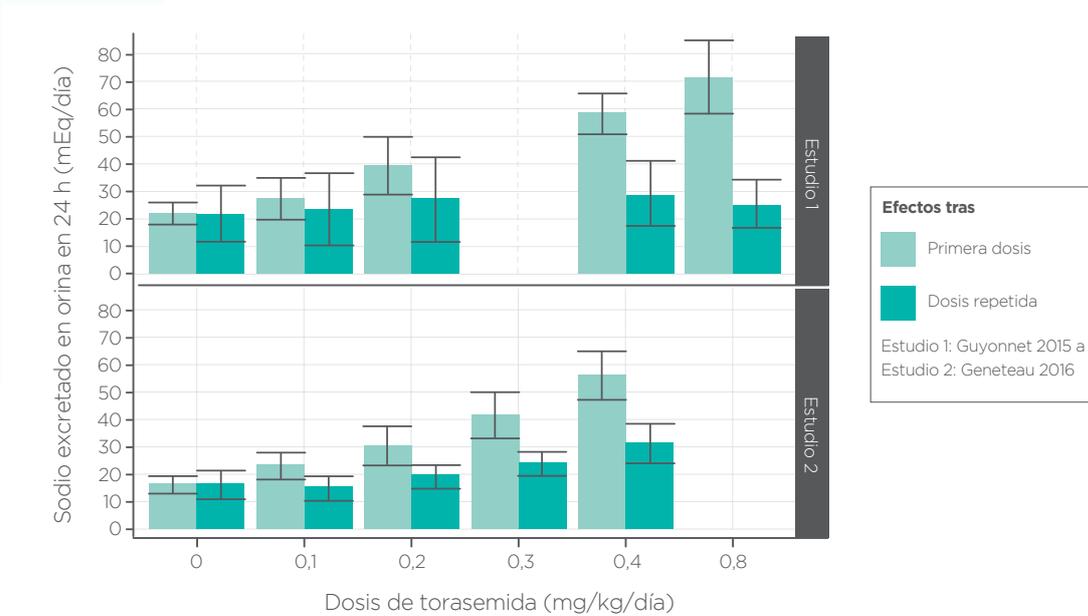


Figura 17: Cantidad de sodio excretado (media \pm DE) en 24 h tras la administración oral única o repetida de 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 o 0,8 mg/kg/día (solo estudio 1) de torasemida en perros (Jacobs 2016)

La Figura 18 muestra la excreción media diaria de sodio con la administración de dosis repetidas a lo largo de 10 días.

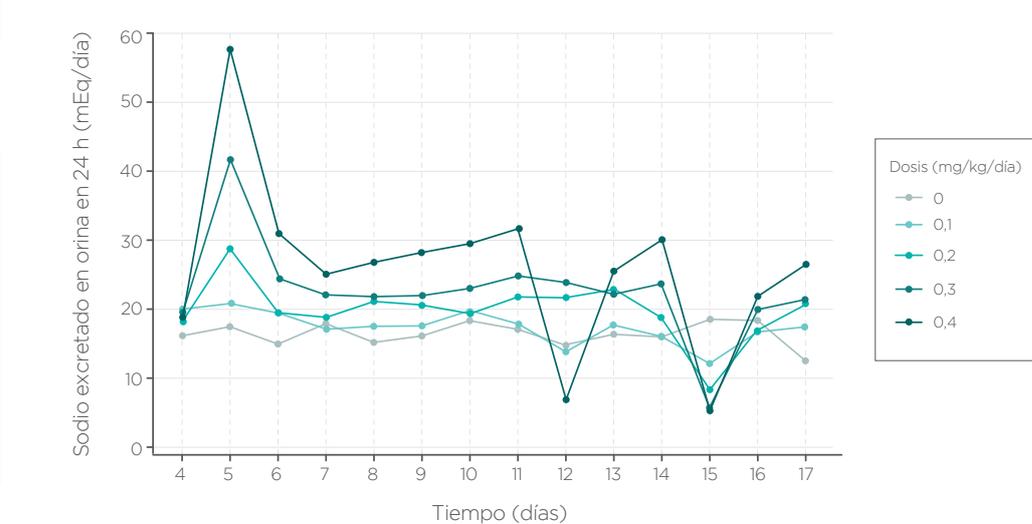


Figura 18: Cantidad de sodio excretado (media) por día con la administración en perros de dosis repetidas a lo largo de 10 días (de D5 hasta D14) de 0,1; 0,2; 0,3 o 0,4 mg/kg/día de torasemida (Geneteau 2016)



La disminución de la respuesta natriurética observada tras la tercera dosis – fenómeno conocido como **resistencia o tolerancia a los efectos natriuréticos** – es un **antagonismo fisiológico desplegado por el riñón para contrarrestar la acción natriurética de los diuréticos del asa en perros sanos** (Elliott 2017).

Cuando se interrumpió la administración de la dosis el día 14, todos los perros mostraron una disminución pronunciada de la excreción de sodio proporcional a la dosis que habían estado recibiendo. Este resultado apunta a que el antagonismo fisiológico frente al efecto natriurético de la torasemida no se anuló de forma inmediata tras suspender el tratamiento. Por ello, la cantidad de sodio se conservó el primer día tras el cese de la administración de torasemida (Elliott 2017).

b. Relación dosis-respuesta de la torasemida frente a la de la furosemida sobre la natriuresis

› Efecto sobre la natriuresis con distintas dosis

Se observa un claro aumento de la excreción de sodio dependiente de la dosis el día 1 de tratamiento tanto con la torasemida como con la furosemida.

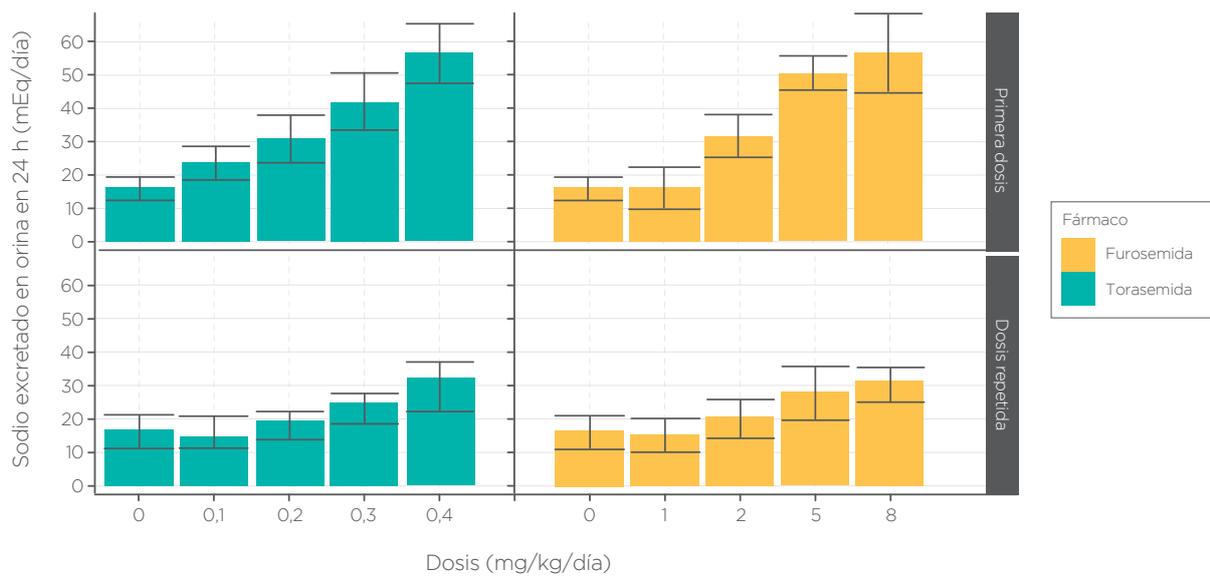


Figura 19: Cantidad de sodio excretado (media \pm DE) en 24 h tras la administración oral diaria en perros de una sola dosis o de dosis repetidas de 0,1; 0,2; 0,3 o 0,4 mg/kg/día de torasemida en una toma diaria o 1, 2, 5 o 8 mg/kg/día de furosemida divididos en 2 tomas diarias (Jacobs 2016)

› Efecto sobre la natriuresis a lo largo del tiempo

La Figura 20 muestra el grado de disminución del efecto natriurético tras la respuesta inicial a la torasemida y la furosemida. La natriuresis disminuye rápidamente tras la 2^{da} y la 3^{era} dosis y se mantiene bastante constante durante la administración de dosis repetidas.

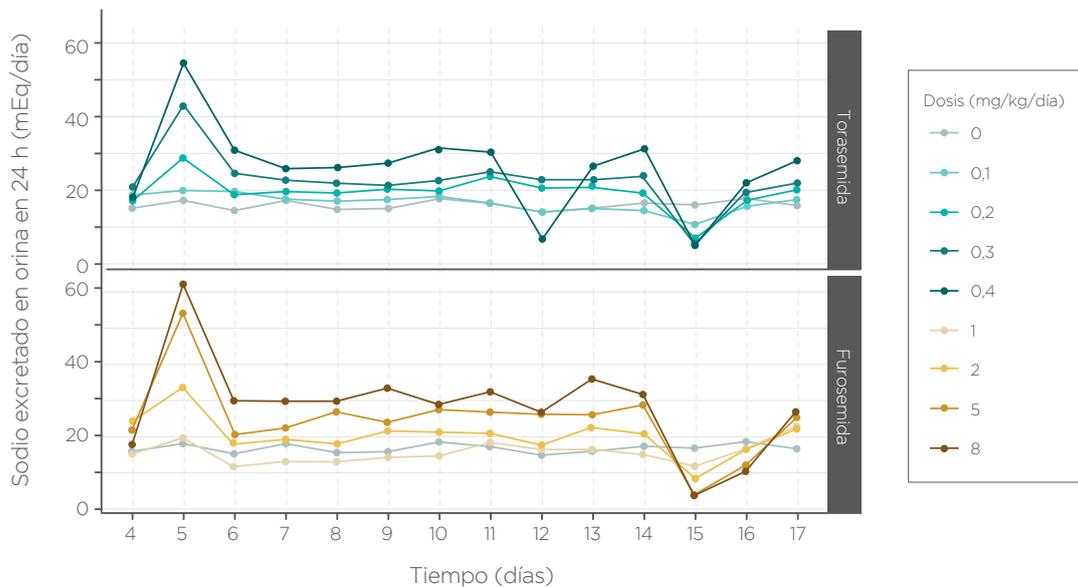


Figura 20: Cantidad media de sodio excretado en 24 h tras la administración diaria en perros de dosis repetidas (D5 hasta D14) de 0,1; 0,2; 0,3; o 0,4 mg/kg/día de torasemida en una toma diaria o 1, 2, 5 o 8 mg/kg/día de furosemida divididos en 2 tomas diarias (Jacobs 2016)

La tolerancia al efecto natriurético se observó tanto con la furosemida como con la torasemida, lo que confirma que los diuréticos del asa inducen este fenómeno.

3. ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIS

a. Establecimiento de la dosis basado en el modelo farmacodinámico

De acuerdo con el modelo farmacodinámico, se propusieron **dos dosis** para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (Jacobs 2016):

- › la dosis mínima recomendada para el **tratamiento de un edema pulmonar leve** es de **0,13 mg/kg/día**;
- › la dosis mínima recomendada para el **tratamiento de un edema pulmonar moderado o grave** es de **0,26 mg/kg/día**.

La determinación de esta dosis se basó en el nivel de diuresis necesario para reducir el volumen de líquido circulante en un perro con insuficiencia cardíaca congestiva.

Es una aproximación teniendo en cuenta el razonamiento clínico de que los casos de insuficiencia cardíaca grave precisarán de una mayor dosis inicial. El uso de dosis altas en los casos de insuficiencia cardíaca leve ejercerían una presión innecesaria sobre el riñón que desencadenaría una mayor activación de los mecanismos compensatorios.



b. Estimación de la dosis basada en la relación de dosis de torasemida/furosemida

Las **dos dosis iniciales propuestas (inicial/de mantenimiento y dosis elevada provisional)**, traducidas a la dosis equivalente de furosemida (1,6 mg/kg y 3,4 mg/kg, respectivamente) parecen **concordar con la experiencia clínica** del uso de la furosemida en el que se suelen recomendar dosis iniciales de 2 y 4 mg/kg diarios en caso de insuficiencia cardíaca leve y moderada o grave (Elliott 2017).

c. Intervalo entre dosis

La comparación entre la administración de torasemida una vez al día y furosemida en dos tomas diarias demuestra de forma clara que la **torasemida presenta una mayor duración de acción que la furosemida. El volumen de orina en 24 h inducido por la torasemida administrada una vez al día es similar al inducido por una dosis equivalente de furosemida administrada en dos tomas diarias** (véase la Tabla 6 para la equivalencia de la dosis entre la torasemida y la furosemida). El intervalo de 24 h entre dosis de ISEMID[®] queda así justificado.



ESTABLECIMIENTO DE LA DOSIS DE ISEMID[®] - mensajes principales

Relación de dosis de torasemida/furosemida

- › El cociente entre la dosis de torasemida y la dosis equivalente de furosemida disminuye a medida que aumentan las dosis.
- › En las dosis más bajas se ha observado una equivalencia de dosis de 1:10 ($\leq 0,2$ mg/kg de torasemida y 2 mg/kg de furosemida al día).
- › En las dosis más altas se ha observado una equivalencia de dosis de 1:20 ($\geq 0,4$ mg/kg de torasemida o 8 mg/kg de furosemida al día).

Efectos farmacodinámicos de la torasemida frente a los de la furosemida en perros sanos

- › El efecto diurético de la torasemida en dosis situadas entre 0,1 y 0,4 mg/kg/día es comparable al de la furosemida en dosis entre 1 y 8 mg/kg/día. Sin embargo, la duración de la acción de la torasemida es mayor, lo que permite una sola toma al día.
- › Se observa una disminución de la respuesta natriurética - resistencia o tolerancia a los efectos natriuréticos - tanto con la furosemida como con la torasemida tras la administración de dosis repetidas.

Estimación de la dosis de ISEMID[®]

- › En perros con insuficiencia cardíaca congestiva debida a enfermedad degenerativa de la válvula mitral, las dosis recomendadas de ISEMID[®] son:
 - 0,13 mg/kg/día como dosis inicial/de mantenimiento para el tratamiento de un edema pulmonar leve;
 - 0,26 mg/kg/día en caso de edema pulmonar moderado o grave.
- › No deben administrarse dosis de 0,26 mg/kg/día o superiores (hasta 0,40 mg/kg/día) durante más de 3 a 5 días para evitar los efectos adversos en perros que presenten una elevada respuesta.

III. DATOS CLÍNICOS EN PERROS – ESTUDIO CARPODIEM

Se realizó un estudio fundamental, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y control positivo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas en Europa (Francia, Alemania, España, Países Bajos, Bélgica, Portugal e Italia) llamado estudio CARPODIEM (por sus siglas en inglés: CANine Relief of Pulmonary Oedema by a Diuretic Easy Management). El objetivo fue evaluar la eficacia clínica y la seguridad de ISEMID® en condiciones de campo como tratamiento de primera elección para el edema pulmonar en perros con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) debida a enfermedad degenerativa de la válvula mitral (EDVM) en comparación con la furosemida (Besche 2017 a). El ensayo se llevó a cabo entre febrero de 2013 y diciembre de 2015.

A. MATERIALES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

- › Se programaron **5 visitas obligatorias** durante el seguimiento de cada perro desde el D0 al D84
- › Se realizaron **visitas adicionales** en los casos en que se requirió un cambio de la dosis 1 a la dosis 2 de ISEMID® o furosemida (4 días \pm 1 día tras el cambio de dosis)
- › Se establecieron **2 dosis diferentes** para los dos tratamientos de acuerdo con la gravedad del edema pulmonar

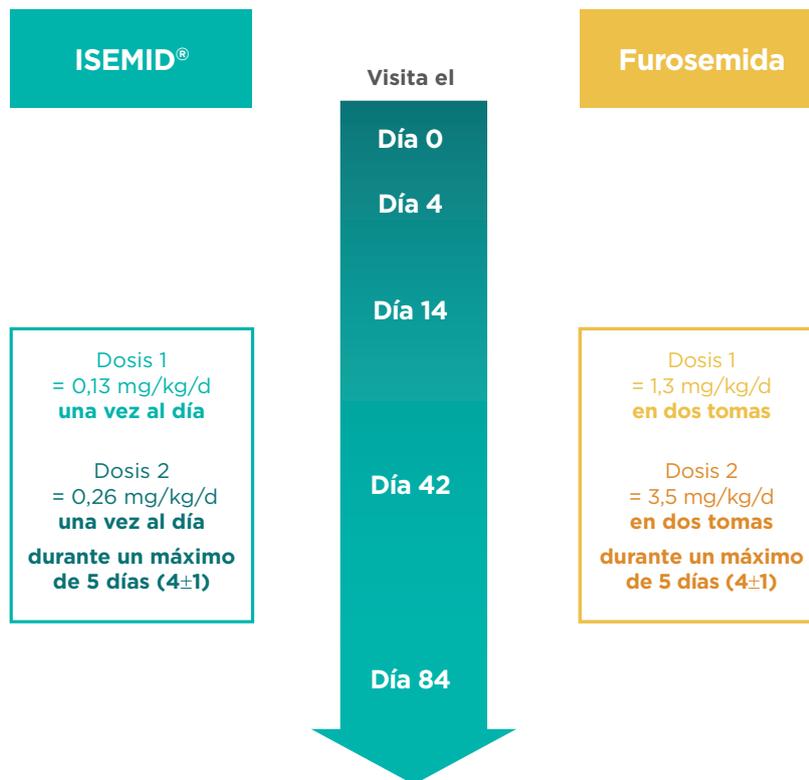


Figura 21: Diseño del estudio CARPODIEM



2. PROTOCOLO

a. Criterios de inclusión, exclusión y retirada tras la inclusión

Todos los perros incluidos en el estudio presentaban una EDVM y no habían recibido antes tratamiento diurético oral: la furosemida e ISEMID® se administraron como tratamiento de primera elección.

La tabla siguiente muestra los principales criterios del estudio:

Tabla 7: Criterios de inclusión, exclusión y retirada tras la inclusión

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> › Perros con EDVM › Perros con signos clínicos de ICC › Perros sin tratamiento cardíaco previo o tratamiento con IECA y/o pimobendán y/o espironolactona en una dosis estable durante un mínimo de 4 semanas
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> › Tratamiento en el último mes con un diurético oral para el edema pulmonar a excepción de dosis orales de furosemida 1) inferiores a 4 mg/kg/d y 2) administradas durante un máximo de 48 horas antes de la inclusión › Nefropatía importante que desencadene hiperazoemia
Criterios de retirada tras la inclusión	<ul style="list-style-type: none"> › Necesidad de administrar un tratamiento concomitante no permitido o de ajustar la dosis de un tratamiento concomitante entre D0 y D14 › Necesidad de ajustar la dosis del tratamiento que cumpla la definición del protocolo de fracaso terapéutico*

*La definición de fracaso terapéutico se ofrece en la p. 47.

b. Programación de las visitas

- › Se programaron 5 visitas desde la inclusión hasta el día 84 (Tabla 8).
- › Se efectuaron visitas adicionales en caso de requerir un cambio a la dosis 2.

Durante el seguimiento del perro, se efectuaron el examen clínico, las pruebas y los muestreos descritos en la Tabla 8.

Tabla 8: Programación de las visitas del estudio CARPODIEM

Visita el día	D0	D4	D14	D42	D84	Visita adicional ¹
Examen clínico	X	X	X	X	X	X
Cuestionario FETCH ²	X		X	X	X	
Electrocardiograma (ECG) ³	X					
Radiografía de tórax	X	X	X	X	X	X
Ecocardiografía ⁴	X			X	X	X
Muestra de sangre NT-proBNP ⁴	X			X	X	X
Muestra de sangre Análisis hematológico/bioquímico	X	X	X	X	X	X
Muestra de orina ⁴	X		X		X	X

1. Visita adicional:

- › 4 días después del cambio de dosis de ISEMID® o furosemida o
- › En caso necesario debido al estado del perro.

2. Cuestionario FETCH solo si habían transcurrido un mínimo de 7 días entre visitas.

3. Se efectuaron ECG adicionales en caso de detección de arritmias de nueva aparición.

4. En caso de retirada prematura, se realizaron análisis de orina, ecocardiografía y análisis de sangre para la medición de NT-proBNP.

DATOS CLÍNICOS EN PERROS – ESTUDIO CARPODIEM

La calidad de vida se evaluó completando el cuestionario FETCH de evaluación funcional de la salud cardíaca (Functional Evaluation of Cardiac Health, Freeman 2005) en aquellas visitas en las que habían transcurrido un mínimo de 7 días desde la anterior visita en la que el cuestionario se había completado.

*Puntuación FETCH: suma de la puntuación obtenida en 17 preguntas cuyo valor puede oscilar entre 0 y 85; las puntuaciones más altas indican una mala CdV.

c. Parámetros evaluados

Tabla 9: Parámetros evaluados

	Criterios	
Examen clínico	<ul style="list-style-type: none">› Edema pulmonar› Tos› Disnea› Intolerancia al ejercicio› Clase de insuficiencia cardíaca (clasificación modificada del ISACHC)*› Puntuación de la condición corporal› Peso› Apetito	<ul style="list-style-type: none">› Comportamiento› Frecuencia cardíaca y respiratoria› Soplo cardíaco› Tiempo de llenado capilar› Crepitantes pulmonares› Síncope› Ascitis› Derrame pleural› Congestión venosa pulmonar
Pruebas complementarias	<ul style="list-style-type: none">› Radiografía torácica› Ecocardiografía› Electrocardiograma	
Análisis biológico	<ul style="list-style-type: none">› Análisis de orina› Análisis de sangre (NT-proBNP)› Análisis de sangre (hematología, bioquímica)	
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none">› Notificadas por los investigadores o los propietarios	
Otros parámetros	<ul style="list-style-type: none">› Calidad de vida (cuestionario FETCH)› Evaluación global del perro› Cumplimiento y aceptabilidad del tratamiento› Evaluación del producto	

*Véase el Anexo 2



d. Tratamientos investigados

- › 3 dosis de ISEMID® en comprimidos ranurados por la mitad: 1, 2 y 4 mg
- › 2 dosis de furosemida en comprimidos ranurados por la mitad: 10 y 40 mg

Para ambos tratamientos, se utilizaron dos dosis diferentes en función de la gravedad del edema pulmonar.

- › **Dosis 1** (dosis de iniciación/mantenimiento) en perros con edema pulmonar **leve**: signos radiográficos de **edema pulmonar intersticial** e **ICC de clase II del ISACHC**.

Dosis 1 de ISEMID® = 0,13 mg/kg/d correspondiente en efecto diurético a una dosis de **furosemida de 1,3 mg/kg/d**. **En caso necesario**, esta dosis se podía **incrementar a la dosis 2** durante **un máximo de 5 días**.

- › **Dosis 2** (dosis alta provisional) en perros con edema **moderado o grave**: signos radiográficos de **edema pulmonar alveolar** e **ICC de clase IIIA del ISACHC**.

Dosis 2 de ISEMID® = 0,26 mg/kg/d correspondiente en efecto diurético a una dosis de **furosemida de 3,5 mg/kg/d**. La dosis 2 se mantuvo durante **un máximo de 5 días** y luego se disminuyó hasta la dosis 1. En caso de falta de eficacia clínica, la dosis 2 se administró de nuevo durante **un máximo de 5 días**.

e. Tratamientos concomitantes

Tabla 10: Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos

Tratamientos concomitantes		
	Tratamientos cardíacos	Tratamientos no cardíacos
 Permitidos	<ul style="list-style-type: none"> › Pimobendán › IECA › Espironolactona 	Fármacos o vacunas: <ul style="list-style-type: none"> › Conforme a su FT › Que no interfieran con la evaluación del tratamiento investigado
 Prohibidos	<ul style="list-style-type: none"> › Otros diuréticos: furosemida, tiacidas › Nuevo tratamiento cardíaco iniciado entre el D0 y el D14 › Cualquier tratamiento que pueda interferir con la evaluación de la respuesta al tratamiento investigado 	<ul style="list-style-type: none"> › AINE en perros con insuficiencia renal › Cualquier tratamiento que pueda interferir con la evaluación del tratamiento investigado

f. Criterios de evaluación

La eficacia y la seguridad de ISEMID® fueron evaluadas utilizando los siguientes criterios:

› Criterios principales y secundarios de eficacia clínica

La eficacia se evaluó mediante **la puntuación del edema pulmonar, la tos, la disnea y la intolerancia al ejercicio**. Los criterios principales y secundarios de eficacia se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Criterios principales y secundarios de eficacia

Criterios	Criterio principal de eficacia*	Criterios secundarios de eficacia el D14 y D84*
	D14 (respecto a D0)	D14 y D84 (respecto a D0)
Edema pulmonar	Disminución	Disminución o mantenimiento en puntuación 1
Tos	Disminución	Disminución
Disnea	Sin empeoramiento	Sin empeoramiento
Intolerancia al ejercicio	Sin empeoramiento	Sin empeoramiento

*Se han de cumplir todas las condiciones para que se considere que el tratamiento ha sido eficaz.

El fracaso terapéutico se definió como:

- › Ninguna disminución de la puntuación del edema pulmonar o
- › Ninguna disminución de la puntuación de la tos o
- › Empeoramiento de la puntuación tanto de la disnea como de la intolerancia al ejercicio, lo que requirió un aumento de la dosis del tratamiento o el uso de tratamiento concomitante no permitido.

Todas las retiradas prematuras ocurridas entre la visita del D0 y el D14 en las que no se pudo descartar la implicación del tratamiento fueron consideradas como fracaso terapéutico.

Los signos clínicos cardíacos y los parámetros evaluados el D84 incluyeron:

- › Parámetros enumerados en la Tabla 9 (edema pulmonar, tos, disnea, intolerancia al ejercicio, puntuación de la condición corporal, peso, apetito, comportamiento, frecuencia cardíaca y respiratoria, soplo cardíaco, tiempo de llenado capilar, crepitantes pulmonares, síncope, ascitis, derrame pleural)
- › Clase de la insuficiencia cardíaca
- › NT-proBNP
- › Calidad de vida



› Criterio secundario de tiempo transcurrido hasta el acontecimiento

Se evaluó el siguiente criterio de tiempo transcurrido hasta el acontecimiento (población de análisis de la seguridad): tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico, definido como el tiempo hasta que se produjo la muerte por causas cardíacas y/o la retirada prematura por causas cardíacas (Collin 2018, Besche 2019).

Las retiradas prematuras se clasificaron como fracasos terapéuticos, es decir, se consideraron criterios de valoración en el análisis del tiempo transcurrido hasta el acontecimiento. Se definieron como la retirada del estudio antes del D84 por los siguientes motivos:

- › Necesidad de ajustar la dosis diurética de manera que es incompatible con la dosis establecida en el protocolo o
- › Necesidad de administrar un tratamiento concomitante no permitido o de ajustar la dosis de un tratamiento concomitante antes del D14.

› Criterios de seguridad

- › Incidencia de acontecimientos adversos, evolución temporal de los parámetros sanguíneos.

› Otros criterios

- › Cumplimiento terapéutico el D14 y D84, dosis del tratamiento, evaluación del investigador y el propietario.

B. RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO

1. POBLACIÓN ANALIZADA

Se incluyeron un total de **321 perros** de **7** países europeos (Tabla 12).

Tabla 12: Distribución de los centros del estudio y perros seleccionados por país

Países	Número de centros	Número de perros incluidos
 Francia	17	125
 Alemania	14	80
 España	5	40
 Países Bajos	3	33
 Bélgica	3	32
 Portugal	2	9
 Italia	2	2
Total	46	321

En el estudio se definieron cuatro poblaciones de análisis como muestra la Tabla 13.

DATOS CLÍNICOS EN PERROS – ESTUDIO CARPODIEM

Tabla 13: Definición de las poblaciones de análisis

Población de análisis de la seguridad	Todos los animales que habían recibido el tratamiento del estudio al menos una vez
Población FAS	Sin tener en cuenta los casos de incumplimiento de los criterios de entrada en el estudio (es decir, perros que habían incumplido los criterios de inclusión o que cumplían algún criterio de exclusión)
Población PPS1	Sin tener en cuenta los casos con un incumplimiento grave que se consideró que podía repercutir en la evaluación del criterio principal de eficacia (es decir, respuesta clínica el D14)
Población PPS2	Sin tener en cuenta los casos con un incumplimiento grave que se consideró que podía repercutir en la evaluación del criterio de eficacia del D84

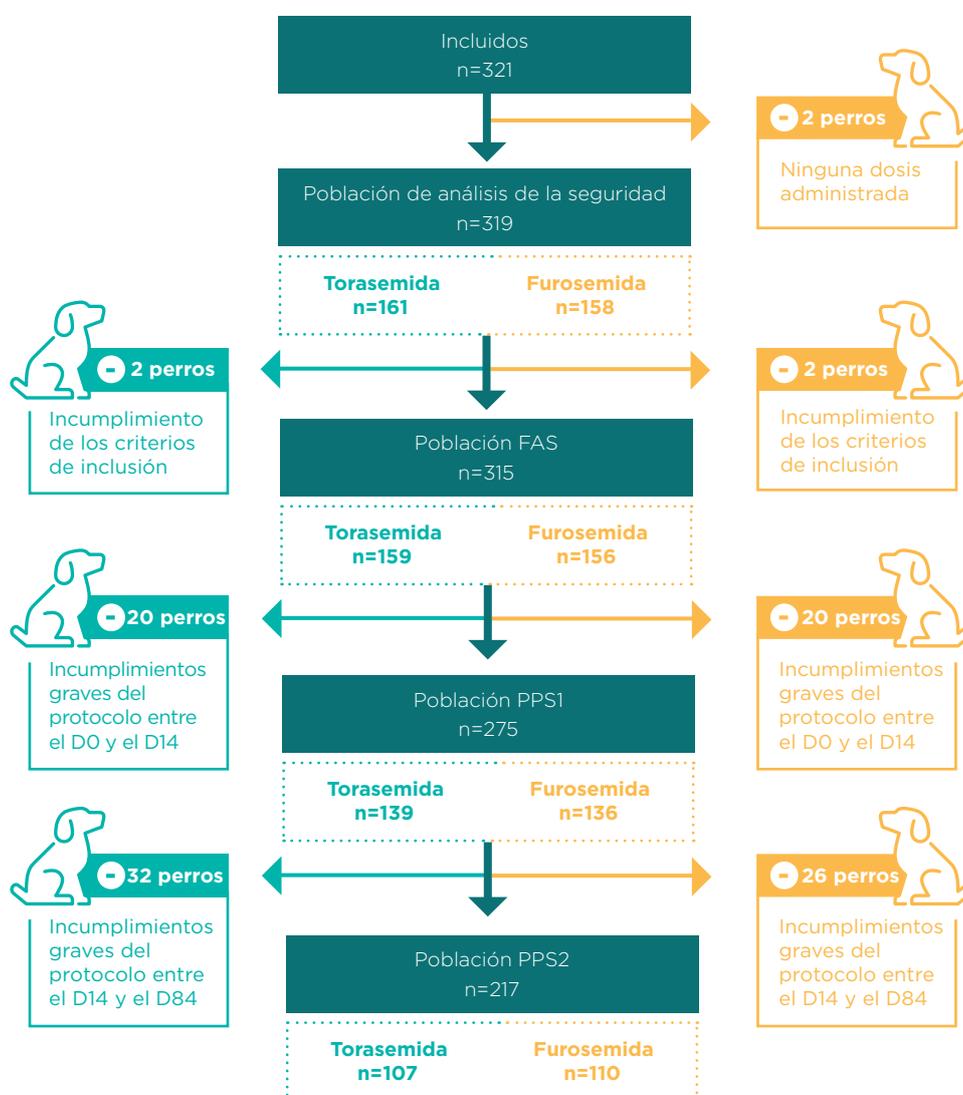


Figura 22: Poblaciones analizadas

No hay ninguna diferencia en la distribución de los incumplimientos entre ambos grupos.



2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Las características basales de las poblaciones analizadas se presentan en la Tabla 14.

Las características de la población son **representativas de la población de perros con insuficiencia cardíaca congestiva asociada a EDVM** (sexo, edad, peso, clase del ISACHC) y están **bien equilibradas entre los dos grupos de tratamientos**. Todos los perros de ambos grupos cumplen los criterios de inclusión.

Conforme a los criterios de exclusión, **ninguno de los perros incluidos en el estudio había recibido antes tratamiento diurético oral**. En este estudio, la furosemida y la torasemida se administraron como **tratamiento de primera elección***.

Tabla 14: Características basales de los perros en el momento de la inclusión (población FAS)

Características	Media (± DE) o % de perros	
	ISEMID® n=159	Furosemida n=156
Edad (años)	11,0 ± 3,1	11,3 ± 2,6
Peso (kg)	10,0 ± 7,1	10,6 ± 6,3
Sexo		
Macho	56,6	57,1
Hembra	43,4	42,9
Esterilizados/Castrados	39,0	41,7
Razas		
Mestizos	22,0	26,3
Cavalier King Charles	17,6	15,4
Otras razas puras	60,4	58,3
Tipo de IC		
Clase II	71,1	72,4
Clase IIIA	28,9	27,6
Clase IIIB	0,0	0,0
Edema pulmonar		
Leve	71,1	72,4
Moderado	25,8	21,8
Grave	3,1	5,8
Congestión venosa pulmonar		
Presente	58,5	55,8
Signos clínicos en el momento de la inclusión		
Tos (ausente/ocasional/frecuente/persistente)	0/16,4/69,2/14,5	0/23,7/62,2/14,1
Disnea (ausente/moderada/marcada/severa)	0/66,7/30,8/2,5	0/71,8/26,9/1,3
Intolerancia al ejercicio (ausente/leve/grave/irrealizable)	0/68,6/30,8/0,6	0/70,5/28,2/1,3
Crepitantes pulmonares (ausentes/débiles/presentes/generalizados)	32,7/44,0/21,4/1,9	34,6/43,6/19,2/2,6
Soplo cardíaco (ausente/débil/moderado/intenso)	0/8,2/23,3/68,5	0/9,6/21,2/69,3
Episodios de síncope (ninguno; <4/mes; >4/mes)	86,8/9,4/3,8	87,2/10,3/2,6
Comportamiento (normal/disminuido/actividad mínima)	34,6/59,1/6,3	35,9/60,3/3,8
Ascitis (ausencia)	100	100

*Se permitió la administración oral en el último mes de una dosis de furosemida durante 2 días inferior a 4 mg/kg/d siempre y cuando los perros cumplieren los criterios en el momento de la inclusión (véase la Tabla 9).

DATOS CLÍNICOS EN PERROS - ESTUDIO CARPODIEM

Tratamiento antes del ensayo	Media (\pm DE) o % de perros	
	ISEMID® n=159	Furosemida n=156
Ningún tratamiento	47,8	44,2
IECA	22,0	25,6
IECA + pimobendán	3,8	3,2
IECA + espironolactona	11,3	10,3
IECA + pimobendán + espironolactona	3,1	2,6
Pimobendán	10,1	11,5
Pimobendán + espironolactona	1,9	2,6
PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO FETCH		
	23,9 \pm 12,3	22,7 \pm 12,8
Parámetros radiográficos, ecográficos y del ECG		
ECG (normal*)	88,5	86,5
BVHS	11,9 \pm 1,0	11,7 \pm 1,0
AI/Ao	2,0 \pm 0,4	2,0 \pm 0,4
LVIDD normalizado	1,79 \pm 0,42	1,78 \pm 0,41
LVIDS normalizado	0,91 \pm 0,24	0,92 \pm 0,29
Análisis bioquímico		
Creatinina (μ mol/l)	66,3 \pm 21,7	70,0 \pm 24,8
Urea (BUN) (mmol/l)	7,6 \pm 3,3	7,7 \pm 3,8
Clase NT-proBNP		
≤900	33,3	37,7
>900 y ≤1800	21,2	25,3
>1800	45,5	37,0
Análisis de orina		
Densidad de la orina	1030,3 \pm 13,0	1030,5 \pm 13,5

*El ECG se consideró normal si se cumplían los siguientes supuestos: ritmo sinusal normal, ausencia de extrasístole ventricular, ausencia de taquicardia ventricular, ausencia de extrasístole supraventricular, ausencia de fibrilación auricular, ninguna otra anomalía.





3. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES CARDÍACOS ANTES O DURANTE EL ESTUDIO

Los tratamientos concomitantes cardíacos administrados antes o durante el estudio se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Distribución de los perros según el tratamiento concomitante cardíaco en cada grupo (población FAS)

	Torasemida	Furosemida
	N=159 N.º perros (%)	N=156 N.º perros (%)
Perros con una administración limitada de furosemida (<4mg/kg/d durante un máximo de 2 días) antes o el día 0	17 (10,7 %)	18 (11,5 %)
Perros tratados con pimobendán antes o durante el estudio	70 (44,0 %)	64 (41,0 %)
Perros tratados con IECA antes o durante el estudio	94 (59,1 %)	85 (54,5 %)
Perros tratados con espironolactona antes o durante el estudio	33 (20,8 %)	36 (23,1 %)
Perros tratados con otros fármacos cardiovasculares* antes o durante el estudio	7 (4,4 %)	5 (3,2 %)

*incl. sildenafilo y digoxina

4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En ambos grupos de tratamiento, la respuesta el D14 y el D84 fue eficaz en términos de:

- › Disminución simultánea de la puntuación del edema pulmonar y la tos
- › Ningún empeoramiento de la disnea y la intolerancia al ejercicio respecto a la evaluación del día 0

› Criterio principal de eficacia (D14)

El porcentaje de perros de la población FAS que el D14 cumplieron el criterio **principal de eficacia** fue del 74,4 % en el grupo que recibió ISEMID® y del 73,5 % en el grupo de la furosemida. **El análisis estadístico permitió concluir la no inferioridad de la eficacia entre los dos grupos de tratamiento con un cociente de riesgos del 1,01 (IC del 95 %: 0,89-1,15, p=0,8706).**

› Criterio secundario de eficacia (D14 y D84)

› D14

El porcentaje de perros de la población FAS que el D14 cumplieron el criterio **secundario de eficacia** fue del 82,1 % en el grupo que recibió ISEMID® y del 80,1 % en el grupo de la furosemida.

El análisis estadístico permitió concluir la no inferioridad de la eficacia entre los dos grupos de tratamiento con un cociente de riesgos del 1,02 (IC del 95 %: 0,92-1,13, p=0,7214).

Los distintos tratamientos cardíacos administrados antes de la inclusión no ejercieron ningún efecto sobre los resultados de la eficacia.

› D84

En la visita del D84, el porcentaje de perros de la población FAS que cumplieron el criterio secundario de eficacia fue del 60,8 % en el grupo que recibió ISEMID® y 58,9 % en el grupo de la furosemida.

El análisis estadístico permitió concluir la no inferioridad de la eficacia entre los dos grupos de tratamiento con un cociente de riesgos del 1,05 (IC del 95 %: 0,88-1,25, p=0,6031).

DATOS CLÍNICOS EN PERROS – ESTUDIO CARPODIEM

› Retirada temprana del estudio

- › Un total de **90 perros** abandonaron el estudio de forma temprana: 44/159 en el grupo que recibió ISEMID® y 46/156 en el grupo de la furosemida.
- › La causa más frecuente de la retirada temprana en el grupo de la **furosemida** fue la **enfermedad cardíaca en el 23,1 %** de los perros, mientras que en los **animales que recibieron ISEMID®, la distribución fue equivalente** entre las causas de **origen cardíaco (13,8 %) y no cardíaco (13,8 %)**.

5. ANÁLISIS DEL TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA EL ACONTECIMIENTO

El análisis del tiempo transcurrido hasta el acontecimiento con el criterio de valoración de muerte o eutanasia por causas cardíacas o retirada temprana del estudio debido a causas cardíacas mostró que el tratamiento con ISEMID® estuvo asociado con un *hazard ratio* equivalente a 0,47 (IC del 95 %, 0,28-0,80; p=0,006).

- › Este valor indica una disminución del **53 % en el riesgo de muerte o eutanasia debido a la enfermedad cardíaca o a su empeoramiento** en los perros que recibieron ISEMID® respecto a los perros tratados con furosemida (Figura 23).

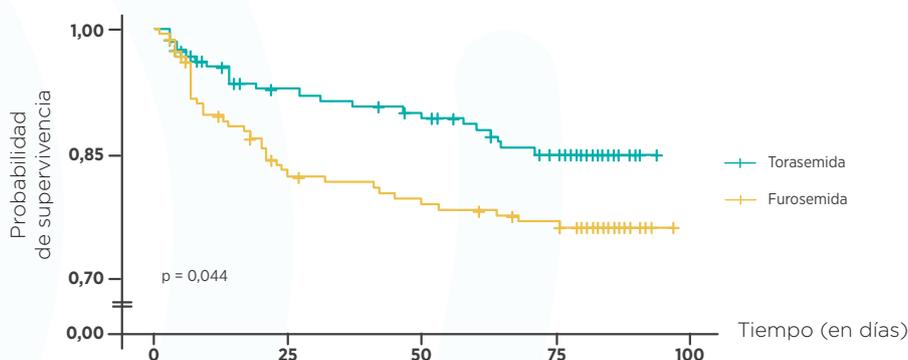


Figura 23: Curva de supervivencia para la morbilidad-mortalidad cardíaca (población de análisis de seguridad)

El modelo de riesgos proporcionales de Cox de análisis multivariable reveló que:

- › El tratamiento con **ISEMID®** se asoció con un menor riesgo de muerte cardíaca o retirada temprana por causas cardíacas, es decir, **un mejor pronóstico cardíaco**.
- › **La presencia de disnea, taquicardia y elevación del NT-proBNP** se asociaron con un mayor riesgo de muerte cardíaca o retirada temprana por causas cardíacas, es decir, un peor pronóstico (Tabla 16).

Tabla 16: Incidencia de muerte cardíaca y/o retirada temprana por causas cardíacas

Variabes	Comparación	HR	IC del 95 %	Valor p
Tratamiento	Torasemida frente a furosemida	0,47	0,28-0,80	0,006
Disnea	Disnea marcada o distrés respiratorio	3,33	1,95-5,69	<0,001
AI/Ao	≥1,9 frente a <1,9	2,51	1,24-5,07	0,011
NT-proBNP	>900 frente a ≤900	3,80	1,46-9,93	0,006



6. EVOLUCIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS CARDÍACOS

Todos los signos clínicos cardíacos mejoraron a partir del D4.

El porcentaje de perros que no presentaba edema pulmonar el D84 fue similar entre los grupos de tratamiento.

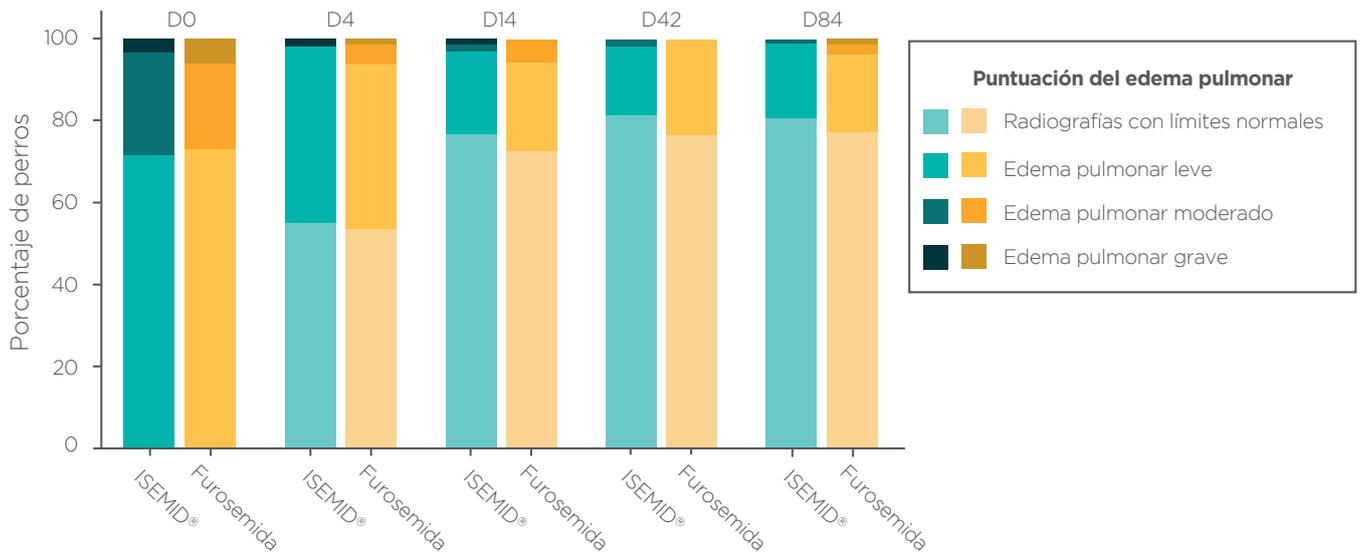


Figura 24: Distribución de los perros según la puntuación del edema pulmonar en cada visita en los grupos que recibieron ISEMID® y furosemida (población FAS)

El resto de parámetros clínicos – **tos, disnea, intolerancia al ejercicio**, puntuación de la condición corporal, peso, apetito, comportamiento, frecuencia cardíaca y respiratoria, soplo cardíaco, tiempo de llenado capilar, crepitantes pulmonares, síncope y congestión venosa pulmonar – manifestaron en términos generales un grado de mejora similar en cada grupo de tratamiento.



7. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Todos los perros de la población FAS fueron categorizados en el momento de la inclusión en la clase II o IIIA de la clasificación modificada del ISACHC. El D84, la categoría de prácticamente todos los perros era la clase IC o II de la clasificación modificada del ISACHC según la distribución que se muestra en la Tabla 17 y la Figura 25.

Tabla 17: Distribución de los perros de la población FAS de acuerdo con la clase de la clasificación modificada del ISACHC en el D0 y el D84

	VISITA del D0		VISITA del D84	
	ISEMID® n=159	FUROSEMIDA n= 156	ISEMID® n=159	FUROSEMIDA n= 156
Clase IA	0	0	0	0
Clase IB	0	0	0	0
Clase IC	0	0	40 (34,5 %)	45 (41,3 %)
Clase II	113 (71,1 %)	113 (72,4 %)	75 (64,7 %)	60 (55,0 %)
Clase IIIA	46 (28,9 %)	43 (27,6 %)	1 (0,9 %)	3 (2,8 %)
Clase IIIB	0	0	0	1 (0,9 %)
Datos ausentes	0	0	43	47*

*Se clasificó incorrectamente a un perro en la clase IA el D84.

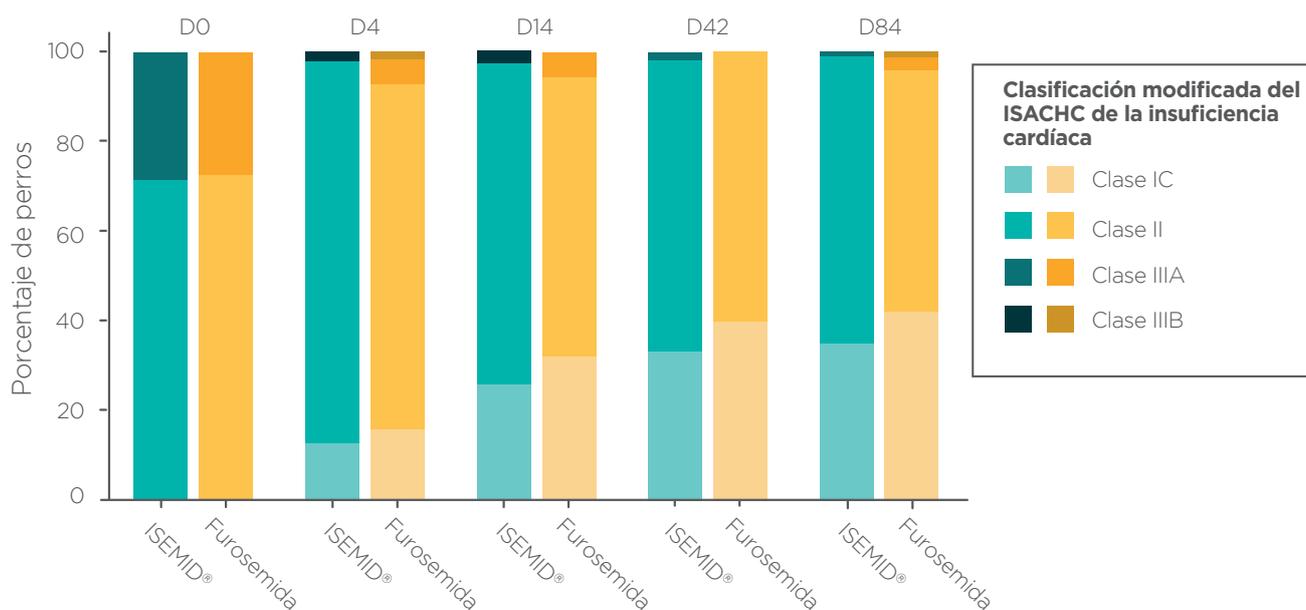


Figura 25: Distribución de los perros de acuerdo con la clase de la clasificación modificada del ISACHC en cada visita del estudio en los grupos que recibieron ISEMID® y furosemida (población FAS)



8. EVOLUCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

› Puntuación del cuestionario FETCH

La puntuación media obtenida en el cuestionario FETCH disminuyó en dos puntos en la visita del D14 y luego en tres puntos en las siguientes visitas en ambos grupos de tratamiento.

› Evaluación global del investigador

Los investigadores calificaron la eficacia global del tratamiento del estudio como **buena o excelente en el 79 % de los perros que recibieron ISEMID® y en el 72 % de los tratados con furosemida.**

9. EVOLUCIÓN DE LA DOSIS DEL TRATAMIENTO

El porcentaje de perros que precisó de un **aumento de la dosis del tratamiento** (de la dosis 1 a la dosis 2) entre el **D0 y el D4** fue **significativamente superior en el grupo de la furosemida (7,4 % frente a 1,3 % en el grupo que recibió ISEMID®; p=0,01)**, lo que indica una mayor capacidad de ISEMID® respecto a la furosemida de mejorar los signos clínicos con una menor necesidad de incrementar la dosis en el periodo inicial de tratamiento.

10. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

El D14, **el cumplimiento del tratamiento** por parte del propietario fue **significativamente superior en los perros que recibían ISEMID® (98 %)** en comparación con los tratados con furosemida **(92 %)** ($p=0,023$), lo que indica que la administración una vez al día de ISEMID® se completó con mayor frecuencia que las dos tomas diarias de furosemida.

11. ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO

La tasa de aceptación voluntaria fue del **80 %** en el caso de ISEMID®, lo que corresponde al número de dosis tomadas de forma voluntaria expresadas como porcentaje respecto al total de dosis ofrecidas a todos los perros a lo largo del periodo documentado.



Eficacia clínica de ISEMID® – mensajes principales

- › Cuando se administra como tratamiento de primera elección a perros con edema pulmonar debido a ICC secundaria a EDVM, ISEMID® no es inferior a la furosemida en cuanto a su capacidad de mejora de los signos radiográficos y clínicos de la ICC.
- › Tras 3 meses de tratamiento, el riesgo de muerte/eutanasia por causas cardíacas o fracaso terapéutico fue dos veces menor en los perros tratados con ISEMID® en comparación con los tratados con furosemida.
- › Durante las dos primeras semanas de tratamiento, la necesidad de aumentar la dosis de ISEMID® fue menor en comparación con la furosemida.
- › ISEMID® se asoció con una mejora de la calidad de vida, una mayor satisfacción con los resultados por parte del veterinario y un mayor cumplimiento terapéutico por parte del propietario.

IV. TOLERABILIDAD

A. TOLERABILIDAD GENERAL EN LOS PERROS – SEGURIDAD EN LA ESPECIE DE DESTINO

CEVA Santé Animale llevó a cabo un primer estudio de seguridad conforme a BPL en la especie de destino para evaluar la toxicidad general de ISEMID® en perros Beagle tras la administración oral de una dosis equivalente a la dosis más alta recomendada o de una dosis tres veces y cinco veces la dosis más alta recomendada durante 26 semanas (Petus 2015).

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

En este estudio, la dosis "X" se corresponde a la dosis terapéutica más alta probablemente administrada para el tratamiento de una insuficiencia cardíaca grave:

- › x0= 0, perros de control
- › x1= 0,25 mg/kg una vez al día tras una dosis de inducción de 0,5 mg/kg
- › x3= 0,75 mg/kg una vez al día tras una dosis de inducción de 1,5 mg/kg
- › x5= 1,25 mg/kg una vez al día tras una dosis de inducción de 2,5 mg/kg

Treinta y dos perros Beagle, con un peso entre 8,1 y 12,2 kg en el momento de la inclusión, fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento como se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18: Grupos de tratamiento en el estudio de seguridad en la especie de destino

N.º y nombre del grupo	Dosis (mg/kg/d)		Número de animales				
	Inducción (de D1 a D5)	Mantenimiento (de D6 a D182)	Periodo principal (D1 a D182)		Periodo de seguimiento sin tratamiento (D183 a D211)		
			Macho	Hembra	Macho	Hembra	
1	x0	-	-	4	4	1	1
2	x1	0,5	0,25	4	4	1	1
3	x3	1,5	0,75	4	4	1	1
4	x5	2,5	1,25	4	4	1	1

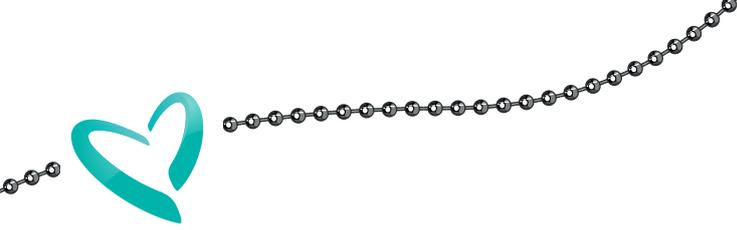
Seis perros de cada grupo fueron eutanasiados al final del periodo de administración de 182 días y en el periodo posterior de 28 días, se realizó el seguimiento de un macho y una hembra de cada grupo antes de eutanasiarlos.

Los parámetros evaluados fueron:

- › Observación clínica general, incluido el peso y la exploración física
- › Consumo de alimento y agua
- › Electrocardiograma y presión sanguínea

Los análisis realizados fueron:

- › Muestras sanguíneas: análisis hematológico y bioquímico, aldosterona en suero
- › Muestra de orina
- › Necropsia



2. RESULTADOS

a. Mortalidad / morbilidad

No se produjeron muertes durante el estudio.

b. Observación clínica

Además de la diuresis, se apreció sequedad de la mucosa de la cavidad oral y el número de perros afectado fue algo superior en los grupos x3 y x5.

c. Consumo de alimento y agua

› **El consumo de alimento** disminuyó en ambos sexos, sobre todo en los grupos x3 y x5. Sin embargo, la adición de un alimento en lata supuso un incremento considerable del apetito.

› **El consumo de agua** aumentó en ambos sexos de forma dependiente de la dosis:

- En el grupo x1, el consumo de agua pareció estabilizarse tras 3 semanas.
- En los grupos x3 y x5 se observó un aumento similar en el consumo de agua de hasta 8 veces respecto al grupo de control. El consumo de agua pareció seguir aumentando a lo largo del periodo de seis meses del estudio en ambos grupos.

d. ECG

En algunos animales del grupo x5, se observaron alteraciones en el ECG sin ningún signo clínico (aumento de la onda P y/o intervalo QT). No se puede excluir el papel causal de los cambios en los electrolitos plasmáticos descritos más abajo.

e. Análisis de sangre

› Análisis hematológico

Se detectó hemoconcentración durante el periodo del estudio.

- › Se observó un aumento del recuento de glóbulos rojos durante el periodo del estudio. La magnitud de estos cambios fue dependiente de la dosis y todos los grupos recuperaron los valores normales durante el periodo de seguimiento sin tratamiento. Lo más probable es que estas alteraciones se deban a un volumen de orina superior al volumen ingerido de líquidos.
- › La hemoglobina y el hematocrito mostraron el mismo patrón descrito en el recuento de glóbulos rojos.

› Análisis bioquímico

Se observaron efectos coherentes con el efecto farmacológico de la torasemida:

- › aumento reversible de las concentraciones séricas de urea, creatinina, glucosa, calcio, magnesio y aldosterona;
- › disminución reversible de las concentraciones séricas de fósforo, cloro y sodio.

f. Análisis de orina

› Densidad de la orina

Como cabía esperar, ISEMID® redujo la densidad de orina sobre todo en los grupos x3 y x5 de forma dependiente de la dosis.

› pH de la orina

Los valores de pH de la orina mostraron una tendencia a ser superiores en los perros que recibieron ISEMID®, aunque presentaron una gran variabilidad.

g. Análisis histopatológico

Se observaron alteraciones histopatológicas con las dosis x3 y x5:

- › hipertrofia/hiperplasia mínima en las glándulas suprarrenales que remitió durante el periodo de seguimiento de 28 días;
- › inflamación intersticial, dilatación de los túbulos renales y quistes en los riñones que seguían presentes tras el periodo de seguimiento de 28 días, posiblemente debido a los cambios hemodinámicos renales derivados de la administración de torasemida y no asociados con indicios de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial. Las lesiones renales se observaron en menor grado en los perros del grupo x3.

B. DATOS DE SEGURIDAD DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS – DATOS PUBLICADOS

Se registraron los acontecimientos adversos durante el estudio TEST (Chetboul 2017 – véase el apartado III B).

a. Parámetros de seguimiento

La seguridad se evaluó según:

- › la incidencia de acontecimientos adversos;
- › los cambios en el estadio de la IRIS y en los valores de creatinina y potasio.

b. Resultados

› Acontecimientos adversos que condujeron a la retirada del estudio:

El número de perros retirados del estudio antes del D84 debido a acontecimientos clínicos distintos a muerte cardíaca fue similar en términos generales en ambos grupos de tratamiento (Tabla 19).

Tabla 19: Acontecimientos que condujeron a la retirada durante el seguimiento total del estudio (excepto muerte cardíaca)

	Torasemida N=180	Furosemida N=186
Mortalidad por acontecimientos adversos renales	8 (4 %)	4 (2 %)
Acontecimientos adversos (todos)	23 (13 %)	15 (8 %)

No se halló una diferencia significativa en la incidencia de muerte (espontánea o eutanasia) debida a acontecimientos renales entre los grupos de la torasemida (4 %) y la furosemida (2 %).

Asimismo, no se produjo una diferencia significativa en los acontecimientos (cardíacos, renales o electrolíticos) que condujeron a la retirada del estudio entre los dos grupos de tratamiento.

› Acontecimientos adversos notificados

- › Los acontecimientos adversos relacionados con la incomodidad derivada de los efectos farmacológicos previstos (poliuria-polidipsia o incontinencia urinaria, o ambos, asociados con un potente efecto diurético) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de la torasemida (20 %) que en el de la furosemida (4 %).
- › Los acontecimientos adversos renales (desde un aumento leve en los parámetros renales, aunque siguieran situados en el intervalo de referencia, hasta una insuficiencia renal aguda) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de la torasemida (18 %) que en el de la furosemida (4 %). **Estos acontecimientos adversos renales en el grupo de la torasemida se observaron principalmente en el estudio 1** (23 % en el estudio 1 frente a 14 % en el estudio 2), lo que motivó los cambios en las dosis administradas como descrito anteriormente: **menor ajuste de dosis (0,1 mg/ kg/d), posible disminución de la dosis a 0,1 mg/kg/d y dosis máxima de 0,6 mg/kg en el estudio 2.**
- › La incidencia de muerte por causas renales fue similar en ambos grupos.

› Parámetros renales

- › En el grupo de la torasemida, los valores séricos de creatinina fueron superiores y los de potasio inferiores, aunque se mantuvieron dentro del intervalo de referencia del laboratorio a excepción de la creatinina que se situó algo por encima del límite superior.



C. ESTUDIO CARPODIEM

El estudio CARPODIEM evaluó la seguridad de ISEMID® en comparación con la furosemida. Los materiales y los métodos del estudio global se describen en el apartado III, "Datos clínicos en perros - estudio CARPODIEM".

a. Criterios de seguimiento

- › Incidencia de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves
 - Los acontecimientos adversos se definieron como cualquier observación en el perro que no fuera favorable y que se produjera tras el uso de los fármacos del estudio, **independientemente de que se considerasen o no relacionados con su administración.**
 - Los acontecimientos adversos graves se definieron como aquellos acontecimientos potencialmente mortales o causantes de una discapacidad persistente o significativa o la muerte.
- › Evolución temporal de los parámetros sanguíneos
- › Evaluación del investigador de la seguridad del tratamiento analizado

b. Resultados

› Acontecimientos adversos

Todos los acontecimientos adversos (AA), incluidas las anomalías laboratoriales en perros sin signos clínicos, fueron notificados por los investigadores. Esto ayuda a explicar el elevado número de AA registrado en ambos grupos. Se registraron un total de 447 AA en 193 perros (60,5 %) durante el periodo de 3 meses del estudio. De estos AA, el 64 % (286 AA) fueron considerados como AA relacionados con el tratamiento.

Tabla 20: Distribución de los perros según la incidencia de AA en cada grupo de tratamiento investigado (población de análisis de la seguridad)

	ISEMID® n=161	Furosemida N=158	Valor de p (Chi ²)
Perros con al menos un AA	109 (67,7 %)	84 (53,2 %)	0,008
Perros con al menos un AA relacionado con el tratamiento	85 (52,8 %)	39 (24,7 %)	<0,0001
Perros retirados del estudio por un AA	27 (16,8 %)	15 (9,5 %)	0,055
Perros eutanasiados o muertos por un AA	12 (7,5 %)	11 (7,0 %)	0,865

Al final del estudio, el número de muertes causadas por un AA fue equivalente en ambos grupos (Tabla 20).

› Acontecimientos adversos renales y urinarios

- › En el grupo de ISEMID® se produjeron 117 AA urinarios y renales en 74 perros (46 %) frente a 47 AA en 30 perros (19 %) en el grupo de la furosemida ($p < 0,001$, Chi^2).
- › De estos AA, la insuficiencia renal fue el más frecuente con un total de 103 casos en 69 perros (42,9 %) del grupo ISEMID®: 89 AA (86 %) se clasificaron como elevación de los parámetros renales y 14 AA (14 %) como fallo renal. En la mayoría de los perros, la "insuficiencia renal" según la clasificación de farmacovigilancia consistió en un aumento asintomático del valor de BUN/creatinina en la visita del D4. No requirió ningún tratamiento específico y no afectó a la continuidad del perro en el estudio. En la mayoría de animales, los valores renales o bien habían disminuido el D14, o bien no mostraron más cambios clínicos relevantes a lo largo de la duración del estudio.
- › Se notificaron AA renales graves en 8 perros (5,0 %) del grupo ISEMID® frente a 1 perro (0,6 %) del grupo de la furosemida, sobre todo en las primeras dos semanas de tratamiento ($p = 0,037$, Fisher). Estos AAG renales afectaron a perros con parámetros renales basales que hacían sospechar de una enfermedad renal preexistente.

› Trastornos sistémicos

- › Otros AA frecuentes relacionados con el tratamiento fueron los trastornos sistémicos: 42 AA observados en 25 perros (15,5 %) del grupo ISEMID® frente a 14 AA en 13 perros del grupo de la furosemida (8,2 %) ($p = 0,044$, Chi^2).
- › Estos acontecimientos adversos fueron principalmente anorexia y letargo. La mitad de los acontecimientos de anorexia (8 casos) y letargo (5 casos) se registraron en perros que también presentaban insuficiencia renal clínica.

› Trastornos digestivos

- › Los trastornos del aparato digestivo relacionados con el tratamiento se notificaron en el 11,2 % de los perros del grupo ISEMID® y en 7,0 % de los perros del grupo de la furosemida ($p = 0,190$, Chi^2).
- › En el grupo ISEMID®, los vómitos se asociaron a menudo con una insuficiencia renal clínica.

› Acontecimientos adversos graves

Se registraron un total de 70 acontecimientos adversos graves (AAG) en el 13,8 % de los perros durante el periodo de 3 meses del estudio. Cuarenta y seis AAG (65,7 %) fueron considerados como AAG relacionados con el tratamiento.

No se produjeron diferencias en la mayoría de las distribuciones de los perros según la clasificación de órganos del sistema de los AAG. Los AAG relacionados con el tratamiento clasificados como "trastornos renales y urinarios" y "trastornos sistémicos" se notificaron con una mayor frecuencia en el grupo ISEMID® (5,6 % y 5,0 % de los perros, respectivamente) en comparación con el grupo de la furosemida (0,6 % y 0,6 % de los perros, respectivamente) ($p = 0,020$ y $p = 0,037$, respectivamente, Fisher).

› Otros parámetros

No se hallaron diferencias clínicas importantes entre los grupos de tratamiento en los parámetros siguientes: ratio proteína/creatinina en orina (UPC), fosfatasa alcalina, ALT o electrolitos en suero.





D. ESTUDIO SAFEDIEM

Ceva llevó a cabo un estudio de seguridad denominado estudio SAFEDIEM (por sus siglas en inglés, SAFETY Diuretic Easy Management) en la especie de destino (Besche 2017 b) conforme a las BPC a fin de evaluar la seguridad a largo plazo de ISEMID® en condiciones de campo en comparación con la furosemida. El estudio se diseñó como un seguimiento (6 meses) del estudio de eficacia CARPODIEM (Besche 2017 a) y se realizó entre abril de 2015 y junio de 2016.

De la población del estudio CARPODIEM, se incluyeron 41 perros con insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a EDVM. Los perros fueron seleccionados en centros de Bélgica, Francia, Alemania, Portugal y España.

1. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

- › Se programaron **5 visitas obligatorias** durante el seguimiento de cada perro del D0 al D168
- › Se efectuó **una visita adicional** en caso de retirada prematura
- › Se estableció **1 dosis** para cada tratamiento

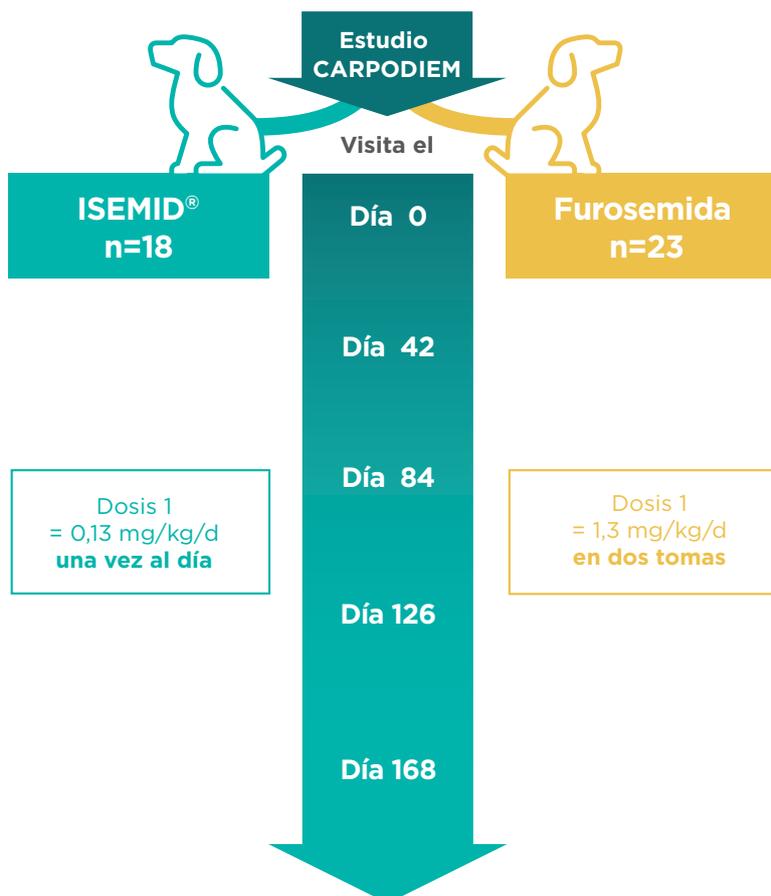


Figura 26: Diseño del estudio SAFEDIEM

b. Protocolo

› Criterios de inclusión

Los perros incluidos:

- › habían participado y terminado en su totalidad el estudio CARPODIEM;
- › presentaban un estado clínico y cardíaco estable el día 0 (es decir, no requerían adaptar el tratamiento cardíaco o diurético);
- › recibían un tratamiento cardíaco convencional (IECA ± pimobendán ± espironolactona) en una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la inclusión.

› Criterios de exclusión

- › clase III (A y B) en la clasificación modificada del ISACHC (véase el Anexo 2);
- › enfermedad cardíaca distinta a EDVM;
- › edema pulmonar moderado o grave;
- › hipovolemia o deshidratación;
- › alteración de la función renal antes de la inclusión definida como urea en sangre >1,0 g/l o 17 mmol/l (BUN equivalente: 0,47 g/l o 7,9 mmol/l) y creatinina en sangre >16 mg/l o 141,6 µmol/l;
- › ascitis y/o derrame pleural;
- › perros en los que el enmascaramiento del investigador clínico se había roto durante el estudio CARPODIEM.

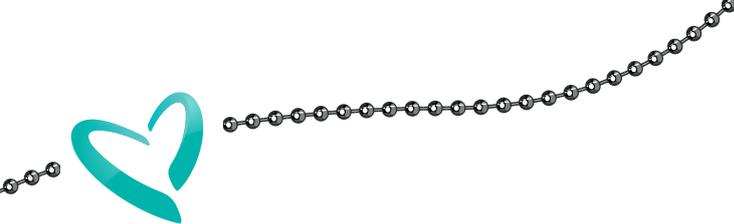
› Programación de las visitas

Se evaluaron los mismos parámetros de seguimiento que en el estudio CARPODIEM durante las 5 visitas obligatorias descritas en la Tabla 21.

Tabla 21: Programación de las visitas en el estudio SAFEDIEM

Visita el día	D0	D42	D84	D126	D168	Retirada prematura
Examen clínico	X	X	X	X	X	X
Cuestionario FETCH	X	X	X	X	X	X
ECG ¹	X	1	1	1	1	1
Radiografía de tórax	X	X	X	X	X	X
Ecocardiografía	X				X	X
Muestra de sangre (NT-proBNP)	X				X	X
Muestra de sangre (Análisis hematológico/bioquímico)	X	X	X	X	X	X
Muestra de orina	X	X	X	X	X	X

¹El electrocardiograma se debía realizar únicamente en caso de detectar una anomalía en el ritmo cardíaco



› Criterios de evaluación

La seguridad de ISEMID® se evaluó según los siguientes criterios:

Criterios principales de seguridad:

- › Incidencia de acontecimientos adversos
- › Incidencia de acontecimientos adversos graves

Criterios secundarios de seguridad:

- › Evolución temporal de los parámetros sanguíneos
- › Evaluación del investigador de la seguridad del tratamiento analizado

2. RESULTADOS

a. Población de análisis

De todos los perros incluidos, la población de análisis de la seguridad, compuesta por todos los animales que habían recibido el tratamiento del estudio al menos una vez, se definió como muestra la Figura 27.

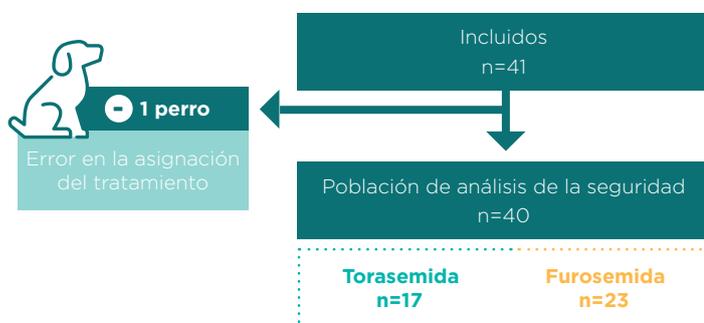


Figura 27: Población de análisis del estudio SAFEDIEM

Las características de la población de análisis de la seguridad son representativas de la población de perros con insuficiencia cardíaca congestiva asociada a EDVM (sexo, edad, peso, clase del ISACHC) y están bien equilibradas entre los dos grupos de tratamientos (Tabla 22).

Tabla 22: Características basales de los perros en el momento de la inclusión

Características	Media (± DE) o % de perros	
	ISEMID® n=17	Furosemida n=23
Edad (años)	11,5 ± 3,0	11,8 ± 2,1
Peso (kg)	9,4 ± 7,2	9,1 ± 6,0
Sexo		
Macho	52,9	69,6
Hembra	47,1	30,4
Esterilizados/Castrados	29,4	39,1
Razas		
Mestizos	29,4	39,1
Cavalier King Charles	11,8	13,0
Otras razas puras	58,8	47,9
Clase de la IC		
Clase IC	47,1	47,8
Clase II	52,9	52,2

Edema pulmonar	Media (± DE) o % de perros	
	ISEMID® n=17	Furosemida n=23
Límites normales	88,2	82,6
Leve	11,8	17,4
Congestión venosa pulmonar		
Presente	5,9	21,7
Signos clínicos en el momento de la inclusión		
Tos (ausente/ocasional/frecuente/persistente)	52,9/41,2/5,9/0,0	60,9/34,8/4,3/0,0
Disnea (ausente/moderada/marcada/severa)	70,6/29,4/0,0/0,0	82,6/17,4/0,0/0,0
Intolerancia al ejercicio (ausente/leve/grave/irrealizable)	70,6/29,4/0,0/0,0	87,0/13,0/0,0/0,0
Crepitantes pulmonares (ausentes/débiles/presentes/generalizados)	94,1/5,9/0,0/0,0	100,0/0,0/0,0/0,0
Soplo cardíaco (ausente/débil/moderado/intenso)	0,0/11,8/17,6/70,6	4,3/30,4/21,7/43,4
Episodios de síncope (ninguno;<4/mes;>4/mes)	100,0/0,0/0,0	100,0/0,0/0,0
Comportamiento (normal/disminuido/actividad mínima)	88,2/11,8/0,0	95,7/4,3/0,0
Ascitis (ausencia)	100,0	100,0
Tratamiento antes del ensayo		
Ningún tratamiento	17,6	26,1
Solo IECA	29,4	30,4
IECA + pimobendán	5,9	4,3
IECA + espironolactona	5,9	8,7
IECA + pimobendán + espironolactona	5,9	8,7
Solo pimobendán	35,3	21,7
PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO FETCH		
	4,9 ± 5,4	3,5 ± 5,1
Parámetros radiográficos, ecográficos y del ECG		
ECG (normal*)	86,7	95,7
BVHS	11,5 ± 1,1	11,0 ± 0,8
AI/Ao	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,4
Análisis bioquímico		
Creatinina	86,9 ± 23,4	87,0 ± 32,4
Urea (BUN) (mmol/l)	10,8 ± 4,3	8,8 ± 3,3
Clase NT-Pro BNP		
≤900	56,3	69,6
>900 y ≤1800	18,8	13,0
>1800	25,0	17,4
Análisis de orina		
Densidad de la orina	1018,8 ± 8,9	1027,1 ± 12,0



b. Resultados de seguridad

› Criterios principales de seguridad

Acontecimientos adversos

Se registraron un total de 38 acontecimientos adversos (AA) en 23 perros (57,5 %) durante el periodo de 6 meses del estudio.

- › 12/17 (70,6 %) perros manifestaron al menos un AA en el grupo ISEMID®
- › 11/23 (47,8 %) perros manifestaron al menos un AA en el grupo de la furosemida

La proporción de perros que presentó AA entre los grupos no fue estadísticamente diferente ($p=0,15$, Chi^2).

En ambos grupos de tratamiento, se produjeron 7 trastornos renales y urinarios en 5 perros ($p=0,717$, Fisher). Estos trastornos consistieron en una elevación de los parámetros renales, incluido un aumento del BUN y la creatinina séricos, y fueron considerados como relacionados con el tratamiento. Ninguno de los AA fue grave y tampoco requirió un tratamiento específico por parte de los investigadores.

Acontecimientos adversos graves

Se registraron acontecimientos adversos graves (AAG) en 4 perros (10 %) durante el periodo de 6 meses del estudio. De ellos, tres perros estaban recibiendo ISEMID®:

- › Un Bichón frisé de 10 años de edad con EDVM diagnosticada 6 meses antes que manifestó una ICC grave el D52 y fue eutanasiado
- › Un perro mestizo de 14 años de edad con EDVM diagnosticada 3 años antes que murió súbitamente el D25
- › Un perro mestizo de 14 años de edad con una endocardiosis valvular congestiva diagnosticada 14 meses antes que murió súbitamente el D74

Un perro crestado rodesiano de 11 años de edad con EDVM diagnosticada un año antes estaba siendo tratado con furosemida y manifestó una ICC grave el D108 de la que se recuperó tras la hospitalización y el tratamiento con diuréticos intravenosos.

› Criterios secundarios de seguridad

Evolución temporal de los parámetros sanguíneos

El análisis de la evolución de los parámetros biológicos no reveló cambios apreciables en los parámetros hematológicos, los parámetros renales en sangre (BUN y creatinina), los parámetros hepáticos y el ratio proteína/creatinina en orina.

Evaluación del investigador de la seguridad del tratamiento analizado

Los investigadores calificaron la seguridad como buena o excelente en 16 de los 17 perros (94 %) y en 23 de los 23 perros (100 %) que recibían ISEMID® y furosemida, respectivamente.



Seguridad de ISEMID® - mensajes principales

Estudio de tolerabilidad de laboratorio

Efectos clínicos en una dosis de 0,5 mg/kg/día

Los cambios fueron coherentes con el efecto farmacológico de ISEMID® (efecto diurético):

- › sequedad de la mucosa de la cavidad oral;
- › hemoconcentración;
- › aumento reversible de las concentraciones séricas de urea, creatinina, glucosa, calcio, magnesio y aldosterona;
- › disminución reversible de las concentraciones séricas de fósforo, cloro y sodio;
- › disminución de la densidad de la orina y aumento del pH de la orina.

Los aumentos y disminuciones observados permanecieron cerca del intervalo histórico de referencia.

Efectos clínicos en dosis más altas

En la dosis alta (x3 y x5 la dosis de 0,5 mg/kg/día), además del efecto observado en la dosis recomendada, se detectó:

- › disminución del apetito;
- › inflamación intersticial renal y dilatación de los túbulos renales sin indicios de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial.

Se puede considerar también que estos efectos se deben a un efecto diurético excesivo inducido por estas dosis elevadas.

Estudios clínicos de campo

La torasemida tiene potentes efectos diuréticos. Por lo tanto, como con todos los tratamientos diuréticos:

- › debe administrarse la dosis eficaz más baja;
- › la función renal y los electrolitos deben monitorizarse de forma periódica.

No se han observado problemas de seguridad importantes durante los estudios clínicos de campo con ISEMID®:

- › El aumento en los parámetros renales, así como en el BUN y la creatinina séricos fueron frecuentes tanto en los perros que recibieron ISEMID® como furosemida. La mayoría de estos casos consistieron en cambios leves que no precisaron de tratamiento específico o modificaciones en el tratamiento existente.
- › Los perros con sospecha de parámetros renales anormales o enfermedad renal antes del inicio del tratamiento parecieron presentar un mayor riesgo (acontecimientos relacionados con el sistema renal y urinario).

V. INTERACCIONES

La mayoría de perros que presentan una ICC reciben una combinación de fármacos con el objetivo de incrementar su supervivencia y mejorar su calidad de vida disminuyendo los signos de congestión. Una gran parte de los perros con ICC son perros de edad avanzada que pueden manifestar otras enfermedades simultáneas, como osteoartritis o gingivitis, que precisan de tratamientos concomitantes con fármacos como AINE o antibióticos.

La Tabla 23 muestra algunas posibles interacciones que pueden producirse en perros tratados con torasemida (véase también la página 71, ficha técnica de ISEMID®).

Tabla 23: Posibles interacciones con la torasemida

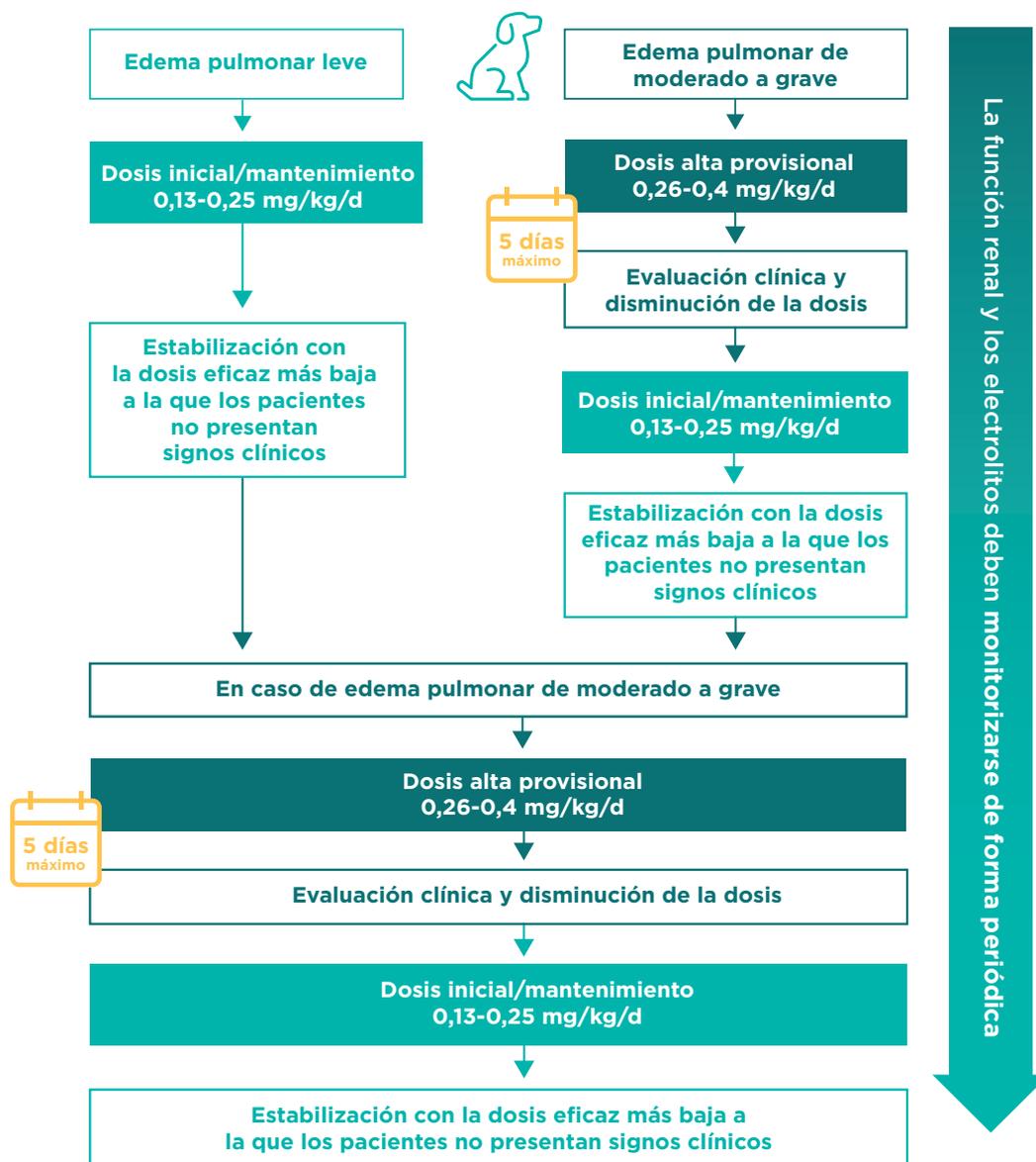
Tratamiento concomitante	Interacciones
Diuréticos del asa	La administración conjunta de diuréticos del asa puede provocar una disminución grave del Na ⁺ total corporal que acaba produciendo deshidratación y depleción de electrolitos (Reilly 2011).
Inhibidores de la ECA y vasodilatadores	El efecto de los medicamentos antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), puede potenciarse cuando se administran conjuntamente con la torasemida.
Digoxina	No se ha informado de interacciones farmacocinéticas después de la administración conjunta de torasemida con digoxina; sin embargo, la hipopotasemia puede aumentar las arritmias inducidas por los digitálicos.
AINE	La administración conjunta de diuréticos del asa y AINE puede ocasionar una disminución de la respuesta natriurética (posiblemente inhibiendo la síntesis de prostaglandina renal, lo que evita la estimulación de la actividad plasmática de renina que normalmente se observa con los diuréticos del asa (Dunn 1995)). El uso concomitante con AINE puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad y/o ototoxicidad de estos medicamentos.
Corticoesteroides	En caso de administración concomitante con corticoesteroides, los efectos de la pérdida de potasio pueden verse potenciados.
Antibióticos	El uso concomitante con aminoglucósidos o cefalosporinas puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad y/o ototoxicidad de estos medicamentos. En caso de administración concomitante con anfotericina B, puede observarse un aumento del potencial de nefrotoxicidad e intensificación del desequilibrio de electrolitos. La torasemida puede aumentar el riesgo de alergia a sulfamidas.
Hipoglucemiantes orales	La torasemida puede antagonizar la acción de los hipoglucemiantes orales (Petus 2015).

VI. ADMINISTRACIÓN DE ISEMID®

ISEMID® está disponible en forma de comprimidos masticables en 3 dosis: 1 mg, 2 mg y 4 mg. En cada dosis, los comprimidos están ranurados y pueden dividirse por la mitad.

ISEMID® comprimidos se administra por vía oral, con o sin alimentos, una vez al día. Los comprimidos ISEMID® están aromatizados. Si el perro no toma espontáneamente el comprimido, también se puede administrar con comida o directamente en la boca.

Pauta de administración de ISEMID®



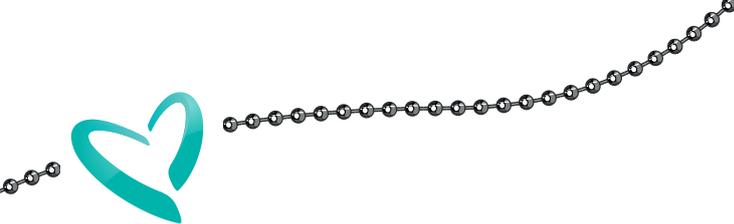


Tabla posológica de ISEMID®

	 1 mg		 2 mg		 4 mg	
Dosis inicial/mantenimiento (0,13 a 0,25 mg/kg/día)						
Dosis alta provisional (0,26 a 0,40 mg/kg/día)						
2,5-4 kg	0,5 comprimido	1 comprimido				
>4-6 kg	1	1,5				
>6-8 kg	1 a 1,5	2 a 2,5				
>8-11,5 kg	1,5 a 2	2,5 a 3				
>11,5-15 kg			1 a 1,5	2		
>15-23 kg			1,5 a 2	2,5 a 3		
>23-30 kg					1 a 1,5	2
>30-40 kg					1,5 a 2	2,5 a 3
>40-60 kg					2 a 2,5	3 a 4



VII. ISEMID®: FICHA TÉCNICA



› Indicación

Para el tratamiento de los signos clínicos relacionados con la insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo el edema pulmonar.

› Contraindicaciones

No usar en casos de insuficiencia renal.

No usar en casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión.

No usar concomitantemente con otros diuréticos de asa.

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

› Advertencias especiales

La dosis inicial/de mantenimiento puede aumentarse temporalmente cuando el edema pulmonar se agrava, es decir, alcanza el estado de edema alveolar.

› Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

En perros con edema pulmonar agudo de pulmón que requieran tratamiento de emergencia, debe considerarse primero el uso de medicamentos inyectables antes de comenzar la terapia oral con diuréticos.

La función renal (medición de la urea y la creatinina en sangre, así como del ratio proteína-creatinina (UPC) en orina), el estado de hidratación y el estado de los electrolitos séricos deben controlarse antes y durante el tratamiento a intervalos muy regulares de acuerdo con la evaluación riesgo-beneficio realizada por el veterinario responsable (ver las secciones de Contraindicaciones y Reacciones adversas). La respuesta diurética a la torasemida puede aumentar con el tiempo si se administran dosis repetidas, en particular a dosis superiores a 0,2 mg/kg/día; por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente.

La torasemida debe utilizarse con precaución en casos de diabetes mellitus. En animales diabéticos se recomienda controlar la glucemia antes y durante el tratamiento. En perros con desequilibrio electrolítico y/o de agua preexistentes, debe corregirse esto antes del tratamiento con torasemida.

Dado que la torasemida aumenta la sed, los perros deben tener acceso libre al agua de bebida.

En caso de pérdida de apetito y/o vómitos y/o letargo o en caso de ajuste del tratamiento, se debe evaluar la función renal (urea y creatinina en sangre, así como la proporción de proteína-creatinina en orina (UPC)).

En un estudio clínico de campo, se demostró la eficacia de ISEMID® cuando se usó como tratamiento de primera elección. No se ha evaluado cuando se utiliza este medicamento veterinario como sustituto alternativo de otro diurético de asa y dicho cambio solo debe implementarse basándose en una evaluación riesgo-beneficio realizada por el veterinario responsable.

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del medicamento para perros que pesan menos de 2,5 kg. Para estos animales, utilizar solo de acuerdo con la evaluación riesgo-beneficio realizada por el veterinario responsable.

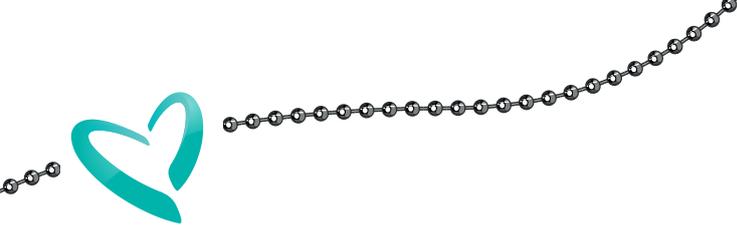
Los comprimidos están aromatizados.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Este medicamento puede causar un aumento de la micción, de la sed y/o trastornos gastrointestinales y/o hipotensión y/o deshidratación si es ingerido. Cualquier parte de comprimido utilizado debe devolverse al blíster y luego a la caja original para ayudar a prevenir el acceso de los niños. En caso de ingestión accidental, especialmente en niños, consulte con un médico inmediatamente y muéstrelle el prospecto o la etiqueta.

Este medicamento veterinario puede causar reacciones de hipersensibilidad (alergia) en personas sensibilizadas a la torasemida. Las personas con hipersensibilidad conocida a la torasemida, sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes, deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario. Si se producen síntomas de alergia, consulte con un médico y muéstrelle el prospecto.

Lávese las manos después de su uso.



› Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En un estudio clínico de campo se ha observado muy frecuentemente insuficiencia renal, incremento de los parámetros sanguíneos renales, hemoconcentración y alteraciones en los niveles de electrolitos (cloro, sodio, potasio, fósforo, magnesio, calcio).

Los siguientes síntomas clínicos se han observado frecuentemente: síntomas gastrointestinales episódicos como vómitos y diarrea, deshidratación, poliuria, polidipsia, incontinencia urinaria, anorexia, pérdida de peso y letargia.

Otros efectos consistentes con la actividad farmacológica de la torasemida se observaron en estudios preclínicos en perros sanos a la dosis recomendada, tales como sequedad de la mucosa de la cavidad oral, aumentos reversibles de las concentraciones séricas de glucosa y aldosterona, disminución de la gravedad específica de la orina y aumento del pH de la orina.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- › Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- › Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- › Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1000 animales tratados)
- › En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10 000 animales tratados)
- › En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10 000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

› Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Estudios de laboratorio en ratas y conejos han mostrado efectos tóxicos para el feto y tóxicos para la madre. Dado que no se ha establecido la seguridad del medicamento en las especies de destino, no se recomienda el uso del medicamento durante la gestación, la lactancia ni en animales reproductores.

› Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de diuréticos de asa y AINEs puede resultar en una disminución de la respuesta natriurética.

El uso concomitante con AINEs, aminoglucósidos o cefalosporinas puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad y/o ototoxicidad de estos medicamentos.

La torasemida puede antagonizar la acción de los agentes hipoglucemiantes orales.

La torasemida puede aumentar el riesgo de alergia a sulfamidas.

En casos de administración concomitante con corticosteroides, los efectos de la pérdida de potasio pueden verse potenciados.

En casos de administración concomitante con anfotericina B, puede observarse un aumento del potencial de nefrotoxicidad e intensificación del desequilibrio de electrolitos.

No se ha informado de interacciones farmacocinéticas después de la administración conjunta de torasemida con digoxina; sin embargo, la hipopotasemia puede aumentar las arritmias inducidas por la digoxina.

La torasemida puede reducir la excreción renal de salicilatos, lo que aumenta el riesgo de toxicidad.

Se debe tener cuidado al administrar la torasemida con otras sustancias que posean gran capacidad de unión a proteínas plasmáticas. Dado que la unión a las proteínas facilita la secreción renal de la torasemida, una disminución en la unión debida al desplazamiento por otra sustancia puede ser una causa de resistencia diurética.

La administración concomitante de la torasemida con otras sustancias metabolizadas por las familias 3A4 (por ejemplo: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) y 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofilina) del citocromo P450 puede disminuir su aclaramiento de la circulación sistémica.

El efecto de los medicamentos antihipertensivos, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), puede potenciarse cuando se administran conjuntamente con la torasemida.

› Posología y vía de administración

Vía oral.

La dosis inicial/mantenimiento recomendada es de 0,13 a 0,25 mg de torasemida/kg/día, una vez al día.

En caso de edema pulmonar moderado o grave, esta dosis puede aumentarse, en caso necesario, hasta una dosis máxima de 0,4 mg/kg/día una vez al día.

Dosis de 0,26 mg/kg y superiores solo deben administrarse durante un máximo de 5 días. Tras este periodo, la dosis debe reducirse a la dosis de mantenimiento y el veterinario debe evaluar al perro en unos pocos días.

La dosis debe ajustarse para mantener la comodidad del perro con atención al estado de la función renal y

al nivel de electrolitos. Una vez que los signos de insuficiencia cardíaca congestiva han sido controlados y el perro está estable, si se requiere un tratamiento diurético a largo plazo con este medicamento, se debe continuar con la dosis efectiva más baja.

Si el perro no toma espontáneamente el comprimido, también se puede administrar con comida o directamente en la boca.

› **Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario**

Tras la administración a perros sanos de 3 veces y 5 veces la dosis máxima durante 5 días consecutivos, seguido de 177 administraciones diarias de 3 veces y 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada para el mantenimiento, se observaron cambios histopatológicos en riñones (inflamación intersticial, dilatación de los túbulos renales y quistes subcapsulares) además de los efectos observados tras la administración de la dosis recomendada (ver sección Reacciones adversas). Las lesiones renales todavía estaban presentes 28 días después del final del tratamiento. Las características microscópicas de las lesiones sugieren un proceso de reparación en curso.

Estas lesiones probablemente deban considerarse como resultado del efecto farmacodinámico (diuresis) y no se asocien con evidencia de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial. Se observaron alteraciones transitorias de la respuesta a la dosis en las glándulas suprarrenales, que consistieron en hipertrofia/hiperplasia reactiva mínima a moderada, presumiblemente relacionada con una alta producción de aldosterona, en los perros tratados con hasta 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada. Se observó un aumento en la concentración sérica de albúmina. Se observaron alteraciones en el ECG sin ningún signo clínico (aumento de la onda P y/o intervalo QT) en algunos animales después de la administración de 5 veces la dosis más alta recomendada. No se puede excluir el papel causal de los cambios en los valores de los electrolitos en plasma.

Después de la administración de 3 y 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada a perros sanos, se observó una disminución del apetito que llevó a una pérdida de peso en algunos casos.

En caso de sobredosis, el tratamiento sería a discreción del veterinario responsable, según los síntomas que se presenten.



INFORMES DE ESTUDIOS ORIGINALES

- › Besche B. 2017a. Efficacy and safety of torasemide as first line treatment of pulmonary oedema in dogs with congestive heart failure due to degenerative mitral valve disease in comparison with a reference product "CARPODIEM Study". Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Besche B. 2017b. Long-term safety of torasemide in the treatment of pulmonary oedema in dogs with congestive heart failure due to degenerative mitral valve disease in comparison with a reference product "SAFEDIEM Study". Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Collin J-F. 2018. Estudio CARPODIEM, análisis estadístico adicional. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Elliott J. 2017. Pre-clinical documentation on torasemide a loop diuretic for the management of congestive heart failure in the dog, Expert report. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Geneteau A. 2014. Bioavailability and food effect study of torasemide following single intravenous and oral administration of torasemide in fasted and fed dogs. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Geneteau A. 2016. Pharmacokinetics and pharmacodynamics study of torasemide and furosemide following single and repeated oral administration of torasemide and furosemide in dogs. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Guyonnet J. 2015a. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and tolerability study of torasemide following oral repeated administrations of torasemide in dogs. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Guyonnet J. 2015b. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and tolerability study of furosemide following oral repeated administrations of Furozenol® in dogs. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Jacobs M. 2016. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics study of torasemide and furosemide after oral repeated administrations of torasemide or furosemide in dogs. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Oyama M.A. 2017. ISEMID®, Critical Evaluation on Clinical Documentation, Expert report. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.
- › Petus M. 2015. 26-week target animal safety study of torasemide for oral administration in dogs. Expediente de registro de ISEMID®. CEVA Santé Animale.



REFERENCIAS CITADAS

- › Adam O, Zimmer C, et al. 2015. Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 85:140-50.
- › Ames M.K., Atkins C.E. 2016. Beyond furosemide: the role of diuretics in congestive heart failure. Part 1: Torasemide. *Today's Veterinary Practice.* p.99-106.
- › Atkins C, Bonagura J., et al. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med.* 23(6):1142-50.
- › Autran de Morais H. 2011. Pulmonary edema-pathophysiology and therapy. CVC in San Diego Proceedings. <http://veterinarycalendar.dvm360.com/pulmonary-edema-pathophysiology-and-therapy-proceedings>.
- › Balsam P, Oziera ski K, et al. 2017. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 18(1):36.
- › Besche B, Guillot E., et al. 2019. Efficacy of torasemide in degenerative mitral valve disease dogs with new onset congestive heart failure. Abstract ACVIM forum. Phoenix June 6th.
- › Chetboul V, Pouchelon JL, et al. TEST study investigators. 2017. Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *J Vet Intern Med.* 31(6):1629-1642.
- › Cosín J, Díez J; TORIC investigators. 2002. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 4(4):507-13.
- › Dunn C.J, Fitton A, et al. 1995. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 49(1):121-42. Review.
- › Felker GM, Lee KL, et al. 2011. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 364(9):797-805.
- › Ferasin L, Crews L. et al., 2013. Risk factors for coughing in dogs with naturally acquired myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 27(2):286-92.
- › Fox P.R., Sisson D. et al. 1999. International Small Animal Cardiac health Council Heart Failure Classification. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, 2nd ed W B Saunders Co Ltd. ISBN: 978-0721640440. Appendix A, Classification of heart failure severity. p885.
- › Freeman LM, Rush JE, et al. 2005. Development and evaluation of a questionnaire for assessing health-related quality of life in dogs with cardiac disease. *J Am Vet Med Assoc.* 226(11):1864-8.
- › Ghys A, Deneff J, et al. 1985. Renal effects of the high ceiling diuretic torasemide in rats and dogs. *Arzneimittelforschung.* 35(10):1527-31.
- › Gordon S. 2008. Diuretics. In: *Small Animal Clinical Pharmacology* 2nd ed. Maddison J., Page S., Church D. Saunders Ltd. ISBN: 9780702028588. Chapt. 17. Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias. p 388-93.
- › Gravez B, Tarjus A, et al. 2013. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. *PLoS One.* 2013 Sep 9;8(9): e73737.
- › Hori Y, Takusagawa F, et al. 2007. Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 68(10):1058-63.
- › ISEMID®. Ficha técnica, Ceva Santé Animale. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isemid-epar-product-information_es.pdf
- › Kim GH. 2004. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol.* 24(6):595-605.
- › Kochevar D.T. 2013. Diuretics. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9th ed. Riviere J.E., Papich M.G. Wiley-Blackwell. ISBN: 978-1-118-68590-7. Section 6. Drugs Affecting Renal Function and Fluid-Electrolyte Balance. p. 647-70.
- › López B, González A, et al. 2007. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 50(9):859-67.
- › Mentz RJ, Hasselblad V, et al. 2016. Torsemide Versus Furosemide in Patients With Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial). *Am J Cardiol.* 2016. 117(3):404-11.
- › Mentz RJ, Velazquez E.J., et al. 2015. Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial. *Future Cardiol.* 11(5):585-95.
- › Müller K, Gamba G, et al. 2003. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV--efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail.* 5(6):793-801.
- › Murray MD, Deer MM, et al. 2001. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med.* 111(7):513-20.
- › Ohad DG, Rishniw M., et al. 2013. Sleeping and resting respiratory rates in dogs with subclinical heart disease. *J Am Vet Med Assoc.* 15;243(6):839-43.
- › Porciello F, Rishniw M., et al., 2016. Sleeping and resting respiratory rates in dogs and cats with medically-controlled left-sided congestive heart failure. *Vet J.* 207:164-168.
- › Reilly R.F. and Jackson E.K. 2011. Regulation of renal function and vascular volume. In: *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. McGraw-Hill Medical. ISBN: 9780071624428. Section III. p 671-721.
- › Rishniw M, Ljungvall I., et al. 2012. Sleeping respiratory rates in apparently healthy adult dogs. *Res Vet Sci.* 93(2):965-9.
- › Schober KE, Hart TM. et al., 2010. Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *J Vet Intern Med.* 24(6):1358-68.
- › Shah P, Patel H, et al. 2018. Torsemide versus furosemide in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 57:e38-e40.
- › TORAFIC Investigators Group. 2011. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther.* 33(9):1204-1213.e3.
- › TRANSFORM-HF: ToRsemide compArisoN With furoSemide FOR Management of Heart Failure. NCT03296813. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03296813> and www.transformhfstudy.org
- › Uchida T, Yamanaga K, et al. 1991. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol.* 26;205(2):145-50.
- › Uechi M, Matsuoka M, et al. 2003. The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. *J Vet Med Sci.* 65(10):1057-61.
- › Veeraveedu PT, Watanabe K, et al. 2008. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol.* 75(3):649-59.

ANEXO 1

Tabla 24: Resumen de los estudios realizados para comparar los efectos de la torasemida y la furosemida en pacientes humanos con IC

Estudio	Objetivo	Pacientes y tratamientos
Cosin 2002 TORIC	Seguridad y eficacia de la torasemida frente a la furosemida y otros diuréticos	<p>Estudio de farmacovigilancia</p> <p>Pacientes con ICC, NYHA II-III</p> <ul style="list-style-type: none"> › Torasemida 10 mg/día (n=778) › Furosemida 40 mg/día (n=527) / Otros diuréticos (n=72)
Müller 2003	Efectos sobre el desenlace clínico, incluida la reducción de la tasa de hospitalización y la CdV, en pacientes con ICC frente a furosemida	<p>Ensayo abierto, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado</p> <p>Pacientes con ICC tratados con inhibidores de la ECA, NYHA II-IV</p> <ul style="list-style-type: none"> › Torasemida 10 mg/día (n=122) › Furosemida 40 mg/día (n=115)
Lopez 2007	Efectos sobre la expresión de PCP/PCPE y sobre el depósito subsiguiente de colágeno en el miocardio en pacientes con IC crónica recién seleccionados	<p>Estudio piloto aleatorizado de forma individual, sin enmascaramiento y con grupos paralelos</p> <p>Pacientes con ICC tratados con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina y betabloqueantes, NYHA II-IV</p> <ul style="list-style-type: none"> › Torasemida 10 a 20 mg/día (n=11) › Furosemida 20 a 40 mg/día (n=11)

Resultados y comentarios

Conclusión

Se confirmó la seguridad de la torasemida

Resultados:

	Grupo de la torasemida		Grupo de la furosemida/otros diuréticos		Valor p
Mortalidad	n=17	2,2 %	n=27	4,5 %	p<0,05
Mejora funcional (clase NYHA)	n=356	45,8 %	n=223	37,2 %	p=0,00017
Niveles de potasio en suero anormalmente bajos	n=95	12,9 %	n=102	17,9 %	p=0,013

Comentarios:

En conjunto, la tasa de mortalidad fue relativamente baja en ambos grupos de tratamiento, lo que era de esperar pues cerca de la mitad de los pacientes en ambos grupos del estudio estaban clasificados en la clase NYHA I o II

Aunque no se diseñó como estudio de análisis de la mortalidad, la torasemida se asoció con una mortalidad cardíaca y total significativamente menor

También se registró una mejora funcional y un nivel de potasio en suero menor en el grupo de la torasemida

Resultados:

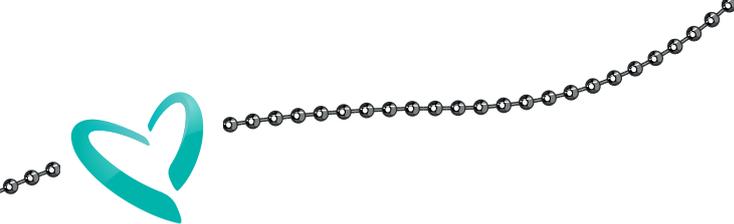
- › Mejora clínica en ambos grupos: mejora significativa en al menos una clase NYHA tan solo en los pacientes tratados con torasemida (p=0,014)
- › Sin diferencias en cuanto a acontecimientos adversos y hospitalización debida a ICC
- › Tolerabilidad global (p=0,0001) y mejora en las restricciones diarias (p=0,0002) significativamente superiores en los pacientes tratados con torasemida
- › Número de micciones tras la toma del diurético (p<0,001 en todos los puntos de tiempo analizados: 3, 6, 12 h) y urgencia de orinar (p<0,0001) significativamente menor en los pacientes tratados con torasemida

Los pacientes con ICC tratados con torasemida experimentaron un mayor beneficio en términos de calidad de vida que los pacientes tratados con furosemida, esp. en el control de la diuresis, debido al doble efecto de la torasemida sobre el estado clínico y las funciones sociales

Resultados:

- › El cociente entre la forma activa de la PCP y el zimógeno de la PCP, un indicador de la activación de la PCP, disminuyó (p<0,05) en los pacientes tratados con torasemida y permaneció sin cambios en los pacientes tratados con furosemida
- › Se observó una reducción (p<0,01) tanto en la fracción del volumen de colágeno como en el PICP en los pacientes tratados con torasemida, pero no en los tratados con furosemida
- › Los cambios en la activación de la PCP mostraron una correlación positiva (p<0,001) con los cambios en la fracción del volumen de colágeno y el PICP en los pacientes tratados con torasemida

La inhibición del sistema PCP/PCPE puede ser uno de los mecanismos implicados en la capacidad de la torasemida de reparar la fibrosis miocárdica en pacientes con IC crónica



Estudio	Objetivo	Pacientes y tratamientos
<p>Grupo 2011 Investigadores TORAFIC TORAFIC</p>	<p>Efectos sobre la fibrosis miocárdica (niveles séricos de PICP)</p>	<p>Estudio abierto multicéntrico</p> <p>Pacientes hipertensos con IC crónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> › Torasemida de liberación prolongada (LP) (n=77) › Furosemida (n=78)
<p>Mentz 2015 Uso de diuréticos del asa en los pacientes del estudio PROTECT</p>	<p>Relación entre el diurético en el alta y:</p> <ul style="list-style-type: none"> › muerte u hospitalización por causas cardiovasculares/renales en los 30 días siguientes › mortalidad a los 150 días 	<p>Ensayo internacional sobre la IC de gran tamaño</p> <p>Se incluyeron 1004 pacientes del estudio PROTECT en este análisis sobre los diuréticos del asa:</p> <ul style="list-style-type: none"> › Torasemida: n=166 (16,5 %) › Furosemida: n=838 (83,5 %)
<p>Mentz 2016 Uso de diuréticos del asa en los pacientes del estudio ASCEND-HF</p>	<p>Relación entre el diurético en el alta y:</p> <ul style="list-style-type: none"> › muerte u hospitalización por IC en los 30 días siguientes › mortalidad a los 180 días 	<p>Ensayo internacional sobre la IC de gran tamaño</p> <p>Se incluyeron 4177 pacientes del ensayo ASCEND-HF en este análisis sobre los diuréticos del asa:</p> <ul style="list-style-type: none"> › Torasemida: n=557 (13 %) › Furosemida: n=3620 (87 %)
<p>Shah 2018</p>	<p>Demostrar que el uso preferente de la torasemida (respecto a la furosemida) podría disminuir los costes sanitarios al reducir las hospitalizaciones por IC</p>	<p>Metaanálisis de 3 ensayos: Stroupe (2000), Murray (2001) y Muller (2003)</p> <p>664 pacientes incluidos en el análisis:</p> <ul style="list-style-type: none"> › Torasemida: n=328 › Furosemida: n=336

Resultados y comentarios

Conclusión

Resultados:

- › No se observaron diferencias en los niveles séricos de PíCP al final del estudio entre ambos grupos (p=0,75)

Comentarios:

La mayoría de pacientes incluidos en este estudio presentaba una IC de clase II de la NYHA (96,1 % en el grupo de la torasemida, 89,7 % en el grupo de la furosemida), sin signos o síntomas relacionados con la enfermedad y con FE preservada (>40 %). Los niveles bajos de PíCP en suero al inicio del estudio podrían explicar los resultados obtenidos.

Los hallazgos indican que en pacientes con enfermedad hipertensiva, IC leve y nivel normal de PíCP en suero, ni la torasemida-LP ni la furosemida influyen en la síntesis de colágeno de tipo I

Resultados:

- › La muerte o la hospitalización por causas cardiovasculares/renales en los 30 días siguientes y la mortalidad a los 150 días fueron mayores en los pacientes a los que se les dio el alta con torasemida en comparación con furosemida (19,1 frente a 15,1 % [p=0,25] y 18,7 frente a 9,1 % [p<0,001], respectivamente)
- › Sin embargo, los pacientes que recibieron el alta con torasemida tendieron a presentar características indicativas de una enfermedad más grave. Tras el ajuste, la torasemida se asoció a desenlaces en los 30 días similares en comparación con la furosemida (p=0,93), pero siguió estando relacionada con un aumento de la mortalidad a los 150 días (HR: 2,26; IC del 95 %: 1,40-3,66; p<0,001)

Comentarios:

Los pacientes a los que se dio el alta con torasemida presentaban un perfil de alto riesgo que incluía hospitalizaciones previas debidas a la IC y empeoramiento de la IC durante su estancia en el hospital. La hospitalización previa por IC es un potente factor pronóstico de un mayor riesgo de futuros acontecimientos adversos. Estos factores probablemente explican la mayor mortalidad a los 150 días registrada en el grupo de la torasemida.

Los hallazgos indican que los médicos recurren a la torasemida cuando perciben una posible falta de respuesta a la furosemida en pacientes con hipervolemia refractaria, lo que ocurre en casos más avanzados. Los factores clínicos fuertemente asociados al uso de la torasemida incluyeron hospitalización previa por IC, peor puntuación de la congestión y mayor valor del BUN

Resultados:

- › La torasemida se asoció con desenlaces similares en el análisis no ajustado y nominalmente menos acontecimientos en el análisis ajustado [mortalidad a los 30 días/hospitalización por IC OR 0,89, IC del 95 %: 0,62-1,29, p=0,55 y mortalidad a 180 días HR 0,86, IC del 95 %: 0,63-1,19, p=0,37]

Comentarios:

En comparación con los pacientes que recibieron furosemida, los pacientes tratados con torasemida presentaban

- › una enfermedad de mayor gravedad: menor fracción de eyección y presión arterial, y mayor nivel de creatinina y péptido natriurético
- › más enfermedades concomitantes: diabetes mellitus, arritmias auriculares y ventriculares

Los hallazgos indican que los médicos tienden a usar la torasemida en caso de hipervolemia refractaria e insuficiencia renal

Los resultados también avalan datos previos indicativos de posibles beneficios de la torasemida y extienden los datos a la población hospitalizada por IC aguda

Resultados:

- › La torasemida reduce de forma significativa los reingresos por causas cardiovasculares e IC en comparación con la furosemida, sin diferencias en la mortalidad

	Torasemida	Furosemida	OR con IC valor p
Reingresos por insuficiencia cardíaca	42	98	OR 0,33, IC (0,22-0,50) p<0,0001
Reingreso por cualquier causa CV	121	196	OR 0,53, IC (0,32-0,87) p=0,01
Mortalidad	41	51	OR 0,82, IC (0,52-1,28) p=0,38

Conforme a los resultados de este metaanálisis, el *odds ratio* de 0,33 para los reingresos por IC con la torasemida implicaría una reducción del 67 % en los reingresos por IC en comparación con el uso de la furosemida a lo largo de 1 año

Teniendo en cuenta este grupo relativamente pequeño de pacientes que participó en estos tres estudios, podría proponerse el uso preferente de la torasemida respecto a la furosemida en pacientes con IC sintomática.

- › No se halló una diferencia significativa en la incidencia de acontecimientos adversos

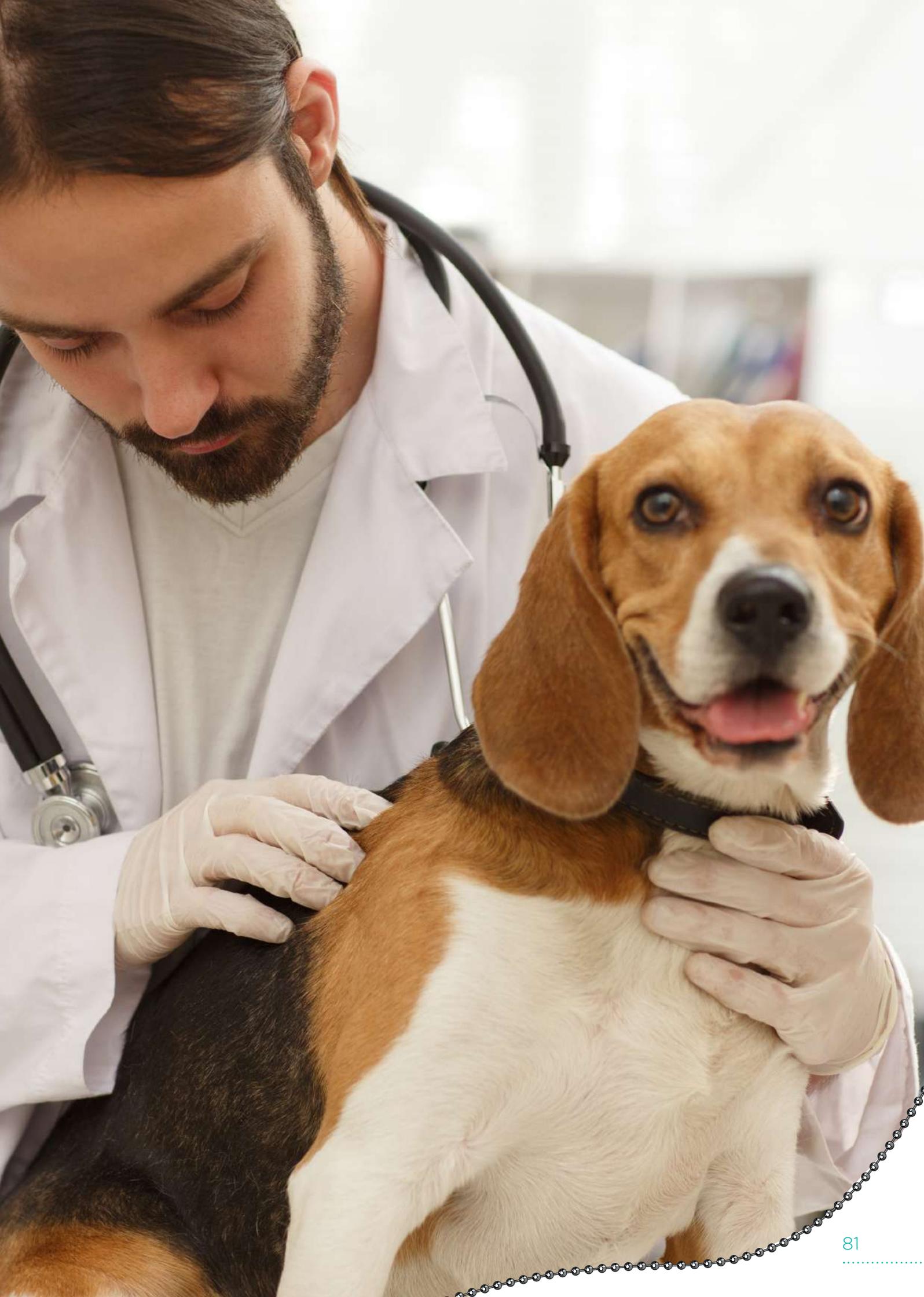


ANEXO 2

Tabla 25: Clasificación modificada del ISACHC

Paciente asintomático	
Clase IA	Presencia de un soplo cardíaco Sin signos clínicos AI/Ao $\leq 1,69$
Clase IB	Presencia de un soplo cardíaco Sin signos clínicos AI/Ao $\geq 1,70$
Clase IC	Vuelve a estar asintomático tras el tratamiento
Insuficiencia cardíaca de leve a moderada	
Clase II	Signos clínicos de IC manifiestos en reposo o con un ejercicio de poca intensidad, afecta a la calidad de vida. Signos típicos de insuficiencia cardíaca que incluyen intolerancia al ejercicio, tos, taquipnea, dificultad respiratoria leve (disnea) y ascitis de leve a moderada No suele haber hipoperfusión en reposo
Insuficiencia cardíaca congestiva avanzada	
Clase IIIA	Signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva avanzada claramente manifiestos Estos signos clínicos pueden incluir distrés respiratorio (disnea severa), ascitis marcada, gran intolerancia al ejercicio o hipoperfusión en reposo Edema pulmonar alveolar compatible con el tratamiento domiciliario
Clase IIIB	Requiere la hospitalización (shock cardiogénico, edema potencialmente mortal o presencia de un extenso derrame pleural)





Si necesitas un diurético necesitas Isemid®



Isemid®

Torasemida

Tan fácil como eficaz

Utilizado una vez al día como diurético de primera elección,
aumenta la supervivencia de los perros tratados*



*comparado con el uso de furosemida

Isemid Isemid 1 mg comprimidos masticables para perros (2,5-11,5 kg) - 1 mg de torasemida. Isemid 2 mg comprimidos masticables para perros (> 11,5-23 kg). 2mg de torasemida. Isemid 4 mg comprimidos masticables para perros (> 23-60 kg). 4 mg de torasemida. **Indicaciones:** Perros. Para el tratamiento de los signos clínicos relacionados con la insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo el edema pulmonar. **Contraindicaciones:** No usar en casos de insuficiencia renal. No usar en casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión. No usar concomitantemente con otros diuréticos de asa. No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente. **Precuciones especiales:** En perros con edema pulmonar agudo de pulmón que requieran tratamiento de emergencia, debe considerarse primero el uso de medicamentos inyectables antes de comenzar la terapia oral con diuréticos. La función renal, el estado de hidratación y el estado de los electrolitos séricos deben controlarse antes y durante el tratamiento a intervalos muy regulares de acuerdo con la evaluación riesgo-beneficio realizada por el veterinario responsable. La respuesta diurética a la torasemida puede aumentar con el tiempo si se administran dosis repetidas, en particular a dosis superiores a 0,2 mg / kg / día; por lo tanto, se debe considerar un riesgo-beneficio más frecuente. La torasemida debe utilizarse con precaución en casos de diabetes mellitus. En animales diabéticos se recomienda controlar la glucemia antes y durante el tratamiento. En perros con desequilibrio electrolítico y/o de agua preexistentes, debe corregirse esto antes del tratamiento con torasemida. Dado que la torasemida aumenta la sed, los perros deben tener acceso libre al agua de bebida. En caso de pérdida de apetito y / o vómitos y / o letargo o en caso de ajuste del tratamiento, se debe evaluar la función renal. En un estudio clínico de campo, se demostró la eficacia de Isemid cuando se usó como tratamiento de primera elección. No se han evaluado la seguridad y la eficacia del medicamento para perros que pesan menos de 2,5 kg. Para estos animales, utilizar solo de acuerdo con la evaluación beneficio / riesgo realizada por el veterinario responsable. **Observaciones:** Medicamento sujeto a prescripción veterinaria. EU/2/18/232/001 - 006. Ceva Salud Animal.

