



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 037–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
SEGURIDAD Y EFICACIA DE TORASEMIDA EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA**



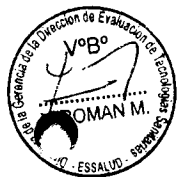
**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Junio, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico consultor de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
5. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
6. Cesar León Silva Lizárraga – Médico Cardiólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

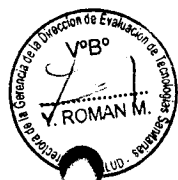
Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de torasemida en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n° 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

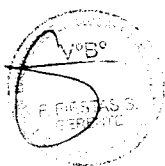
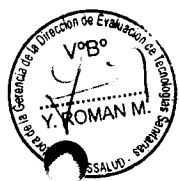
LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
ESC	European Society of Cardiology
ETS	Evaluación de Tecnología
EV	Endovenoso
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LBI-HTA	Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft de Austria
MA	Meta-Análisis
NCG	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
NICE	National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido
NIHR	National Institute for Health Research del Reino Unido
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRIP	Translating Research into Practice



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	1
II.	INTRODUCCIÓN	2
	A. ANTECEDENTES.....	2
	B. GENERALIDADES	3
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TORASEMIDA	5
III.	METODOLOGÍA.....	7
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	7
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	7
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	9
	D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	9
IV.	RESULTADOS	10
	A. GUÍAS CLÍNICAS.....	14
	B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....	16
	C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS	18
	D. ENSAYOS CLÍNICOS.....	18
V.	DISCUSIÓN	28
VI.	CONCLUSIONES.....	32
VII.	RECOMENDACIÓN	33
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	34



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la seguridad y eficacia de torasemida en comparación con furosemida en el tratamiento idiurético de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).
- En la actualidad, el manejo diurético de los pacientes con ICC se realiza mediante el uso de diuréticos de asa de tipo furosemida. El tratamiento con diuréticos de asa básicamente reduce la presión pulmonar lo cual es seguido por una mejora rápida de los síntomas característicos de la ICC y un aumento de la tolerancia al ejercicio. Lamentablemente, la respuesta de los pacientes con ICC al tratamiento con furosemida es altamente variable tanto intra como entre sujetos, con tasas de biodisponibilidad que varían entre el 10% y el 90%. Adicionalmente, la absorción intestinal de furosemida se encuentra grandemente influenciada por la ingesta concomitante de alimentos. Precisamente ante la necesidad de un diurético de asa con mejor biodisponibilidad, estabilidad y absorción intestinal es que recientemente se ha propuesto a torasemida como una alternativa de tratamiento diurético para el caso de los pacientes con ICC.
- Respondiendo al objetivo de este dictamen el IETSI ha realizado una amplia búsqueda de evidencias en las principales bases de datos de literatura científica encontrando que, a la fecha (abril 2016), no se disponen de evidencias suficientes para recomendar torasemida como una alternativa de tratamiento diurético más eficaz, segura y costo efectiva que furosemida en pacientes con ICC con clases funcional NYHA III o IV. La evidencia disponible sugiere que torasemida no ofrece mayores beneficios que furosemida en términos de sobrevida, disminución de la clase funcional NYHA, disminución de las tasas de re-hospitalizaciones, mejora de la calidad de vida o disminución de los eventos adversos. Si bien algunos estudios de manera aislada dan cuenta de que torasemida puede disminuir las tasas de re-hospitalización y mejorar algunos aspectos de calidad de vida, la evidencia en general no sólo no es consistente entre los estudios evaluados, sino que en general no es extrapolable a la población de interés de este dictamen ya que la gran mayoría de participantes fueron enrolados con una clase funcional NYHA II, los menos con una clase funcional NYHA III y sólo en raras ocasiones con una clase funcional NYHA IV.
- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de torasemida como una alternativa a furosemida en el manejo de pacientes con ICC y clases funcionales NYHA III o IV.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de la seguridad y eficacia de torasemida en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**(1), y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la seguridad y eficacia de torasemida en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta el Dr. Oscar Aguirre Zurita del Servicio de Cardiología Clínica del Instituto Nacional Cardiovascular-INCOR del Seguro Social de Salud-ESSALUD fue la siguiente:

P	Población: Pacientes con insuficiencia cardiaca, clase funcional NYHA III o IV, con antecedente de terapia óptima con vasodilatadores, betabloqueadores, antagonistas de receptores de aldosterona a dosis máxima tolerables (según el caso clínico), dosis de furosemida vía oral ≥ 120 mg diarios y rehospitalización frecuente (más de dos hospitalizaciones en los últimos 6 meses)
I	Intervención: Torasemida vía oral, dosis según esquema siguiente: Equivalencia con furosemida vía oral, Furosemida 40 mg = Torasemida 10 mg
C	Comparador: Furosemida vía oral
O	Desenlaces clínicos primarios: <ul style="list-style-type: none">• Reducción de re-hospitalizaciones prevenibles por insuficiencia cardiaca

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con el médico especialista en cardiología Dr. Oscar Aguirre. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Población: Pacientes con insuficiencia cardiaca, clase funcional NYHA III o IV *
I	Intervención: Torasemida **
C	Comparador: Furosemida ***
O	Desenlaces clínicos primarios: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Reducción de la clase funcional NYHA • Reducción de re-hospitalizaciones • Calidad de vida • Eventos adversos

Notas técnicas:

* En el caso de la población de estudio se decidió ampliarla a todos los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, clase funcional NYHA III o IV.

** En el caso de la intervención se decidió analizarla como torasemida sin especificar la dosis a administrar a fin de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de torasemida en las diferentes dosis disponibles.

*** En el caso del comparador se decidió analizarlo como furosemida sin especificar la dosis a administrar con el objeto de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible.

B. GENERALIDADES

A pesar de los continuos avances en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca, también llamada insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), en las últimas décadas, la casuística de ICC sigue siendo muy importante alrededor del mundo. Sólo en los Estados Unidos se estima que 5.1 millones de adultos padecen de ICC con 825,000 nuevos casos al año, estimándose que para el año 2030 se espera que la prevalencia aumente un 46%, resultando en más de 8 millones de adultos afectados (2, 3). En el año 2012, el costo del tratamiento de todos los casos reportados se estimó en 30.7 mil millones y para el 2030 se estimó que este aumentaría en un 127% a \$69.7 millones (2). Gran parte de este costo fue atribuible a los gastos de hospitalizaciones por ICC aguda descompensada y las tasas de hospitalización que han estado en aumento de forma constante durante las últimas décadas (4). Esto es muy importante porque las tasas de mortalidad a los 30 días, al año y a los 5 años se estiran en 10.4%, 22% y 42.3%, respectivamente (5). Por otra parte, las tasas de re hospitalización a los 30 días para los pacientes con un caso de ICC recientemente diagnosticado es casi del 25%, con una mediana de tiempo hasta la re-hospitalización

de sólo 12 días, con más de un tercio de las re-hospitalizaciones atribuidas a síntomas de ICC recurrente (6). En el contexto de esta creciente incidencia de ICC con altos costos, morbilidad y mortalidad, los diuréticos del asa se han convertido en la piedra angular de la terapia según lo indicado por la guía de práctica clínica de la escuela Americana de Cardiología (7) y su optimización es un componente importante de la atención clínica.

De acuerdo con la literatura, los pacientes hospitalizados por ICC descompensada son los que tienen el más alto riesgo de re-hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad (8). Los síntomas más comunes de una ICC descompensada son la disnea al mínimo esfuerzo u ortopnea, la fatiga y el edema periférico, los cuales reflejan el aumento agudo o crónico de las presiones de llenado cardíaco o congestión. Por lo tanto, la descongestión se considera como el principal objetivo terapéutico del manejo agudo de los pacientes con ICC descompensada, teniéndose para ello como alternativa de primera elección el uso de diuréticos (9). Estos terapéuticamente se usan con dos objetivos, primero, mantener la euvoemia de los pacientes con ICC crónica y, segundo, descongestionar a los pacientes con ICC aguda descompensada (10). De esta manera hasta una 70% de los pacientes con ICC aguda hospitalizados son tratados con diuréticos en forma ambulatoria (11), mientras que un 90% de los ingresados por ICC aguda descompensada son tratados con diuréticos de asa por vía intravenosa (12). Sin embargo, lograr una descongestión efectiva es en la práctica difícil de alcanzar. Esto se debe a una serie de factores tales como una inadecuada dosificación del diurético, la resistencia al mismo, el "fenómeno de ruptura", el "efecto rebote" con retención de sodio post-diurético o incluso la ocurrencia de comorbilidades comunes como la disfunción renal subyacente (13). Incluso después de una administración agresiva de diuréticos durante las hospitalizaciones por ICC aguda descompensada, muchos pacientes manifiestan síntomas congestivos persistentes luego del alta (14). De hecho, los pacientes con mayores grados de congestión no sólo son más propensos a re-hospitalizaciones por ICC sino también los que tienen mayores tasas de mortalidad (15). Asimismo, la descongestión o el alivio de la disnea no es sólo un variable resultado importante, sino que también puede utilizarse como un objetivo clínico para optimizar el estado funcional del paciente, para prevenir la ICC aguda descompensada y para disminuir la necesidad de hospitalizaciones. A pesar de todo lo anterior, algunas guías de práctica clínica señalan que aún se desconocen los efectos de los diuréticos sobre la morbilidad y mortalidad, y a pesar de que existes diferentes diuréticos de asa (furosemida, torasemida o bumetanida) no brindan ninguna orientación específica sobre cuál es o debería ser el diurético de asa de elección (7).

Sin duda el diurético más utilizado en el manejo de los pacientes con ICC es furosemida. Sin embargo, desde que fuera desarrollado ya hace más de tres décadas, torasemida ha sido postulado como un diurético más efectivo. Según la literatura, torasemida ofrece una serie de ventajas en comparación con furosemida y bumetanida. Primero torasemida ofrece una biodisponibilidad >90% en pacientes con



insuficiencia renal, cirrosis hepática o ICC (16, 17). Esto se debe a que a diferencia de furosemida y bumetanida, la biodisponibilidad de torasemida se mantiene inalterable con la ingesta de alimentos (18, 19). Segundo, a diferencia de furosemida y bumetanida que alcanzan sus concentraciones séricas máximas a la hora y a las dos horas, respectivamente, torasemida alcanza su concentración sérica máxima a las 3.5 horas, ofreciendo con ello una vida media más larga (20). Tercero, las propiedades farmacológicas de torasemida permiten un efecto de inicio más rápido y un efecto diurético más predecible en pacientes con ICC, comparado con furosemida (21, 22). Esto se debe en gran medida a que las propiedades farmacológicas inherentes a furosemida hacen que este tenga un efecto diurético muy variable tanto entre diferentes pacientes como en los mismos pacientes en sus diferentes estados de salud (23).

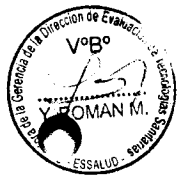
A pesar de las diferentes cualidades farmacológicas que sugieren la superioridad de torasemida sobre furosemida, lo cierto es que las evidencias respecto a dicha superioridad son muy controversiales. De igual manera en el caso de la seguridad, existe una creciente preocupación por los efectos adversos del uso de diuréticos al largo plazo tales como la hipertrofia de las nefronas distales, lo cual conlleva a una resistencia adquirida a los diuréticos y ésta a su vez, a una retención de sodio y agua (24). Si bien dicha resistencia al diurético suele ser controlada mediante el uso conjunto de diuréticos tiazídicos, el uso de estos también conlleva a un incremento de las chances de disturbios electrolíticos como hipocalcemia o hipomagnesemia (25). En consecuencia, en el presente dictamen analizaremos la mejor evidencia disponible con respecto a la seguridad y eficacia de torasemida en comparación con furosemida en el manejo de pacientes con ICC, con un particular interés en el caso de los pacientes con estadios funcionales III y IV según la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (*New York Heart Association* o NYHA).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TORASEMIDA

Torasemida (*torasemide, torsemide*) es un diurético de asa que actúa sobre la rama gruesa ascendente del asa de Henle promoviendo una rápida excreción de agua, sodio y cloruro. Como tal fue aprobado por la FDA en agosto de 1993 originalmente como un diurético para el manejo de edema secundario a insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o enfermedad hepática, así mismo, su uso está aprobado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos para el manejo de hipertensión.

El producto farmacéutico torasemida es elaborado, patentado y comercializado por el laboratorio Roche como Demadex®. Sin embargo, se le puede encontrar como genérico en una gran variedad de marcas en el mercado internacional. Como Demadex, torasemida está disponible en tabletas en concentraciones de 5 mg, 10 mg,

20 mg y 100 mg. Sus dosis recomendadas de inicio en el caso de los pacientes con ICC varían de acuerdo a la respuesta al tratamiento, recomendándose una dosis de inicio de 10 mg o 20 mg por día. De acuerdo con la evaluación de costos publicada por Stroupe et al el año 2000 el costo de un año de tratamiento para un pacientes con ICC el año 1998 ascendía a \$531 (41 veces el costo de un año de tratamiento con furosemida) (26). Si bien en el mercado internacional se puede adquirir torasemida en una gran variedad de nombres comerciales (Dilutol[®], Dilutol HTA[®], Isodiur[®], Isodiur HTA[®], Sutril[®], Sutril Neo[®], Sutril HTA[®]) según el Observatorio de la DIGEMID, en el Perú se puede adquirir Torasemida, en las diferentes boticas y farmacias, sólo como Sutril Neo[®] (Laboratorio ALBIS) a un costo unitario de S/. 2.10-2.49 por cada tableta de 10 mg (costo 31-240 veces mayor comparado con los S/. 0.01- 0.08 que cuesta cada tableta de 40mg de Furosemida según la misma fuente).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- Medline/Pubmed
- Embase
- Scopus
- Web of Science
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Cochrane Library
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) de Austria
- American Heart Association (AHA) de los Estados Unidos
- American Society of Cardiology (ASC) de los Estados Unidos
- European Society of Cardiology (ESC) de Europa
- National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

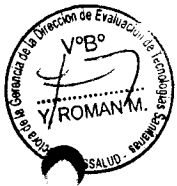
Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

- Heart Failure
 - Heart Failure
 - Cardiac Failure
 - Heart Decompensation
 - Decompensation, Heart
 - Heart Failure, Right-Sided
 - Heart Failure, Right Sided
 - Right-Sided Heart Failure

- Right Sided Heart Failure
- Myocardial Failure
- Congestive Heart Failure
- Heart Failure, Congestive
- Heart Failure, Left-Sided
- Heart Failure, Left Sided
- Left-Sided Heart Failure
- Left Sided Heart Failure

- Torsemide

- torasemide
- torsemide
- Demadex
- 1-isopropyl-3-((4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl)urea
- 1-isopropyl-3-((4-(3-methylphenylamino)pyridine)-3-sulfonyl)urea



- Furosemide

- Furosemide
- Frusemide
- Fursemide
- Frusemid
- Fusid
- Lasix
- Salix (brand of furosemide)
- Furosemide Monohydrochloride
- Errolon
- Furanthril
- Furantral
- Furosemide Monosodium Salt



- Randomized Controlled Trial

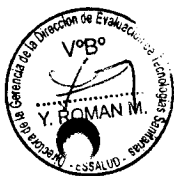
- Controlled Clinical Trial
- Controlled Trial
- Randomized Controlled Trial
- Randomized Trial
- Clinical Trial, Phase III
- Phase III Clinical Trial
- Clinical Trial, Phase IV
- Phase IV Clinical Trial
- Controlled Clinical Trial
- Randomized Controlled Trial

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección estuvo primariamente orientada a identificar ensayos clínicos en pacientes con ICC que hayan sido expuestos al azar a tratamiento con torasemida o furosemida. Adicionalmente se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran a torasemida en el marco similar al de nuestra PICO de interés. Y, por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web www.clinicaltrials.gov.

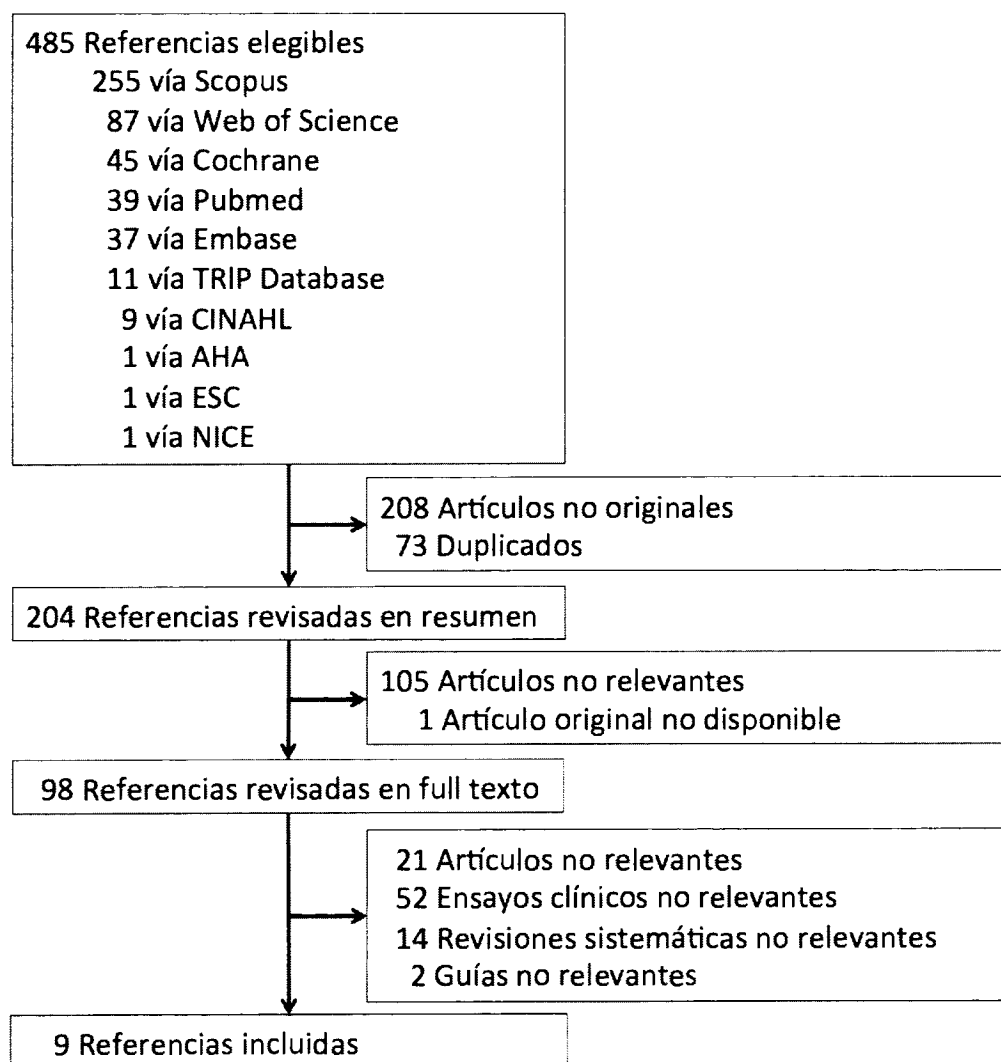
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes.



IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra el proceso de selección de las referencias incluidas en este dictamen:



En resumen, luego de revisar un total de 485 referencias resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 98 referencias relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo nueve referencias fueron finalmente seleccionadas para nuestro análisis toda vez que constituían referencias que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, incluyendo tres guías de práctica clínica, dos meta-análisis, cuatro ensayos clínicos de fase III (Tabla 2).

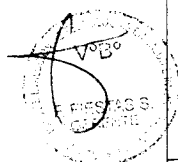
Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
Scopus	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	255	11	1	10 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Web of Science	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	87	12	0	12 referencia excluida por no relevante.
Cochrane Library	Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o evaluaciones de tecnología	45	9	0	9 referencia excluidas por duplicadas.
Pubmed	Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica	39	36	4	32 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Embase	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	37	16	1	15 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
TRIP Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	11	3	0	3 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
CINAHL	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	9	9	0	9 referencia excluida por no relevante.
ESC	Guía de práctica clínica o evaluaciones de tecnología	1	1	1 Guía	
AHA	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	
NICE	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	

A continuación, describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finamente seleccionados

Documento identificado	N	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 7	NA	No	NA	Sobrevida global Reducción de la clase funcional NYHA Reducción de re-hospitalizaciones Calidad de vida Eventos adversos	NA
Ref. 27	NA	No	NA	Sobrevida global Reducción de la clase funcional NYHA Reducción de re-hospitalizaciones Calidad de vida Eventos adversos	NA
Ref. 29	NA	No	NA	Sobrevida global Reducción de la clase funcional NYHA Reducción de re-hospitalizaciones Calidad de vida Eventos adversos	NA
Ref. 30	NA	No	NA	Sobrevida global Reducción de la clase funcional NYHA	NA
Ref. 31	NA	No	NA	Sobrevida global Reducción de re-hospitalizaciones	NA
Ref. 34	NA	No	NA	Sobrevida global Reducción de re-hospitalizaciones Calidad de vida Eventos adversos	No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los grupos furosemida y torasemida (7% vs 12%, $p = 0.19$). Según este estudio los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron



Documento identificado	N	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					edema (4% vs. 4%; $p = 1.00$), mareos (0% vs. 4%; $p = 0.05$), astenia (1% vs 3%; $p = 0.36$), deshidratación (1% vs. 2%; $p = 0.48$) y cefalea (1% vs. 2%; $p = 0.61$)
Ref. 36	NA	No	NA	Sobrevida global Reducción de la clase funcional NYHA Reducción de re-hospitalizaciones Calidad de vida Eventos adversos	Se encontraron diferencias desfavorables a torasemida tanto en la incidencia de eventos adversos en general (31/122 vs 23/115; 25% vs 20%, valor p no reportado) como en la incidencia de al menos un evento adverso (30/122 vs 22/115; 25% vs 19%, valor p no reportado) y en la incidencia de eventos adversos considerados por los médicos tratantes como serios, potencialmente fatales (<i>life-threatening</i>) o de hospitalización prolongada (24/122 vs 14/115; 22% vs 12%, valor p no reportado).
Ref. 37	NA	No	NA	Reducción de la clase funcional NYHA	No fue evaluado
Ref. 39	NA	No	NA	Reducción de la clase funcional NYHA Reducción de re-	No se encontraron diferencias tanto en la incidencia de eventos adversos en



Documento identificado	N	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
				hospitalizaciones Calidad de vida Eventos adversos	general (58% vs 57%, valor <i>p</i> no reportado) como en la incidencia de al menos un evento adverso específicamente asociado al tratamiento (5/78 vs 8/77, valor <i>p</i> no reportado)

*Es decir, si el estudio fue financiado por el laboratorio dueño de la patente de torasemida.

A continuación, presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

A. GUÍAS CLÍNICAS

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos revisadas se encontraron dos guías de práctica clínica en las que se incorporan recomendaciones específicas respecto al uso de torasemida, una elaborada por la AHA de los Estados Unidos (7), otra elaborada por la ESC de Europa (27) y otra por la NICE del Reino Unido (28). Estas representan los más recientes consensos de expertos en ICC a nivel mundial, por lo que a continuación resumiremos lo que plantea estas guías y lo que es específicamente relevante para nuestra pregunta PICO de interés.

Guía ACCF/AHA para el manejo de ICC, 2013 (7). Según esta guía (Task Force) se recomienda el uso de diuréticos en los pacientes con ICC con fracción de eyección conservada y que tengan evidencia de retención de fluidos, a menos que esté contraindicado, para mejorar sus síntomas (Nivel de evidencia C1). Entre los diuréticos disponibles, esta guía recomienda como agentes diuréticos de elección a los diuréticos de asa en general (furosemida, torasemida y bumetanida), sin embargo, no hace mayor mención con respecto a la superioridad de uno u otro de estos agentes, fuera de mencionar que furosemida es el diurético más utilizado y que tanto torasemida

¹ Nivel de evidencia C. Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos y de registros.

como bumetanida pueden contribuir a una mejora más favorable en el caso de algunos pacientes debido a que tienen una mayor biodisponibilidad oral. Con respecto a las dosis recomendadas, esta guía señala que en el caso de los pacientes ambulatorios con ICC, el uso de diuréticos de asa debe iniciarse a dosis bajas (furosemida, 10 a 40 mg una o dos veces al día; torasemida, 10 a 20 mg una vez al día) y que esta dosis debe incrementarse hasta aumentar la producción de orina y disminuir el peso a una velocidad de 0.5 a 1.0 kg por día, o alcanzar la dosis máxima permitida por día (furosemida, 600 mg; torasemida, 200 mg). Dado que el objetivo final del tratamiento diurético es eliminar la evidencia clínica de la retención de fluidos, en algunos casos pueden requerirse aumentos de la dosis o de la frecuencia de la misma (por ejemplo, dos veces al día) para mantener una diuresis activa y sostener la pérdida de peso.

Guía ESC para el diagnóstico y tratamiento de las ICC agudas y crónicas, 2012




(27). A diferencia de la guía ACCF/AHA la ESC, que establece recomendaciones que rigen para todo Europa, esta guía recomienda el uso de diuréticos en todos los pacientes con ICC independientemente de su fracción de eyección, con el objeto de tratar los signos y síntomas de la congestión (nivel de evidencia no reportado). Sin embargo, al igual que la guía de la ACCF/AHA recomienda como agentes diuréticos de elección a los diuréticos de asa en general (furosemida, torasemida y bumetanida), sin hacer mención de un orden de superioridad de estos agentes. En esta guía de manera muy similar establece que el objetivo de la terapia con diuréticos es lograr y mantener la euvolemia o "peso seco" del paciente con la dosis más baja posible. Esto significa que la dosis del diurético debe ser ajustada cuando se restaure el peso seco para evitar el riesgo de deshidratación, hipotensión y disfunción renal, sobre todo en los casos de ICC con fracción de eyección conservada. Respecto a la dosis recomendada, esta guía en comparación con la guía ACCF/AHA, plantea que las mismas dosis de inicio de diuréticos (furosemida, 20 a 40 mg; torasemida, 5 a 10 mg una vez al día) pueden ser utilizadas en los pacientes con ICC independientemente de su fracción de eyección o de si se trata de una ICC aguda o crónica. Sin embargo, a pesar de no detallar las dosis máximas menciona que dosis muy altas de estos diuréticos deben evitarse por que pueden causar injuria renal y ototoxicidad.

Guía NICE para el manejo y diagnóstico del ICC , 2010 (29). Según esta guía, cuya última actualización data de agosto del 2010 (NICE CG 108), los diuréticos deben utilizarse de forma rutinaria para el alivio de los síntomas congestivos y de retención de fluidos en pacientes con ICC, debiendo ser dosificados según las necesidades de cada paciente luego de iniciar otros tratamientos. Asimismo, recomienda que los pacientes con ICC con fracción de eyección conservada deben ser tratados con unas dosis bajas a medianas de diuréticos de asa (por ejemplo, menos de 80 mg de furosemida por día) y que los pacientes que no responden a este tratamiento deben ser manejados por un especialista. En esta guía al igual que en la guía ACCF/AHA no se hace ninguna recomendación sobre un orden de uso de los diuréticos de asa disponibles.



B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

En nuestra revisión de las bases de datos seleccionadas se encontraron un total de cinco revisiones sistemáticas o meta-análisis (30-33) en las cuales se analizó la eficacia de torasemida en el manejo de las pacientes con ICC. Sin embargo, se excluyeron a tres meta-análisis porque se enfocaban más en los aspectos de las vías de administración de los diuréticos, que en la eficacia del tratamiento. Por otro lado, los dos meta-análisis que fueron incluidos si respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, aunque de manera indirecta. A continuación, describimos los principales hallazgos de estos estudios:



Bikdeli et al 2013 (30). En este artículo los investigadores reportaron un meta-análisis de los estudios reportados por Murray et al del 2001 (34), Cosin et al del 2002 (35), Muller et al del 2003 (36), Kasama et al del 2006 (37), López et al del 2007 (38) y el estudio TORAFIC del 2011 (39). En el mismo se enfocaron en comparar la eficacia de torasemida vs. furosemida en términos de mejora de la clase funcional y la mortalidad por cualquier causa, utilizando sólo los estudios contribuyentes en cada caso. En términos de mejora de la clase funcional, luego de hacer meta-análisis de los hallazgos de Cosin et al, Muller et al, Kasama et al, López et al y el estudio TORAFIC, estos investigadores reportaron que no se encontró un beneficio estadísticamente significativo favorable a Torasemida en términos de mejora de la clase funcional NYHA basal post tratamiento (Razón de Riesgo de Mantel y Hansen [RR-MH], 0.93; Intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.82 a 1.06). De la misma manera, pero esta vez haciendo meta-análisis sólo de los estudios de Murray et al, Cosin et al y Muller et al, estos investigadores reportaron que no se encontró un beneficio estadísticamente significativo favorable a Torasemida en términos de mortalidad por cualquier causa (RR-MH, 0.68; IC al 95%, 0.39 a 1.18). En este artículo los investigadores reportaron adicionalmente un análisis de uso, en el cual, analizando las prescripciones al alta de un total de 274, 515 casos de ICC tratados en más de 500 hospitales diferentes de los Estados Unidos durante los años 2009 y 2010, encontraron que el 92% recibieron indicación de diuréticos, siendo el más utilizado la furosemida (87%), seguido de bumetanida (3%), torasemida (0.4%) y combinaciones de estos tres agentes (10%). Con esta evidencia a la mano, estos investigadores concluyeron que, si bien torasemida es comúnmente reportado como una alternativa potencialmente superior a furosemida, su uso en la práctica en los Estados Unidos es raro. De ahí que estos investigadores recomiendan que ante la falta de ensayos clínicos bien diseñados se diseñe a la brevedad uno con suficiente poder para responder directamente a la pregunta de si torasemida representa o no una alternativa de tratamiento superior a furosemida en pacientes con ICC, tanto en términos de mortalidad, re-hospitalizaciones, calidad de vida, seguridad y de si existen diferencias en su eficacia en pacientes con ICC aguda o crónica.

Respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen, cabe resaltar que la misma resume la mejor evidencia disponible sobre el efecto de torasemida y furosemida en la sobrevida y mejora de la clase funcional NYHA en pacientes con ICC. Asimismo, de acuerdo con los hallazgos del meta-análisis de la mejor evidencia disponible en el caso de estas dos importante variables desenlace, Torasemida no ofrece un beneficio superior a furosemida en términos de mortalidad por cualquier causa y mejora de la clase funcional NYHA en pacientes con ICC.

Dinicolantonio J 2012 (31). En este artículo, los investigadores reportaron un meta-análisis de los estudios de Murray et al del 2001 (34) y Muller et al del 2003 (36). En el mismo se enfocaron en comparar la eficacia de torasemida vs. furosemida en el manejo de pacientes con ICC sistólica en términos de readmisiones hospitalarias y mortalidad. De acuerdo con el meta-análisis de estos dos estudios (n=471) torasemida en comparación con furosemida ofrece como beneficio una reducción estadísticamente significativa de las tasas de re-hospitalización por ICC (RR, 0.41; IC al 95%, 0.28 a 0.61; $p < 0.0001$), las tasas de re-hospitalización en general (RR, 0.53; IC al 95%, 0.33 a 0.84; $p = 0.008$), así como de la re-hospitalizaciones por causas de tipo cardiovascular en pacientes con al menos una re-hospitalización (RR, 0.77; IC al 95%, 0.60 a 0.98; $p = 0.03$). Sin embargo, al comparar las tasas de mortalidad asociada a cada tratamiento, no se encontró evidencia de que torasemida mejorara la mortalidad por cualquier causa en comparación con furosemida (RR, 0.86; IC al 95%, 0.53 a 1.39; $p = 0.54$). De acuerdo con estos resultados, estos investigadores concluyeron que, en comparación con furosemida, torasemida contribuye a reducir significativamente las re-hospitalizaciones por ICC y las re-hospitalizaciones por causas de tipo cardiovascular en el caso de los pacientes con ICC sistólica. También, a pesar de no haber encontrado diferencias también concluye que torasemida se asoció con una tendencia a una reducción de la mortalidad por todas las causas comparado con furosemida.

Respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen, cabe resaltar que la misma resume parcialmente la mejor evidencia disponible sobre el efecto de torasemida y furosemida en las tasas de re-hospitalización, porque los investigadores no incluyeron los resultados del estudio TORAFIC publicados el año 2011 (39). Esta omisión llama mucho la atención por tres motivos: 1) porque en los materiales y métodos se especifica que el periodo de búsqueda en la base de datos MEDLINE, donde se encuentra disponible las referencias del estudio TORAFIC, fue el período 1959-2012; 2) Porque los resultados del meta-análisis de Dinicolantonio cambiarían significativamente con la inclusión del estudio de TORAFIC, debido a que en este estudio no se encontraron resultados favorables a torasemida. Consecuentemente, el meta-análisis incluiría dos estudios con resultados no favorables a torasemida y sólo uno con resultados favorables a Torasemida; y 3) porque este meta-análisis fue publicado por un sólo autor, por lo que el riesgo de cometer un sesgo de selección de referencias era de inicio alto. Esto

último es importante de resaltar dado que según la guía PRISMA de redacción de revisiones sistemáticas y meta-análisis (40), lo ideal es que al menos dos evaluadores realicen la búsqueda de evidencias de manera independiente y de encontrarse discrepancias, éstas sean discutidas y resueltas por los investigadores, reduciendo con ello las chances de que alguna referencia relevante no sea incluida en la revisión.

C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías, contrario a lo esperado, ya que Torasemida tiene más de tres décadas de introducida en el mercado, no se encontró ninguna en la que haya evaluado torasemida en el contexto de la pregunta PICO de interés de este dictamen.

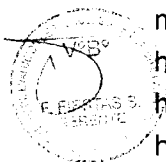
D. ENSAYOS CLÍNICOS

Luego de una amplia búsqueda de ensayos clínicos de fase III, se encontraron referencias correspondientes a un total de siete ensayos clínicos en los cuales se comparó la eficacia y seguridad de torasemida con pacientes con ICC (34-39, 41, 42). Sin embargo, el estudio de López et al (38), el estudio de vigilancia post marketing realizado sobre la base del estudio TORIC reportado por Cosin et al (35), y los análisis retrospectivos de los estudios ASCEND-HF y PROTECT publicados por Mentz et al (41, 42) fueron excluidos por no tratarse de ensayos clínicos controlados. Por el contrario, los estudios de Murray et al (34), Muller et al (36), Kasama et al (37) y TORAFIC (39) sí constituían ensayos clínicos de Fase III que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, aunque todos de manera indirecta, por lo que estas referencias serán analizadas en detalle a continuación:

Murray et al 2001 (34). Este estudio responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que en el mismo se comparó torasemida versus furosemida en pacientes con ICC de todas las clases NYHA. Según su diseño, este estudio se clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), controlado, en paralelo, a etiqueta abierta. En el mismo, la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con ICC crónica, con disfunción sistólica ventricular izquierda confirmada por ecocardiografía o por imágenes, admitidos en el *Wishard Memorial Hospital or Roudebush Veterans Administration Hospital* de la Universidad de Indiana, en Indianapolis, EE.UU. a quienes se les prescribió furosemida. Los criterios de exclusión del estudio fueron antecedentes de efectos adversos a torasemida, sólo disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y el antecedente de haber recibido atención médica o farmacéutica en otro sistema de salud. En este estudio se enrolaron a 248

participantes, los cuales fueron aleatorizados para recibir furosemida (Intención a tratar [ITT], 121) o Torasemida (ITT, 113) por 365 días, hasta la muerte o hasta abandonar el estudio. Si bien el estudio se realizó a etiqueta abierta, los investigadores estuvieron cegados durante la asignación del tratamiento y los médicos tratantes fueron instruidos sobre cómo prescribir las dosis de torasemida con tablas de equivalencia comparadas con furosemida. Si bien los grupos de furosemida y torasemida resultaron comparables en términos de clases funcionales (2.6 ± 1.0 vs. 2.8 ± 1.1 ; $p = 0.14$) entre otros múltiples potenciales confusores, cabe precisar que sí se encontraron diferencias entre las tasas de hospitalizaciones previas por ICC, con mayor frecuencia en el grupo de torasemida (11% vs. 25%; $p = 0.01$).

Respecto a la eficacia del tratamiento, al comparar los grupos de furosemida y torasemida, con tiempos de seguimiento (318 ± 101 días vs. 72 ± 76 días; $p = 0.66$) y tasas de pérdidas en el seguimiento (4/121 vs. 4/113) comparables, no se encontraron diferencias en términos de tasas de mortalidad (21% vs. 16%; $p = 0.35$), tasas de una o más re-hospitalizaciones por cualquier causa (76% vs. 71%; $p = 0.36$), tasas de una o más re-hospitalizaciones por causas no cardiovasculares (45% vs. 47%; $p = 0.73$), total de re-hospitalizaciones por cualquier causa (254 vs. 196 re-hospitalizaciones; $p = 0.19$), total de re-hospitalizaciones por causas no cardiovasculares (109 vs. 107 re-hospitalizaciones; $p = 0.81$), total de días de hospitalización por cualquier causa (1325 vs. 974 días de hospitalización; $p = 0.18$) o total de días de hospitalización por causas no cardiovasculares (621 vs. 544 días de hospitalización; $p = 0.81$). Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de tasas de una o más re-hospitalizaciones por ICC (32% vs. 17%; $p < 0.01$), tasas de una o más re-hospitalizaciones por causas cardiovasculares (59% vs. 44%; $p = 0.03$), total de re-hospitalizaciones por ICC (61 vs. 23 re-hospitalizaciones; $p < 0.01$), total de re-hospitalizaciones por causas cardiovasculares (130 vs. 78 re-hospitalizaciones; $p = 0.02$), total de días de hospitalización por ICC (296 vs. 106 días de hospitalización; $p = 0.02$) o total de días de hospitalización por causas cardiovasculares (614 vs. 974 días de hospitalización; $p = 0.06$). De hecho, según el análisis multivariado, el cual fue ajustado según edad, género, raza, número de hospitalizaciones previas, sitio del estudio, torasemida comparado con furosemida ofrece como beneficio una reducción estadísticamente significativa de la tasa de re-hospitalizaciones por ICC (32% vs 17%; Razón de hazards [RH], 0.48; IC al 95%, 0.27 a 0.84) y la tasa de re-hospitalizaciones por causas de tipo cardiovascular (59% vs 44%; RH, 0.66; IC al 95%, 0.46 a 0.94). Adicionalmente, según este estudio, torasemida comparado a furosemida ofrece un beneficio adicional en términos de calidad de vida, los cuales fueron evaluados con el Cuestionario de Insuficiencia Cardíaca Crónica (*Chronic Heart Failure Questionnaire*). Al comparar los cambios en los puntajes parciales de dicho instrumento obtenidos en el seguimiento a los 2, 4, 8 y 12 meses con los puntajes basales, se encontraron diferencias significativas entre los grupos furosemida y torasemida sólo en términos de fatiga a los 2 meses (cambio desde el basal, 0.3 ± 1.6 pts. vs. 0.7 ± 1.5 pts.; $p = 0.03$), a los 8 meses (cambio desde el basal, 0.2 ± 1.4 pts. vs. 0.8 ± 1.3 pts.; $p = 0.01$) y a los 12 meses (cambio desde el basal, 0.1 ± 1.8 pts. vs. 0.7 ± 1.3 pts.; $p = 0.02$).



Respecto a la seguridad del tratamiento, al comparar los grupos de furosemida y torasemida, en el análisis de intención a tratar no se encontraron mayores diferencias en la incidencia de eventos adversos (7% vs 12%, $p=0.19$). Según este estudio, los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron edema (4% vs. 4%; $p=1.00$), mareos (0% vs. 4%; $p=0.05$), astenia (1% vs 3%; $p=0.36$), deshidratación (1% vs. 2%; $p=0.48$) y cefalea (1% vs. 2%; $p=0.61$). Otros eventos adversos reportados por este estudio, como los relacionados con alguno de los medicamentos con una frecuencia de un caso o ninguno fueron: confusión, disminución del volumen urinario, diarrea, boca seca, calambres, náuseas, hinchazón de labios y vómitos. Sin embargo, aquí es importante aclarar varios aspectos relevantes: 1) entre estos eventos adversos no se contaron los eventos de tipo deshidratación diagnosticados de urgencia en los grupos de furosemida y torasemida (6% vs 7%; $p=0.87$) siendo descritos en el texto pero no en la tabla que resume los eventos adversos del estudio; 2) dos pacientes del grupo furosemida y tres del grupo torasemida fueron cambiados de grupo por falta de respuesta al tratamiento aleatorizado; 3) Seis pacientes (5%) del grupo de Torasemida abandonaron el estudio por presentar eventos adversos y fueron cambiados al grupo de furosemida: mareos ($n=4$), diarrea ($n=1$) y cefalea con labios hinchados ($n=1$).

Ahora, respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que se trata del primer ensayo clínico de fase III disponible en la literatura en el que se ha comparado torasemida vs. furosemida; 2) que en el mismo, si bien este estudio encontró que respecto a furosemida, Torasemida no ofrece mayor beneficio en términos de tasas de mortalidad (21% vs. 16%; $p=0.35$), en este estudio sí da cuenta de que torasemida ofrece un beneficio estadísticamente significativo en términos de tasa de re-hospitalizaciones por ICC (32% vs 17%; disminución de un ~15%; RH, 0.48; IC al 95%, 0.27 a 0.84; $p<0.01$) y de tasa de re-hospitalizaciones por causas de tipo cardiovascular (59% vs 44%; disminución de un ~15%; RH, 0.66; IC al 95%, 0.46 a 0.94; $p=0.03$); estos hallazgos no son directamente aplicables al escenario de la pregunta PICO de interés de este dictamen por cuando en este estudio se enrolaron pacientes de todas las clases funcionales y sólo una fracción pequeña de los mismos clasificaba como de clase funcional NYHA III o IV, es decir, la población de interés de este dictamen; 3) que llama la atención que conociendo que los grupos furosemida y torasemida no se encontraron balanceados en términos de tasas de abandono (2/121, ambos por falta de efectividad del tratamiento vs. 13/113, incluyendo 3 por falta de efectividad del tratamiento, 6 por eventos adversos y 4 por razones no indicadas; 2% vs. 12%) esta diferencia en la tasa de abandono no haya sido incluida en el análisis del manuscrito (no reportan si estas tasas de abandono fueron estadísticamente diferentes y no lo han incluido como potencial confusor en su análisis multivariado; 4) teniendo en cuenta que en este estudio el beneficio en términos de tasas de re-hospitalizaciones por ICC o por causas de tipo cardiovascular en realidad fue bastante moderado (disminución de un ~15% en ambos casos), nos queda la duda razonable, de que tales diferencias se encuentren sesgadas por el hecho de que en el grupo furosemida se

produjeron menos abandonos que en el grupo torasemida (2% vs. 12%, respectivamente) introduciéndose un importante sesgo de selección; 6) que en este estudio si bien se reportó que no encontraron mayores diferencias en términos de seguridad entre furosemida y torasemida, lo cierto es que en el grupo de torasemida se registró un número significativamente más alto de abandonos por eventos adversos que el grupo furosemida (6/113 vs. 0/121, 5% vs. 0%; $p < 0.05$), aspecto que debió reportarse como un hallazgo importante del estudio pero que no motivó mayor discusión por parte de los investigadores de este estudio.

Muller et al 2003 (36). Este estudio responde también de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que en el mismo se comparó torasemida versus furosemida en pacientes con ICC, en su gran mayoría de clase funcional NYHA II. Según su diseño, este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico (57 centros en Suiza), controlado en paralelo, a etiqueta abierta, originalmente reportado como un ensayo de inferioridad (SIC) de torasemida versus furosemida. En el mismo, la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con ICC crónica, tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a quienes se les prescribiera tratamiento con diuréticos porque su clase funcional progresó a NYHA II-IV. En total en este estudio, luego de descartar 15 participantes por no cumplir los criterios de elección, se enrolaron a 280 participantes, los cuales fueron aleatorizados para recibir furosemida por 9 meses, hasta la muerte o hasta abandonar el estudio. Sin embargo, 43 participantes abandonaron el estudio post aleatorización y no fueron incluidos en el análisis. Las razones descritas por los investigadores fueron: abandono del consentimiento ($n = 5$) y violaciones al protocolo ($n = 39$), incluyendo el abandono de dos participantes por abandono del médico tratante. Se desconoce también la distribución de los abandonos de ambos brazos. Los investigadores presentaron sus resultados en base al número de pacientes que permanecieron en el estudio (furosemida=115 y Torasemida=122), es decir, no se incluyó un análisis por ITT (aspecto importante a tener en consideración durante la interpretación de los resultados). Si bien el estudio se realizó a etiqueta abierta, los médicos tratantes estuvieron cegados durante la asignación del tratamiento que se realizó utilizando una aleatorización previamente determinada. En cuanto a las dosis de inicio, los médicos tratantes fueron instruidos de iniciar torasemida con dosis de 10 mg en todos los pacientes que hubiesen empezado con 40 mg de furosemida, recibiendo dosis promedio de inicio de 40.04 ± 21.78 mg y 11.36 ± 11.79 mg, respectivamente. De ahí en adelante los médicos tratantes en cada visita mensual podían ajustar la dosis del diurético (o de su medicación concomitante), recibiendo dosis relativamente estables con una tendencia general a disminuir las dosis de furosemida y a incrementar las dosis de torasemida, esta última con un incremento significativo al primer mes del seguimiento (de 10.8 ± 10.4 mg a 11.2 ± 10.4 mg, $p=0.019$).

Respecto a la eficacia del tratamiento, con tiempos de seguimiento (250.6 ± 77.7 vs. 239.0 ± 83.9 días; $p > 0.05$) y tasas de pérdidas en el seguimiento (21/115 vs. 22/122)



comparables entre los grupos furosemida y torasemida, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de hospitalización por descompensación de la ICC (2/122 vs 3/115; $p=0.678$), tasas de hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular (8/122 vs 8/115; $p>0.05$), total de días de hospitalización (35 vs 31 días; $p>0.05$) y mortalidad por cualquier causa (6/122 vs 8/115; $p>0.05$). Asimismo, no se encontraron diferencias en términos de mejora de las clases funcionales NYHA entre los grupos de furosemida (de 2.47 ± 0.54 a 1.99 ± 0.58 ; diferencia, 0.48 ± 0.73) y torasemida (de 2.37 ± 0.49 a 2.01 ± 0.61 ; diferencia, 0.39 ± 0.68) durante todo el estudio. Sin embargo, al analizar estos cambios en los grupos de furosemida y torasemida, los investigadores reportaron haber observado en el grupo de torasemida una tendencia estadísticamente significativa a mejorar en al menos una clase funcional NYHA el estatus funcional de los pacientes (mejoraron, 30.7% vs 40.2%; sin cambios, 21.3% vs. 38.5%; empeoraron, 22,8% vs. 21.3%; valor p del análisis de tendencias, 0.269 vs. 0.014). En cuanto a la severidad de los síntomas, no se encontraron mayores diferencias entre ambos grupos en los promedios de sus puntajes de severidad de disnea, estertores pulmonares, edema, nicturia y ortopnea, los cuales mejoraron de manera similar. Tampoco se encontraron diferencias en la eficacia global del tratamiento diurético de los grupos furosemida y torasemida, cuando ésta fue cuantificada por los médicos tratantes utilizando en una escala Likert de 5 puntos (2.39 ± 0.61 vs $2,40 \pm 0.62$). De la misma manera no se encontraron diferencias entre los grupos furosemida y torasemida en términos de variación del peso corporal al inicio y final del estudio (76.3 ± 18.7 a 75.6 ± 16.3 kg vs. 77.9 ± 17.1 a 76.5 ± 16.9 kg; valor $p=0.267$) ni en términos de la variación de la presión media sistólica y diastólica (143 ± 24 mmHg sobre 84 ± 12 mmHg disminuyendo a 138 ± 19 mmHg sobre 80 ± 10 mmHg versus 142 ± 21 mmHg sobre 82 ± 11 disminuyendo a 137 ± 20 mmHg sobre 80 ± 12 mmHg; valores p de la variación, 0.431 versus 0.187). Con respecto al análisis de calidad de vida, al comparar los grupos furosemida y torasemida sí se encontraron diferencias tanto entre los promedios de los puntajes de tolerabilidad al tratamiento favorables a torasemida (puntaje global de tolerabilidad, 2.22 ± 0.79 pts. vs. 2.56 ± 0.64 pts.; $p=0.0004$) como en los puntajes de urgencia urinaria (medias de los puntajes que van de 0 o “ninguna urgencia” hasta 3 o “mucho urgencia”, 1.66 ± 0.60 vs. 2.00 ± 0.66 ; $p<0.0001$) y en la percepción de mejoría luego del cambio del diurético (puntaje global de tolerabilidad, 0.43 ± 0.47 vs. 0.88 ± 0.74 ; $p=0.0002$).

Respecto a la seguridad del tratamiento, al comparar los grupos furosemida y torasemida se encontraron diferencias desfavorables a torasemida tanto en la incidencia de eventos adversos en general (31/122 vs 23/115; 25% vs 20%, valor p no reportado) como en la incidencia de al menos un evento adverso (30/122 vs 22/115; 25% vs 19%, valor p no reportado) y en la incidencia de eventos adversos considerados por los médicos tratantes como serios, potencialmente fatales (*life-threatening*) o de hospitalización prolongada (24/122 vs 14/115; 22% vs 12%, valor p no reportado). Sin embargo, de estos últimos sólo tres casos, todos del grupo furosemida, fueron reportados por los médicos tratantes como específicamente asociados al tratamiento diurético. Finalmente, al comparar los grupos furosemida



y torasemida no se observaron cambios relevantes en los niveles séricos de potasio, magnesio o urea, más sí, y sólo en el grupo torasemida, se observó un incremento significativo de los niveles basales de creatinina (93 ± 28 mmol/L) tanto a los 3 meses (104 ± 44 mmol/L; $p = 0.007$) como a los 6 meses (104 ± 42 mmol/L; $p = 0.012$) y 9 meses (102 ± 43 mmol/L; $p = 0.011$) del seguimiento.

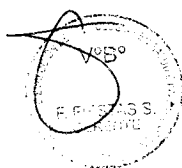
Ahora, con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que tratándose de un ensayo clínico de fase III primariamente diseñado para probar la inferioridad (aunque contradictoriamente en este estudio no se prefijó el margen de inferioridad necesario para probar esta hipótesis) de torasemida vs. furosemida en términos del número de hospitalizaciones y la media de duración de la estadía hospitalaria; 2) que en el mismo tampoco se demuestra que torasemida ofrezca algún beneficio en términos de mejora de la clase funcional NYHA comparado con furosemida. Aunque los investigadores reportaron haber encontrado de manera no controlada cierta tendencia a mejorar en al menos una clase funcional NYHA en el grupo torasemida, el estudio fue diseñado originalmente como un estudio de no inferioridad y se desconoce si se hicieron modificaciones en su diseño como el cálculo de la muestra para medir superioridad; 3) otra limitación importante es que todos los análisis del estudio se realizaron sin incluir a todos los participantes aleatorizados (análisis de intención a tratar) por lo que cabe la posibilidad que ello haya introducido un sesgo de selección; 3) que este estudio desde el punto de vista de eficacia clínica, tampoco encontró que torasemida ofrezca mayor beneficio que furosemida; 4) que desde el punto de vista de seguridad, en este estudio se encontraron evidencias que sugieren que torasemida representa una alternativa de tratamiento menos segura que furosemida, particularmente en términos de incidencia de eventos adversos en general, incidencia de al menos un evento adverso, incidencia de eventos adversos considerados por los médicos tratantes como serios, potencialmente fatales o de hospitalización prolongada, así como de un incremento significativo de los niveles basales de creatinina; 5) que si bien este estudio concluye que torasemida ofrece un mayor beneficio que furosemida en términos de calidad de vida, debido a que su impacto en la estatus clínico de los pacientes y su función social, lo cierto es que las evidencias generadas por el estudio difícilmente permiten llegar a dicha conclusión; 6) que aun cuando se acepten las conclusiones de este estudio como válidas y debidamente justificadas, los resultados de este estudio no responden directamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen puesto que sólo una minoría de participantes de este estudio tenía una clase funcional NYHA III o IV.

Kasama et al 2006 (37). Este estudio responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que en el mismo se comparó torasemida versus furosemida en pacientes con ICC, teniendo como objetivo primario analizar su efecto sobre la actividad simpática cardiaca y sobre el remodelamiento del ventrículo izquierdo, incluyendo de inicio sólo pacientes con clase funcional NYHA II o III. Según su diseño, este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), controlado, en paralelo, doble ciego. Los criterios de inclusión de este estudio fueron

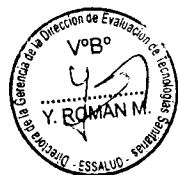
los siguientes: pacientes adultos menores de 80 años atendidos de urgencia por ICC aguda no isquémica con disfunción cardiaca, que sobrevivieran al manejo inicial (44/48, 3 por ICC y uno por arritmia cardiaca) luego de ser estabilizados y manejados de manera estándar fueron enrolados con clases funcionales NYHA II-III. En total se enrolaron 44 participantes, los cuales fueron aleatorizados para recibir furosemida EV 4-8 mg/día (Intención a tratar [ITT], 22) o torasemida 20-40 mg/día (ITT, 22) por 6 meses, hasta la muerte o hasta abandonar el estudio. De los 44 participantes del estudio, de inicio cuatro lo abandonaron durante el seguimiento (2/22 vs 2/22). La razón de este pequeño tamaño de muestra se explica porque este estudio fue diseñado en principio para analizar el efecto de Torasemida sobre la actividad simpática cardiaca y sobre el remodelamiento del ventrículo izquierdo, teniendo entre sus variables desenlace secundarias el cambio de la clase funcional NYHA que sí es de interés de este dictamen.

Con respecto a la eficacia del tratamiento, los investigadores de este estudio reportaron haber encontrado que respecto a furosemida, en el grupo de torasemida se observó en la cintigrafía una disminución estadísticamente significativa tanto del puntaje de defecto total tardío (44 ± 8 a 36 ± 8 ; p , 0.001), como de la tasa de lavado (de $52 \pm 12\%$ a $41 \pm 14\%$; p =0.001), del volumen diastólico de salida del ventrículo izquierdo (de $173 \text{ ml} \pm 22$ a $147 \pm 30 \text{ ml}$; p , 0.001), del volumen sistólico de salida del ventrículo izquierdo (de $117 \pm 19 \text{ ml}$ a $95 \pm 24 \text{ ml}$; p , 0.001), de los niveles séricos de péptido cerebral natriurético (p <0.001), así como un aumento significativo de la razón corazón mediastino tardío (de 1.61 ± 0.19 a 1.77 ± 0.24 ; p , 0.001) y una mejora de la clase funcional NYHA basal (p <0.001). Asimismo, los investigadores observaron que el cambio porcentual del puntaje de defecto total tardío se correlacionó significativamente con el cambio porcentual del volumen diastólico de salida del ventrículo izquierdo ($r=0.473$; p <0.05) y el cambio porcentual del volumen sistólico de salida del ventrículo izquierdo ($r=0.579$; p <0.01) después del tratamiento con torasemida. Por el contrario, en los únicos casos en los que tales diferencias encontradas fueron significativas en el grupo de furosemida, fue en el cambio de los niveles del péptido cerebral natriurético (p <0.05) y en la mejora de la clase funcional NYHA basal (p <0.05), aunque en ambos casos la mejora fue significativamente mayor en el grupo de torasemida (p <0.05). De acuerdo con la distribución de pacientes según clase funcional NYHA, menos pacientes mejoraron su clase funcional a los 6 meses del tratamiento en el grupo furosemida que en el grupo torasemida (distribución según clases NYHA I/II/III, de 0/8/11 a 2/13/5 vs. de 0/7/13 a 7/12/1; valor p de la diferencia pre-post, <0.05 vs. <0.001). En función a estos resultados estos investigadores concluyeron que en comparación con furosemida el tratamiento con torasemida sí puede mejorar la actividad simpática cardiaca y atenuar la remodelación ventricular izquierda en los pacientes con ICC crónica. En este estudio no se evaluaron aspectos de seguridad de la droga.

Ahora, con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que tratándose del único ensayo clínico



de fase III primariamente diseñado para comparar el efecto de torasemida vs. furosemida en términos de atenuar la actividad simpática cardiaca y el remodelamiento ventricular izquierdo, en el mismo efectivamente se presenta evidencia que soporta tal hipótesis; 2) que en el estudio también se demostró que con torasemida más pacientes con ICC mejoran su clase funcional NYHA basal comparado con furosemida; 3) que si bien este estudio concluye que torasemida ofrece un mayor beneficio que furosemida en términos de atenuar la actividad simpática cardiaca y el remodelamiento del ventrículo izquierdo, los resultados de este estudio no son directamente extrapolables a las población de interés de este dictamen puesto que sólo una minoría de participantes de este estudio tenía una clase funcional NYHA III y ninguno una clase funcional NYHA IV.



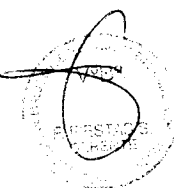
Estudio TORAFIC 2011 (39). Este estudio responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que en el mismo se comparó una torasemida de acción prolongada (torasemide-PR) versus furosemida en pacientes con ICC, en su gran mayoría de clase funcional NYHA II, y con el objeto de evaluar el efecto de ambos tratamientos en la fibrosis miocárdica de pacientes hipertensos con ICC crónica. Según su diseño, este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico (25 centros en España), controlado, en paralelo, a etiqueta abierta. En el mismo la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, hipertensión arterial con presión arterial >139/89 o historia de tratamiento antihipertensivo, ICC definida según los criterios de la Sociedad de Cardiología Europea, clínicamente estable, clase funcional NYHA II-IV, que requiera tratamiento con diuréticos de asa, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (diastólica) preservada o deprimida (sistólica), e hipertrofia del ventrículo izquierda determinada por ecocardiografía. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: insuficiencia cardiaca crónica causada por estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica, historia reciente de enfermedad cardiovascular isquémica (síndrome coronario agudo en los 6 meses anteriores y accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica en los 3 meses anteriores); arritmia grave; tratamiento con antagonistas de aldosterona en los 6 meses anteriores; hipersensibilidad conocida a la medicación del estudio o sulfonilúreas; disfunción renal o hepática significativa, diabetes mellitus insulina dependiente no controlada, contraindicación médica para participar en el estudio (derivado de los datos obtenidos durante la fase de selección en el examen físico, evaluación de laboratorio, o en el ECG de 12 derivaciones), intolerancia a la lactosa, tratamiento de litio, tratamiento crónico (>7 días) con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como aspirina), uso de ácido etacrínico o antibióticos aminoglucósidos, dependencia a drogas o alcohol en los 6 meses anteriores, participación simultánea en otro ensayo clínico o tratamiento con un fármaco en investigación en los 30 días anteriores a la firma del consentimiento informado, mujeres embarazadas, madres lactantes y mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados. Adicionalmente, aquellos pacientes controlados con dosis muy altas de furosemida o torasemida a las previstas en el estudio y aquellos pacientes que requirieron dosis muy altas para mantener estable su



ICC dentro de los 30 días anteriores al estudio fueron considerados como no elegibles. En total en este estudio, luego de descartar 14 participantes por no cumplir los criterios de elegibilidad, se enrolaron un total de 155 participantes los cuales fueron aleatorizados para recibir furosemida (Intención a tratar [ITT], 78) o torasemida-PR (ITT, 77) por 32 semanas, hasta la muerte o hasta abandonar el estudio. Cabe precisar que de los 280 participantes de inicio 28 participantes abandonaron el estudio post aleatorización, 14 en el grupo furosemida y 14 en el grupo torasemida, por razones descritas por los investigadores como abandono del consentimiento (3 vs 3), violaciones al protocolo (5 vs 9), eventos adversos (2 vs 5) y pérdida en el seguimiento (1 vs 0). Si bien el estudio se realizó a etiqueta abierta los médicos tratantes estuvieron cegados durante la asignación del tratamiento que se realizó utilizando una aleatorización previamente determinada vía telefónica. En cuanto a las dosis del tratamiento los médicos tratantes fueron instruidos de administrar torasemida con dosis de 10 mg/día o 40 mg/día de furosemida, luego de lo cual estas dosis podían ser ajustadas en cada visita durante el seguimiento según respuesta hasta alcanzar dosis máximas de 40 mg/día de torasemida-PR o 160 mg/día de furosemida.

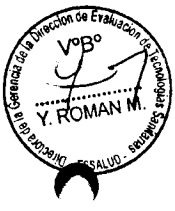
Respecto a la eficacia del tratamiento, al comparar los grupos de furosemida y torasemida, los cuales se encontraban relativamente balanceados en sus características clínicas y demográficas, este estudio no encontró mayores diferencias con respecto a su principal variable desenlace, esto es los niveles séricos pre y post tratamiento del Propéptido Carboxiterminal del Procolágeno tipo I (de 108.7 ± 26.8 ug/L a 98.6 ± 26.1 ug/L versus de 102.7 ± 29.7 ug/L a 97.7 ± 25.7 ug/L; valor p de la diferencia de medias pre-post, 0.99 vs. 0.95), lo que significa que ningún de los dos tratamientos demostró poseer una eficacia significativa en términos de disminuir la fibrosis miocárdica. Adicionalmente este estudio reportó no haber encontrado diferencias en ninguno de las siguientes variables desenlace secundarias: cambios en el peso corporal ($p=0.68$), en la evolución de la disnea de esfuerzo ($p=0.36$), la tasa de pacientes con mejoría de al menos una clase funcional NYHA (17% vs 18%; $p=0.68$), cambios en el electrocardiograma, parámetros ecocardiográficos o en alguno de los demás parámetros clínicos analizados ($p>0.05$). Si bien los porcentajes de pacientes con urgencia urinaria fueron relativamente comparables en ambos grupos, los participantes del grupo furosemida presentaron con mayor frecuencia urgencias urinarias luego del tratamiento (26% vs 14%; $p=0.68$). En cuanto a las tasas de hospitalización, sólo seis participantes tuvieron que ser hospitalizados por descompensación de la ICC (2/78 vs 4/77; $p>0.05$) y ocho tuvieron que ser admitidos de urgencia por presentar complicaciones propias de su ICC (4/78 vs 4/77; $p>0.05$). Con respecto al análisis de calidad de vida, al comparar los grupos furosemida y torasemida tampoco se encontraron diferencias en ninguno de los puntajes de calidad de vida evaluados ($p>0.05$).

Con respecto a la seguridad del tratamiento, al comparar los grupos furosemida y Torasemida, en el análisis por protocolo no se encontraron mayores diferencias tanto en la incidencia de eventos adversos en general (58% vs 57%, valor p no reportado)



como en la incidencia de al menos un evento adverso específicamente asociado al tratamiento (5/78 vs 8/77, valor *p* no reportado). En este estudio no se reportaron eventos adversos serios o fatales en ningún grupo.

Respecto a la relevancia de esta evidencia para la pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que tratándose de un ensayo clínico de fase III primariamente diseñado para probar la superioridad de torasemida vs. furosemida en términos del fibrosis miocárdica, el mismo básicamente falló en demostrar tal hipótesis; 2) que tratándose de ensayo clínico de fase III relativamente bien diseñado, el mismo tampoco encontró evidencias de que torasemida ofrezca mayores beneficios en comparación con furosemida en términos de eficacia clínica, incluyendo tasas de re-hospitalización y mejoría de al menos una clase funcional NYHA, calidad de vida y seguridad del tratamiento en pacientes con ICC hipertensos con una fracción de eyección clínicamente estable; 3) que la evidencia generada por este estudio sólo puede considerarse como indirectamente contribuyente a la pregunta PICO de interés de este dictamen por cuanto sólo una minoría de participantes de este estudio tenía una clase funcional NYHA III o IV y en el mismo se utilizó una torasemida modificada de larga duración.



V. DISCUSIÓN

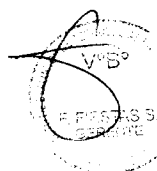
Este informe da cuenta de la evidencia disponible para responder a la pregunta sobre la eficacia y seguridad de torasemida en comparación con furosemida en el manejo de pacientes con ICC y clase funcional NYHA III o IV. Al completar el análisis de evidencias se encontró que a la fecha (mayo 2016) no se disponen de evidencias suficientes para recomendar torasemida como una alternativa de tratamiento más eficaz, segura o costo efectiva que furosemida en el manejo de pacientes con ICC y clase funcional NYHA III o IV.

La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad atribuible a torasemida en comparación con furosemida, proviene de dos meta-análisis, los cuales fueron reportados por Bikdeli et al 2013 (30) y Dinicolantonio et al (31), y de cuatro ensayos clínicos de fase III cuyos resultados fueron reportados por Murray et al (34), Muller et al del 2003 (36), Kasama et al del 2006 (37) y por los investigadores del TORAFIC del 2011 (39). Sin embargo, ninguno de estos estudios responde directamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen primariamente porque en todos estos estudios la gran mayoría de los participantes fueron enrolados con una ICC de clase funcional NYHA II, los pocos con una ICC de clase funcional NYHA III y sólo en muy raras ocasiones con una ICC de clase funcional NYHA IV.

Respecto a la eficacia, tal como fue planteado en la pregunta PICO de interés de este dictamen, torasemida fue evaluado en términos de sobrevida global, como de mejora de la clase funcional NYHA basal, disminución de las tasas de re-hospitalizaciones y calidad de vida. Al respecto, es importante precisar que la evidencia a favor de Torasemida se restringió a una mejora en las tasas de re-hospitalización y calidad de vida. Sin embargo, los resultados no fueron consistentes entre los estudios seleccionados, no permitiendo ser concluyentes al respecto.

En cuanto a la eficacia en términos de mortalidad por cualquier causa, según el meta-análisis de Bikdeli et al, en el cual se analizaron los hallazgos de Murray et al (34), Cosin et al (35) y Muller et al (36), torasemida no ofrece mayor beneficio comparado con furosemida (RR-MH, 0.68; IC al 95%, 0.39 a 1.18), habiéndose encontrado evidencias favorables a Torasemida sólo en un estudio (35) de los únicos cinco estudios que incluyeron esta variable desenlace en su análisis.

En cuando a la eficacia en términos de mejora de la clase funcional NYHA basal post tratamiento, también según el meta-análisis de Bikdeli et al, en el cual se analizaron los hallazgos de Cosin et al (35), Muller et al (36), Kasama et al (37), López et al (38) y del estudio TORAFIC (39), torasemida tampoco ofrece mayor comparado con furosemida (Razón de Riesgo de Mantel y Hansen [RR-MH], 0.93; Intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.82 a 1.06), habiéndose encontrado evidencias favorables a

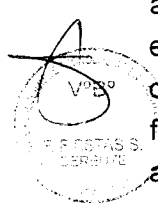


Torasemida sólo en un estudio (37) de los únicos tres estudios que incluyeron esta variable desenlace en su análisis.

En cuanto a la eficacia en términos de disminución de las tasas de re-hospitalización, la mejor evidencia disponible proviene de los estudios reportados por Murray et al (34), Muller et al (36) y los investigadores del estudio TORAFIC (39), de los cuales sólo el estudio de Murray et al (34) encontró diferencias favorables a Torasemida. De acuerdo con el estudio de Murray et al (34), torasemida en comparación con furosemida ofrece como beneficio una reducción estadísticamente significativa de la tasa de re-hospitalizaciones por ICC (32% vs 17%; Razón de hazards [RH], 0.48; IC al 95%, 0.27 a 0.84) y la tasa de re-hospitalizaciones por causas de tipo cardiovascular (59% vs 44%; RH, 0.66; IC al 95%, 0.46 a 0.94). Sin embargo, de acuerdo con el estudio de Muller et al (36), torasemida no ofrece mayores beneficios comparado con furosemida en términos de tasas de re-hospitalización por descompensación de su ICC (2/122 vs 3/115; $p=0.678$) y tasas de re-hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular (8/122 vs 8/115; $p >0.05$). De igual manera en el estudio TORAFIC tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de tasas de hospitalización por descompensación de su ICC (2/78 vs 4/77; $p >0.05$) o tasas de hospitalización por urgencia por complicaciones propias de su ICC (4/78 vs 4/77; $p >0.05$).

En cuanto a la eficacia en términos de mejora de la calidad de vida, no es posible tener una apreciación adecuada debido a que los estudios se limitaron a comparar medias de puntajes parciales. Por ejemplo, en el caso del estudio de Murray et al (34) al comparar los cambios en los puntajes parciales de dicho instrumento obtenidos en el seguimiento a los 2, 4, 8 y 12 meses con los puntajes basales, sólo se encontraron diferencias significativas entre los grupos furosemida y torasemida en términos de fatiga a los 2 meses (cambio desde el basal, 0.3 ± 1.6 pts. vs. 0.7 ± 1.5 pts.; $p =0.03$), a los 8 meses (cambio desde el basal, 0.2 ± 1.4 pts. vs. 0.8 ± 1.3 pts.; $p =0.01$) y a los 12 meses (cambio desde el basal, 0.1 ± 1.8 pts. vs. 0.7 ± 1.3 pts.; $p =0.02$). En el caso del estudio de Muller et al (36) al comparar los grupos furosemida y torasemida sólo se encontraron diferencias entre los promedios de los puntajes de tolerabilidad al tratamiento (puntaje global de tolerabilidad, 2.22 ± 0.79 vs. 2.56 ± 0.64 ; $p =0.0004$), en los puntajes de urgencia urinaria (medias de los puntajes que van de 0 o "ninguna urgencia" hasta 3 o "mucho urgencia", 1.66 ± 0.60 vs. 2.00 ± 0.66 ; $p <0.0001$) y en los puntajes de percepción de mejoría luego del cambio del diurético (puntaje global de tolerabilidad, 0.43 ± 0.47 vs. 0.88 ± 0.74 ; $p =0.0002$). Finalmente, en el caso del estudio TORAFIC, al comparar los grupos furosemida y torasemida no se encontraron diferencias en los puntajes de calidad de vida totales ni en ninguno de los puntajes de calidad de vida parciales evaluados ($p >0.05$).

En cuanto a la seguridad del tratamiento, la mejor evidencia disponible proviene de los estudios reportados por Murray et al, Muller et al y los investigadores del estudio TORAFIC. En el caso del estudio de Murray et al no se encontraron mayores diferencias en términos de seguridad entre furosemida y torasemida, sin embargo, sí



se registró un número significativamente más alto de abandonos por eventos adversos en el grupo torasemida que el grupo furosemida (6/113 vs. 0/121, 5% vs. 0%; $p < 0.05$), aspecto que debió reportarse como un hallazgo importante del estudio pero que sorprendentemente no motivó mayor discusión por parte de los investigadores de este estudio. En el caso del estudio de Muller et al en el análisis de intención a tratar se encontraron diferencias desfavorables a torasemida tanto en la incidencia de eventos adversos en general (31/122 vs 23/115; 25% vs 20%, valor p no reportado) como en la incidencia de al menos un evento adverso (30/122 vs 22/115; 25% vs 19%, valor p no reportado) y en la incidencia de eventos adversos considerados por los médicos tratantes como serios, potencialmente fatales (*life-threatening*) o de hospitalización prolongada (24/122 vs 14/115; 22% vs 12%, valor p no reportado). Finalmente, en el caso del estudio TORAFIC al comparar los grupos furosemida y torasemida en el análisis de intención a tratar no se encontraron mayores diferencias términos de eventos adversos en general (58% vs 57%, valor p no reportado) como en el caso de los eventos adversos específicamente asociados al tratamiento (5/78 vs 8/77, valor p no reportado). Analizando estas evidencias en conjunto, podemos concluir que Torasemida no parece ofrecer mayor beneficio en términos de seguridad comparado con furosemida.

Adicionalmente un hallazgo importante a tomar en consideración al momento de comparar la utilidad de torasemida versus furosemida, fue reportado por Bikdeli et al, quienes luego de analizar las prescripciones de alta de un total de 274 515 casos de ICC tratados en más de 500 hospitales diferentes de los Estados Unidos durante los años 2009 y 2010 con indicación de tratamiento diurético los médicos tratantes sólo prescribieron Torasemida en el 0.4% de los casos. Con esta evidencia a la mano estos investigadores concluyeron que si bien torasemida es comúnmente reportado como una alternativa potencialmente superior a furosemida su uso en la práctica médica en los Estados Unidos es raro.

Con respecto al costo beneficio de Torasemida comparado con furosemida en el manejo de pacientes con ICC se encontraron sólo dos referencias, una reportada por Noe et al en el año 1999 (43) y una segunda reportada por Stroupe et al (26) en el año 2000, ambas correspondientes a evaluaciones farmacoeconómicas en hospitales de Estados Unidos. Según lo reportado por Noe et al (43) si bien los costos de adquisición del tratamiento con torasemida y furosemida difieren significativamente (\$/121.01 vs. \$/ 42.95; $p < 0.0001$), no se encontraron diferencias en los costos del tratamiento médico (\$/1520.07 vs. \$/1503.26; $p = 0.975$), los costos de las hospitalizaciones (\$/845.84 vs. \$/893.33; $p = 0.918$) y los costos del manejo ambulatorio (\$138.80 vs. \$164.09; $p = 0.288$). Y dado que en su estudio no encontraron grandes diferencias en términos de mejora de la calidad de vida y eventos adversos, estos investigadores concluyeron que no parece haber diferencias en términos de costo beneficio entre Torasemida y furosemida. Por su parte, Stroupe et al (26) reportaron que tampoco encontraron mayores evidencias de que el uso de torasemida permitiera un ahorro significativo de los costos del manejo de los pacientes con ICC

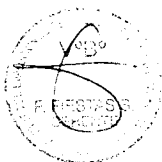
pese a que en este estudio se partió de la premisa de que Torasemida permitía reducir hasta en un 16% las re-hospitalizaciones a favor de Torasemida. Si bien es cierto estas referencias no son directamente extrapolables a nuestra realidad sí sugieren que de manera relativamente consistente que torasemida no ofrece mayor ganancia en términos de costo-beneficio.

En resumen, a la fecha no se disponen de evidencias suficientes para recomendar torasemida en comparación con furosemida como una alternativa de tratamiento más eficaz, seguro y costo efectiva en el manejo de pacientes con ICC y clase funcional NYHA III o IV.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se disponen de evidencias suficientes para recomendar torasemida en comparación con furosemida como una alternativa de tratamiento más eficaz, seguro y costo efectiva en el manejo de pacientes con ICC y clase funcional NYHA III o IV.
- La evidencia disponible sugiere que torasemida no ofrece mayores beneficios que furosemida en términos de sobrevida, disminución de la clase funcional NYHA, disminución de las tasas de re-hospitalizaciones, mejora de la calidad de vida o disminución de los eventos adversos.
- De manera aislada algunos estudios dan cuenta de que torasemida puede disminuir las tasas de re-hospitalización y mejorar algunos aspectos de calidad de vida, sin embargo esta evidencia no es consistente con la de otros estudios que no confirman estos hallazgos y lo que es más importante, en general este tipo de evidencias no es extrapolable a la población de interés de este dictamen toda vez que la gran mayoría de participantes por estos estudios fueron enrolados con una clase funcional NYHA II, los menos con una clase funcional NYHA III y sólo en raras ocasiones con una clase funcional NYHA IV.
- A la fecha no se dispone de evidencias que soporten la hipótesis de que torasemida representa una alternativa de tratamiento más costo-efectiva que furosemida en el manejo de los pacientes con ICC.



VII. RECOMENDACIÓN

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con ICC. Entre estas, tal como lo recomiendan las guías AHA y ESC, se incluyen otros regímenes de diuréticos, algunos de los cuales han sido estudiados ampliamente respecto a su beneficio, y que estando disponibles en el Petitorio de Medicamentos de EsSalud pueden representar una alternativa costo-efectiva para la institución. Los médicos especialistas de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de terapias pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. In: Investigación IdEdTeSe, editor. Lima, Perú2015.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
4. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(6):428-34.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
6. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309(4):355-63.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.
8. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20.
9. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
10. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, Lala A, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(2):97-107.
11. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart



Failure National Registry (ADHERE). American heart journal. 2005;149(2):209-16.

12. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology*. 2009;113(1):12-9.

13. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(24):2145-53.

14. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8(4):741-8.

15. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *European heart journal*. 2013;34(11):835-43.

16. Bleske BE, Welage LS, Kramer WG, Nicklas JM. Pharmacokinetics of torsemide in patients with decompensated and compensated congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(8):708-14.

17. Gottlieb SS, Khatta M, Wentworth D, Roffman D, Fisher ML, Kramer WG. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 1998;104(6):533-8.

18. Kramer WG. Effect of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Torsemide. *Am J Ther*. 1995;2(7):499-503.

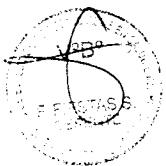
19. McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(6):743-6.

20. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1995;57(6):601-9.

21. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int*. 1984;26(2):183-9.



22. Sagar S, Sharma BK, Sharma PL, Wahi PL. A comparative randomized double-blind clinical trial of bumetanide and furosemide in congestive cardiac failure and other edema states. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1984;22(9):473-8.
23. Murray MD, Haag KM, Black PK, Hall SD, Brater DC. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy.* 1997;17(1):98-106.
24. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol.* 1985;248(3 Pt 2):F374-81.
25. Garg LC, Narang N. Effects of hydrochlorothiazide on Na-K-ATPase activity along the rat nephron. *Kidney Int.* 1987;31(4):918-22.
26. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide. *PharmacoEconomics.* 2000;17(5):429-40.
27. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure.* 2012;14(8):803-69.
28. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care (NICE Clinical Guideline 108). London, U.K.: National Institute for Health and Care Excellence; 2011.
29. Ovarian cancer: recognition and initial management. London, U.K: National Institute for Health and Care excellence; 2011.
30. Bikdeli B, Strait KM, Dharmarajan K, Partovian C, Coca SG, Kim N, et al. Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61(14):1549-50.
31. Dinicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiology.* 2012;8(5):707-28.
32. Wu MY, Chang NC, Su CL, Hsu YH, Chen TW, Lin YF, et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care.* 2014;29(1):2-9.
33. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *The Annals of pharmacotherapy.* 2009;43(11):1836-47.



34. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 2001;111(7):513-20.
35. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *European journal of heart failure*. 2002;4(4):507-13.
36. Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV--efficacy and quality of life. *European journal of heart failure*. 2003;5(6):793-801.
37. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(10):1434-40.
38. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Diez J. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(9):859-67.
39. Group TI. 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. *Clinical therapeutics*. 2011;33(9):1204-13 e3.
40. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2700.
41. Mentz RJ, Hasselblad V, DeVore AD, Metra M, Voors AA, Armstrong PW, et al. Torsemide Versus Furosemide in Patients With Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial). *Am J Cardiol*. 2016;117(3):404-11.
42. Mentz RJ, Velazquez EJ, Metra M, McKendry C, Chiswell K, Fiuzat M, et al. Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial. *Future Cardiol*. 2015;11(5):585-95.
43. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torsemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clinical therapeutics [Internet]*. 1999; 21(5):[854-66 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/063/CN-00414063/frame.html>.

