

Tolvaptán en un caso de síndrome cardiorenal pediátrico. ¿Cuál es su papel?

Tolvaptan in a pediatric cardiorenal syndrome. What is its role?

Dra. M. Ángeles Tejero Hernández,^a Dra. Elena García Martínez,^b Dra. M. José Arroyo Marín^a y
Dra. Elena Gómez Guzmán^a

RESUMEN

El síndrome cardiorenal se define como la asociación de insuficiencia renal y cardíaca de forma aguda o crónica. Se establece una resistencia a los diuréticos convencionales que hace difícil el manejo de estos niños. El tolvaptán, un antagonista de los receptores de vasopresina, ha sido empleado con éxito en adultos, aunque la experiencia en niños es muy limitada. Se presenta el caso de una paciente de 5 años en lista de trasplante cardíaco que padecía síndrome cardiorenal. Había tenido una hospitalización prolongada con buena respuesta a dosis mínimas de tolvaptán (0,1 mg/kg/día). Se analizaron las curvas de urea, creatinina, sodio y volumen urinario, y se evidenció una mejoría llamativa en la función renal. Al cuarto día de haber iniciado el tratamiento, se le pudo dar el alta con seguimiento ambulatorio y buena evolución hasta el trasplante. El tolvaptán podría considerarse una opción de tratamiento en niños con resistencia a diuréticos convencionales e insuficiencia cardíaca, especialmente, cuando presentan insuficiencia renal.
Palabras clave: síndrome cardiorenal, tolvaptán, niño.

ABSTRACT

The cardiorenal syndrome has been defined as a situation in which therapy to relieve congestive symptoms of heart failure is limited by a decreased renal function. The resistance to conventional diuretic treatment makes difficult managing these patients. Tolvaptan, a selective vasopressin-2 receptor antagonist, has been used successfully in adults with this pathology but the experience with children is very limited. A five-year-old girl with renal failure waiting for a heart transplant is presented. Tolvaptan (0.1 mg/kg/day) was started at very low dosage, resulting in an excellent response. We analyzed the creatinine, urea, urine volume and sodium evolution. Renal function also improved. She could be discharged after four days of treatment (156 days of hospitalization) with ambulatory favourable follow-up until heart transplant. Tolvaptan should be considered in pediatric cases of conventional diuretic

resistant congestive heart failure, especially when complicated by kidney disease.

Key words: cardiorenal syndrome, tolvaptan, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e279>

Cómo citar: Tejero Hernández MA, García Martínez E, Arroyo Marín MJ, et al. Tolvaptán en un caso de síndrome cardiorenal pediátrico. ¿Cuál es su papel?. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e279-e282.

INTRODUCCIÓN

El síndrome cardiorenal ha sido definido como una situación de falla renal y cardíaca asociadas. Debido a la interacción bidireccional de estos dos órganos, si uno falla, induce la claudicación del otro. En esta situación, la terapia para aliviar los síntomas congestivos en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) está limitada por la disminución del filtrado glomerular (FG).^{1,2}

Se ha propuesto una clasificación por Ronco y colaboradores, según el origen de la disfunción de ambos órganos, que identifica 5 subgrupos³ (Tabla 1). Los diuréticos convencionales en pacientes con compromiso de la función renal tienen una acción limitada con menor efecto en pacientes hipoproteinémicos y diversos inconvenientes, pues producen desórdenes hidroelectrolíticos, empeoramiento de la perfusión renal y, por tanto, del FG, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, etc. Esta resistencia al tratamiento diurético convencional provoca hospitalizaciones prolongadas, con lo que ello conlleva.⁴

Además, son muchos los trabajos que muestran como el FG en los pacientes con IC es un factor independiente de morbimortalidad y su disminución se asocia a un peor pronóstico.^{1,3,4}

El tolvaptán es un antagonista selectivo de la vasopresina que actúa uniéndose a los receptores celulares para la vasopresina 2 y bloquea, por lo tanto, su acción, aumenta la eliminación de agua por la orina, disminuye la osmolaridad de la orina y favorece el aumento de la concentración de sodio en sangre.^{5,6}

a. Área Pediátrica del Corazón.
b. Nefrología Infantil. Unidad de Gestión Clínica (UGC) de
Pediatria.

Hospital Universitario Materno-infantil Reina Sofía.
Córdoba, España.

Correspondencia:

Dra. M. Ángeles Tejero Hernández:
mangelestejero@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-4-2017
Aceptado: 19-9-2017

Su acción no se altera en situaciones de hipoproteinemia ni tiene repercusión sobre la hemodinámica renal, por cual podría tener un papel importante en pacientes con "resistencia" a los diuréticos convencionales.⁵⁻⁷

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 5 años con trasplante cardíaco a los 3 años por miocardiopatía restrictiva, con rechazo crónico del injerto, insuficiencia renal y en lista para un retrasplante. Presentaba un síndrome cardiorrenal del tipo 2 con falla renal secundaria a IC por el rechazo del injerto (*Tabla 1*). En la ecocardiografía, el injerto mostraba una disfunción biventricular sistólica y diastólica moderada, a pesar del tratamiento médico intenso (diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo de 43 mm; medidas según regla de Simpson en las cuatro cámaras: volumen telediastólico de 48 ml, volumen telesistólico de 32 ml, fracción de eyección de 45%. Aurícula izquierda (AI) dilatada, 57 x 36 mm. Llenado restrictivo. Ventrículo derecho no dilatado con desplazamiento sistólico del anillo tricúspide (*tricuspid annular plane systolic excursion*; TAPSE, por sus siglas en inglés), plano, doppler tisular onda S 2,2 cm/s, cambio fraccional de área 0,26. Sin insuficiencia tricúspide para estimar la presión pulmonar. Vena cava inferior de 13 mm, sin colapso inspiratorio. Insuficiencia mitral moderada-grave con jet excéntrico dirigido a la pared posterolateral de la AI por prolapso de velo anterior.

La paciente presentaba una clase funcional III-IV con síntomas congestivos llamativos

(hepatomegalia dolorosa, dificultad respiratoria, intolerancia digestiva) que habían motivado su ingreso hospitalario hacía 5 meses. Durante este, había presentado varios episodios de edema agudo de pulmón que respondían parcialmente al tratamiento inotrópico intermitente (levosimendan, dopamina, adrenalina) y diuréticos en altas dosis (furosemida intravenosa en perfusión: 0,2-0,4 mg/kg/h; hidroclorotiazida: 2 mg/kg/día; y espironolactona: 3-4 mg/kg/día). En varias ocasiones, se había necesitado, además, ventilación no invasiva, eufilina intravenosa e, incluso, hemodiafiltración en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) para estabilizarla.

Ante la imposibilidad de suspender la perfusión de furosemida por oliguria, una nueva descompensación cardíaca y el empeoramiento de la función renal (FG basal de 52 ml/min/1,73 m²), se decidió iniciar el tratamiento con tolvaptán en una única dosis mínima de 0,125 mg/kg/día. Previamente, se determinó la osmolaridad urinaria (350 mOsm/L), las enzimas hepáticas, urea, creatinina y los iones en sangre. Se monitorizaron los niveles de iones, urea, creatinina, así como el peso y el volumen urinario.

La respuesta fue inmediata, los niveles de sodio plasmático permanecieron normalmente estables (*Figura 1A*), pero el volumen urinario se dobló en el primer día (*Figura 1B*), lo cual permitió retirar la perfusión de furosemida y bajar la dosis de otros diuréticos. También mejoró la función renal y el FG casi un 56% con respecto al basal a la semana de tratamiento (81 ml/min/1,73 m²) y se normalizaron los niveles de urea y creatinina (*Figura 2*), sin presentar ningún efecto secundario.

Así mismo, los síntomas congestivos se controlaron y disminuyeron de forma importante el péptido natriurético cerebral (*B-type natriuretic peptide*; BNP, por sus siglas en inglés) inicial de 1546 pg/ml a 419 pg/ml al momento del alta, aunque los parámetros ecocardiográficos no se modificaron significativamente.

Al cuarto día, se pudo dar de alta tras 156 días de internación con seguimiento posterior ambulatorio y buena evolución hasta el retrasplante.

COMENTARIOS

El síndrome cardiorrenal tiene una prevalencia desconocida en pediatría. En adultos, se estima en torno al 30-60% de los pacientes con IC congestiva.^{1,2}

Existen múltiples factores fisiopatológicos implicados;^{1,3,4} de ellos, los más importantes

TABLA 1.

Clasificación del síndrome cardiorrenal

- Tipo I: insuficiencia cardíaca aguda (shock) que conduce a la insuficiencia renal aguda.
- Tipo II: insuficiencia cardíaca crónica (insuficiencia congestiva crónica) que conduce a la insuficiencia renal crónica progresiva y permanente.
- Tipo III: insuficiencia renal aguda (isquemia renal aguda, glomerulonefritis) que conduce al trastorno cardíaco agudo (insuficiencia, arritmia, isquemia).
- Tipo IV: insuficiencia renal crónica que conduce a la insuficiencia cardíaca, a la hipertrofia cardíaca o al riesgo cardiovascular elevado.
- Tipo V: enfermedad sistémica (diabetes, sepsis) que afecta ambas funciones.

son la reducción del flujo de perfusión renal, el incremento de la presión venosa renal, la disfunción y la dilatación del ventrículo derecho (fenómeno de Bernheim reverso o invertido) y los mecanismos derivados de la activación de numerosos sistemas neurohormonales adaptativos presentes en la falla cardíaca (aumento de sustancias vasoconstrictoras, como endotelinas, angiotensina, aldosterona, catecolaminas, etc.).

El tolvaptán tiene efecto acuareético que no se afecta por situaciones de hipoalbuminemia o proteinuria y cuya acción no altera la hemodinámica renal o la activación neurohormonal.⁵⁻⁷

En pacientes pediátricos respondedores, ha demostrado actuar aumentando el volumen urinario desde el primer día de tratamiento, controlando los síntomas congestivos con escasos efectos secundarios.^{8,9} Si bien, hasta la fecha, este

FIGURA 1.

Figura 1A. Curva evolutiva de los niveles de Na plasmático: se aprecia que no se modifican tras el inicio del tratamiento con tolvaptán.

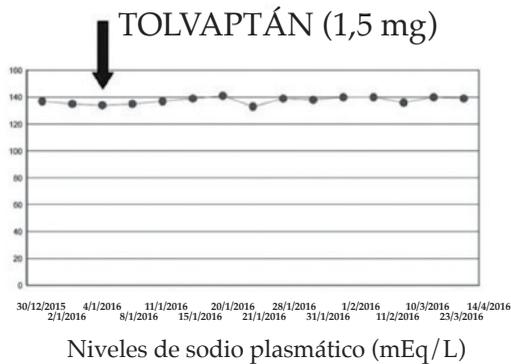


Figura 1B. Curva evolutiva del volumen urinario donde se aprecia un incremento importante el primer día tras iniciar el tratamiento, que se mantiene a lo largo del tiempo por encima de volumen urinario basal.

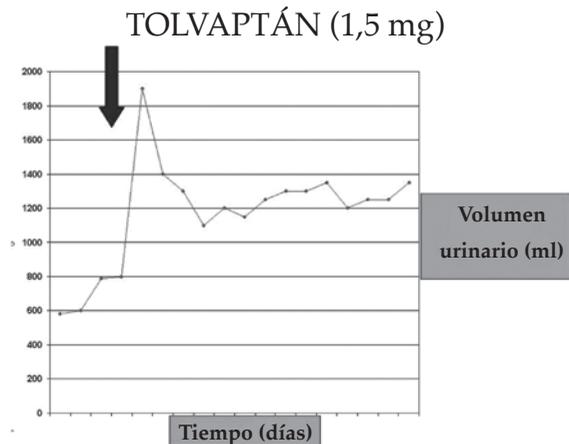


FIGURA 2.

Figura 2A. Curva evolutiva de la creatinina donde se muestra el descenso de los valores tras el inicio del tratamiento, más llamativo a partir de la primera semana y mantenido en el tiempo.

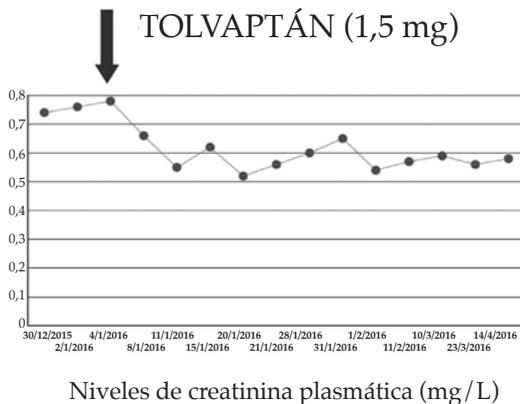
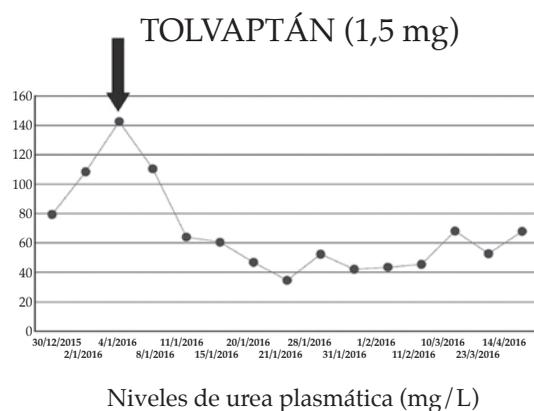


Figura 2B. Curva evolutiva de los niveles de urea plasmática. Se aprecia un descenso muy marcado en la primera semana, que persiste.



fármaco no ha demostrado una reducción de la mortalidad ni de los reingresos en pacientes con sodio $< 135 \text{ mEq/L}^2$, un subestudio de la eficacia de los antagonistas de la vasopresina en la insuficiencia cardíaca (EVEREST, *efficacy of vasopressin antagonism in heart failure*) demostró que el tolvaptán era beneficioso en términos de mortalidad y rehospitalizaciones en pacientes con sodio $< 130 \text{ mEq/L}$.

Actualmente, las únicas indicaciones de este fármaco aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son la poliquistosis renal autosómica dominante y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) con hiponatremia.

Las indicaciones en pediatría no están bien establecidas, aunque se ha utilizado con tratamiento compasivo en pacientes con SIHAD, poliquistosis renal autosómica dominante, cirrosis descompensada e IC (crónica y aguda en el posoperatorio de cirugía cardíaca) con o sin hiponatremia. Los principales efectos secundarios descritos son los desbalances electrolíticos y el riesgo de deshidratación, presente en hasta el 20% de los casos en algunas series.⁸

A pesar de que las dosis no están bien establecidas en pediatría, se ha utilizado en un rango de 0,1-0,75 mg/kg/día, repartidos en 1-2 veces.⁸⁻¹¹

El tolvaptán ha sido un fármaco seguro en nuestro caso, pues permitió reducir la dosis de otros diuréticos, mejorar la clase funcional y dar de alta a una paciente que dependía previamente de diuréticos intravenosos. Además de controlar los síntomas congestivos, la paciente presentó mejoría del FG de hasta el 56% con respecto al basal. No se han detectado efectos secundarios en el seguimiento a 6 meses.

Aunque, en nuestra experiencia, ha sido un

fármaco útil, es un caso excepcional en pediatría y siempre es necesario realizar más estudios en la población infantil para establecer la dosis, las indicaciones, el perfil de seguridad y los efectos secundarios a corto/largo plazo. ■

REFERENCIAS

1. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010;121(23):2592-600.
2. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297(12):1319-31.
3. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-39.
4. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1987-96.
5. Matsukawa R, Kubota T, Okabe M, et al. Early use of V2 receptor antagonists is associated with a shorter hospital stay and reduction in hospital death in patients with decompensated heart failure. *Heart Vessels* 2016;31(10):1650-8.
6. Hanatani A, Shibata A, Kitada R, et al. Administration of tolvaptan with reduction of loop diuretics ameliorates congestion with improving renal dysfunction in patients with congestive heart failure and renal dysfunction. *Heart Vessels* 2017;32(3):287-94.
7. Li B, Fang D, Qian C, et al. The Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients with Hyponatremia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017;37(4):327-42.
8. Higashi K, Murakami T, Isikawa Y, et al. Efficacy and safety of tolvaptan for pediatric patients with congestive heart failure. Multicenter survey in the working group of the Japanese Society of Pediatric Circulation and Hemodynamics (J-SPECH). *Int J Cardiol* 2016;205:37-42.
9. Sato N, Sugiura T, Nagasaki R, et al. Effects of tolvaptan on congestive heart failure complicated with chylothorax in a neonate. *Pediatr Int* 2015;57(5):1020-2.
10. Hirano D, Kakegawa D, Yamada A, et al. Tolvaptan in a pediatric patient with diuretic-resistant heart and kidney failure. *Pediatr Int* 2015;57(1):183-5.
11. Katayama Y, Ozawa T, Shiono N, et al. Safety and effectiveness of tolvaptan for fluid management after pediatric cardiovascular surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017 [Epub ahead of print].