

Experiencia en el uso de tolvaptán en el servicio de urgencias en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda e hiponatremia

PERE LLORENS¹, ARTURO LAU-CHENG¹, JOSÉ MANUEL CARRATALÁ¹, EDUARDO CLIMENT²

¹Servicio de Urgencias, Unidad de Corta Estancia y Unidad de Hospitalización a Domicilio, ²Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante. España.

CORRESPONDENCIA:

Pere Llorens
Servicio de Urgencias-UCE
Hospital General Universitario
de Alicante
Calle Pintor Baeza, 12
03010 Alicante, España.
E-mail: llorens_ped@gva.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

30-9-2011

FECHA DE ACEPTACIÓN:

8-11-2011

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

La hiponatremia es una alteración electrolítica común en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) en los servicios de urgencias (SU). Es de etiología multifactorial, y entre sus principales mecanismos de producción se encuentran la secreción inadecuada de vasopresina (AVP) y el tratamiento diurético. El tratamiento convencional de la hiponatremia en la ICA (restricción de consumo de líquidos orales, infusión de solución salina y diuréticos), aunque puede ser efectivo, es complejo y en ocasiones de resultados impredecibles. El tolvaptán es un antagonista de la AVP que induce una diuresis de agua libre sin electrolitos. Ensayos clínicos recientes han mostrado la efectividad del tolvaptán, tanto en pacientes con hiponatremia de diferente etiología como en la insuficiencia cardiaca. Presentamos una serie de 10 pacientes con ICA e hiponatremia que fueron tratados con tolvaptán asociado al tratamiento convencional desde su llegada al SU. Se objetivó una rápida mejoría de la hiponatremia sin afectación de la funcional renal ni de los electrolitos sanguíneos. En el presente artículo se describe nuestra experiencia y discutimos aspectos relacionados con dicha terapia diurética. [Emergencias 2012;24:126-129]

Palabras clave: Tolvaptán. Insuficiencia cardiaca aguda. Hiponatremia. Servicios de urgencias. Unidad de corta estancia.

Introducción

La hiponatremia es una alteración frecuente en pacientes en los servicios de urgencias (SU) y hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) una complicación usual del tratamiento diurético convencional¹ y se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad a corto y largo plazo, estancia hospitalaria y el reingreso^{2,3}. Su patogénesis es multifactorial. Existe una reducción del flujo sanguíneo renal con disminución del filtrado glomerular (FG), un aumento de la reabsorción en los túbulos renales proximales, una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una secreción inadecuada de vasopresina (AVP) u hormona antidiurética que ocasionan un aumento del agua y sodio corporal total (con mayor retención de agua que de sodio) y producen, finalmente, una hiponatremia dilucional o hipervolémica hipoosmolar⁴.

El tratamiento de la hiponatremia en la ICA es complejo. La adherencia de los pacientes a la restricción de líquidos oral es escasa, la infusión intra-

venosa de solución salina hipertónica se asocia a una mayor sobrecarga hídrica y a un riesgo de edema pulmonar y los diuréticos de asa producen tanto eliminación de agua como de sodio y potasio⁵.

El tolvaptán es un antagonista oral de la AVP oral que produce una diuresis de agua libre sin electrolitos (acuaresis), disminuye la osmolaridad urinaria, aumentan la concentración plasmática de sodio sin afectar a los niveles de potasio y magnesio. Su indicación actual es el tratamiento de la hiponatremia en estados de euvolemia e hipervolemia⁶ (en España está limitado a la hiponatremia en pacientes con síndrome de secreción inadecuada de AVP). Diferentes estudios han puesto de manifiesto la pérdida de peso y la mejoría clínica en pacientes con ICA e hipervolemia, la resolución de la hiponatremia sin una activación neurohormonal ni alteración de electrolitos sanguíneos, si bien han mostrado efectos neutros de nivel pronóstico (rehospitalización y mortalidad)^{7,8}. A continuación, describimos nuestra experiencia inicial en los primeros 10 pacientes con ICA con hiponatre-

mia en los que se administró tolvaptán precozmente desde el SU asociado al tratamiento convencional. El objetivo principal fue valorar los cambios del sodio plasmático basal obtenido en el SU, comparándolo con el obtenido a las 24 horas de su ingreso hospitalario y al alta hospitalaria. Como objetivos secundarios se consideraron los cambios en el FG y en el potasio plasmático a las 24 horas de su ingreso y al alta.

Casos clínicos

Se incluyeron pacientes que cumplieran los dos siguientes dos criterios:

1) ICA con síntomas y signos de congestión moderada-severa que precisaran hospitalización⁵ (el diagnóstico de ICA se realizó clínicamente de acuerdo a los criterios diagnósticos de Framingham⁹ y datos radiológicos de congestión pulmonar); y 2) Hiponatremia moderada (sodio plasmático menor o igual a 130 mEq/L⁷).

El protocolo de administración de tolvaptán fue aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General Universitario de Alicante. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su representante antes de la administración del medicamento. Además, se administró el tratamiento farmacológico convencional en todos los pacientes siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias^{5,10}. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta el alta hospitalaria.

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes patológicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular), tratamiento ambulatorio con diuréticos de asa o tiazídicos, dosis diaria de furosemida (mg) durante el ingreso, días de tratamiento con tolvaptán y dosis diaria (mg), sodio (mEq/L) y potasio (mEq/L) plasmáticos y filtrado glomerular (ml/min, según la ecuación MDRD¹¹), efectos adversos (sed, boca seca, poliuria, astenia, estreñimiento, otros) y destino al alta.

El tratamiento con tolvaptán se inició a una dosis de 15 mg/día, una vez al día, iniciando la primera dosis en el SU. La dosis podía incrementarse a 30 mg/día y de 30 a 60 mg/día a intervalos de 24 h o más. La dosis máxima fue de 60 mg diarios. Durante el ajuste de la dosis, se monitorizó tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes. El ajuste de dosis tras iniciar tratamiento se realizó de la siguiente forma: si tras 24 h la natremia aumentaba más de 12 mEq/L se

Tabla 1. Características epidemiológicas, de comorbilidad, farmacológicas y analíticas

	Total n = 10
Epidemiológicas	
Edad (años) [media (DE)]	88 (7,3)
Sexo Femenino [n (%)]	8 (80)
Antecedentes patológicos	
Hipertensión arterial [n (%)]	7 (70)
Diabetes mellitus [n (%)]	5 (50)
Fibrilación auricular [n (%)]	6 (60)
Farmacológicos	
Tratamiento previo crónico con furosemida	8 (80)
Tratamiento previo crónico con tiazidas	4 (40)
Dosis de furosemida intravenosa diaria durante el ingreso (mg) [mediana (rango)]	60 (20-250)
Dosis diaria de tolvaptán (mg)	15
Duración del tratamiento con tolvaptan (días) [mediana (rango)]	2 (1-6)
Ingreso	
Días de ingreso hospitalario [mediana (rango)]	5 (2-20)
Parámetros analíticos basales	
Creatinina (mg/dl) [media (DE)]	1,15 (0,5)
Filtrado Glomerular (ml/min) [media (DE)]	54,1 (18,2)
Sodio plasmático (mEq/L) [media (DE)]	123,4 (4,8)
Potasio plasmático (mEq/L) [media (DE)]	4,4 (0,7)

DE: desviación estándar.

reducía la dosis o se interrumpía el tratamiento o se aumentaba el aporte hídrico; si tras 24 h la natremia aumentaba menos de 5 mEq/L o el sodio plasmático era menor de 136 mEq/L (siempre valorando el sodio basal previo), se permitía mantener la dosis o aumentar la dosis o disminuir el aporte hídrico. El tratamiento se administró una vez al día, y los pacientes tenían que beber según su sed. No se restringió el consumo de líquidos durante las primeras 24 h. La duración quedaba determinada por el médico responsable, guiada por la natremia.

Se realizó una comparación con la prueba de Wilcoxon o con la prueba de Friedman, dependiendo si se comparaban dos o más grupos respectivamente. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS 15.

Se incluyeron 10 pacientes: 8 eran mujeres (80%), la edad media fue de 88,5 años (desviación estándar -DE-: 7,3), el 70% eran hipertensos y el 60% con fibrilación auricular permanente. El FG y el sodio plasmático al ingreso eran de 54,1 ml/min (DE 18,2) y de 123,4 mEq/L (DE 4,8) respectivamente (Tabla 1). Nueve pacientes ingresaron en la unidad de corta estancia y 1 paciente en medicina interna.

La dosis diaria de tolvaptán en todos los pacientes fue de 15 mg, no se precisó ningún tipo de ajuste y la duración media fue de 2 días (rango entre 1 y 6 días). No se evidenciaron efectos adversos asociados al tratamiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con furo-

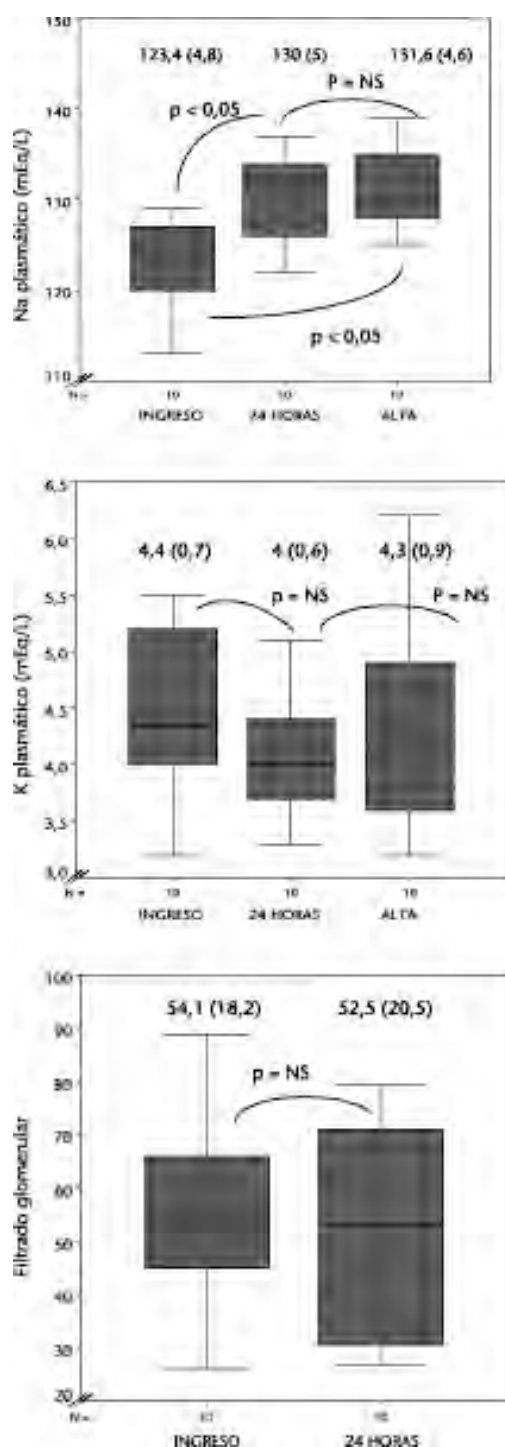


Figura 1. Evolución en el tiempo de los electrolitos plasmáticos y el filtrado glomerular durante el tratamiento. NS: no significativo. Los valores consignados expresan la media (desviación estándar).

semida intravenosa (60 mg/día, rango entre 20 y 250 mg).

Se objetivó un incremento significativo de la natremia a las 24 h que se mantuvo al alta hospitalaria (Figura 1). Los cambios del sodio plasmático

a las 24 h fueron menores de 12 mEq/L en todos los pacientes. No se objetivaron cambios significativos en el filtrado glomerular ni en los niveles de potasio sérico (Figura 1).

Discusión

El tratamiento de los pacientes con ICA e hiponatremia en los SU es complejo. En nuestra serie, la administración de tolvaptán de forma precoz evidenció un incremento de la natremia de forma significativa a las 24 horas y que se mantuvo hasta su alta. Diferentes evidencias favorecen la administración precoz de tolvaptán en dichos pacientes. En primer lugar, en los ensayos clínicos previos del fármaco la aleatorización variaba de 48 a 96 h tras el ingreso hospitalario, y se evidenciaba mejoras del sodio dentro del primer día de tratamiento con el fármaco⁷. En segundo lugar, en sujetos sanos se ha observado que se obtiene un pico de concentración máxima plasmática entre las 2-4 h tras su administración oral, y que entre las 0 y 24 h se evidencia un aumento de 4-6 mEq/L del sodio plasmático –aumentos que pueden ser mayores en pacientes con ICA e hiponatremia– y un aumento de la diuresis de agua libre (6 ml/min)¹². Por último, la coadministración junto a la furosemida produce un mayor volumen urinario, mayor diuresis de agua libre y todo ello sin aumentar la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹³.

En nuestra serie, el objetivo principal de la administración de forma precoz de tolvaptán asociado al tratamiento convencional de la ICA por parte de los *urgenciólogos* en pacientes con ICA e hiponatremia era la búsqueda de la mejoría de la natremia de un forma más rápida y segura. Se sabe que la estancia hospitalaria es más prolongada en pacientes con hiponatremia e ICA^{2,3}. Existen estudios donde la estancia hospitalaria disminuyó –de forma no significativa– en los pacientes con ICA y natremias menores 130 mEq/L tratados con tolvaptán en 2,12 días respecto a los tratados con placebo¹⁴. También es sabido que los incrementos de sodio plasmático producidos son rápidos pero paulatinos dentro de márgenes de seguridad y sin observar casos de desmielinización osmótica. En nuestra serie, los incrementos no superaron en ningún caso los 12 mEq/L de sodio en las primeras 24 horas. Y sabemos que el tratamiento de la hiponatremia, como hemos citado, en este tipo de enfermos es complejo y prolongado. Todos estos hechos permiten posicionar este fármaco en el arsenal terapéutico de las unidades de corta es-

tancia donde la búsqueda de la estancia adecuada por proceso es uno de sus objetivos primordiales.

Otro de los aspectos importantes del estudio ha sido evidenciar un efecto neutro sobre la función renal y el potasio sérico, al igual que ocurría en ensayos clínicos previos^{3,7,8}. Esto es de suma importancia en pacientes con ICA, pues las alteraciones de estos parámetros se han asociado a un empeoramiento del pronóstico^{5,15}.

Finalmente, y a pesar de las limitaciones inherentes a las series de casos, estos resultados son un punto de referencia para futuras investigaciones que nos indiquen qué dosis administrar en base al estado clínico y la natremia del paciente, y qué niveles diana de sodio sería recomendable obtener para mejorar el pronóstico de los pacientes con ICA e hiponatremia. En conclusión, en nuestra experiencia, el tolvaptán administrado de forma precoz en el SU y durante un corto periodo de tiempo, asociado al tratamiento convencional de la ICA, produce un incremento rápido y seguro de los niveles de sodio, sin afectar a la función renal ni a los niveles de potasio plasmático.

Bibliografía

- 1 Farmakis D, Filippatos G, Parisis J, Krematinos DTh, Gheorghiadu M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009;14:59-63.
- 2 Miró Ó, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Pavón J, Pérez-Durá MJ, et al. Short-term prognostic factors in elderly patients seen in emergency department for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:757-64.
- 3 Nodari S, Jao GT, Chiong JR. Clinical utility of tolvaptan in the management of hyponatremia in heart failure patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010;3:51-60.
- 4 Chatterjee K. Hyponatremia in heart failure concluding remarks. *Heart Fail Rev.* 2009;14:87-8.
- 5 Llorens P, Miró Ó, Martín Sánchez FJ, Herrero Puente P, Jacob Rodríguez J, Gil V, et al. Manejo de la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias, emergencias y unidades adscritas. Documento de consenso del Grupo de Insuficiencia Cardiaca Aguda de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ICA-SEMES). *Emergencias.* 2011;23:119-39.
- 6 Goldsmith SR. Current treatment and novel pharmacologic treatment for hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;95(suppl):14B-23B.
- 7 Zmily HD, Daifallah S, Ghali JK. Tolvaptan, hyponatremia, and heart failure. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:57-71.
- 8 Ambrosy A, Goldsmith SR, Gheorghiadu M. Tolvaptan for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:961-76.
- 9 Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation.* 1993;88:107-15.
- 10 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1329.e1-1329.e70.
- 11 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease study group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
- 12 Shoaf SE, Wang Z, Bricmont P, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of tolvaptan, a nonpeptide AVP antagonist, during ascending single-dose studies in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1498-507.
- 13 Hirano T, Yamamura Y, Nakamura S, Onogawa T, Mori T. Effects of the V(2)-receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292:288-94.
- 14 Cyr PL, Slawsky KA, Olchanski N, Krasa HB, Goss TF, Zimmer C, et al. Effect of serum sodium concentration and tolvaptan treatment on length of hospitalization in patients with heart failure. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:328-33.
- 15 Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999;100:1311-5.

Emergency department experience with tolvaptan in patients with acute heart failure and hyponatremia

Llorens P, Lau-Cheng A, Carratalá JM, Climent E

Hyponatremia is a common electrolyte abnormality in emergency patients with acute heart failure. The condition is multifactorial in origin but one of the principal mechanisms is dysregulated vasopressin secretion. Treatment involves diuretics. Hyponatremia in acute heart failure is conventionally managed by restricting oral intake of fluids, infusing a saline solution, and administering diuretics. This approach may be effective, but it is complicated and results can be unpredictable. Tolvaptan is a vasopressin antagonist that induces diuresis of electrolyte-free water. Recent clinical trials have shown that tolvaptan is effective in patients with hyponatremia due to various conditions, including heart failure. We report 10 cases of acute heart failure and hyponatremia treated with tolvaptan associated with conventional management in the emergency department. Sodium levels returned to normal rapidly without alteration of renal function or blood electrolytes. We describe our experience with this drug and discuss issues related to diuretic treatment. [*Emergencias* 2012;24:126-129]

Key words: Tolvaptan. Acute heart failure. Hyponatremia. Emergency health services. Short-stay unit.