



## Carta científica

# Experiencia inicial en el tratamiento ambulatorio con tolvaptan en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada

## Initial experience in ambulatory treatment with Tolvaptan in advanced heart failure

La hiponatremia, definida como sodio (Na)  $\leq 135$  mEq/l, es un marcador de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC)<sup>1</sup>. Para su tratamiento, se utilizan medidas como la restricción hídrica, los diuréticos y los fluidos hipertónicos, aunque no existe suficiente evidencia sobre su efectividad.

Tolvaptan, un inhibidor de los receptores V2 del túbulo colector renal, se ha incluido recientemente en las guías de práctica clínica como una alternativa en el tratamiento de la hiponatremia en pacientes con IC. Sin embargo, existe poca evidencia sobre el manejo de la hiponatremia crónica asintomática en los pacientes con IC avanzada. Presentamos nuestra experiencia inicial en la utilidad y seguridad del tolvaptan en este grupo de pacientes.

Se consideraron los pacientes en los que se inició tolvaptan ambulatoriamente por hiponatremia persistente, y que habían presentado previamente al menos 2 ingresos por IC descompensada e hiponatremia tratada con métodos clásicos y tolvaptan. Se inició en 2 pacientes con Na normal con el objetivo de mantener estables las cifras de Na y tratar los signos de congestión, siendo autorizado el uso compasivo del fármaco por la farmacia hospitalaria de nuestro centro. Se excluyeron a los pacientes con hepatopatía o nefropatía severas.

La dosis semanal de tolvaptan se ajustó periódicamente (semanalmente el primer mes y después, mensual), en función de los resultados analíticos: Na, potasio (K), creatinina (Cr), tasa de filtrado glomerular (MDRD) y urea.

El seguimiento se realizó en la unidad de IC, atendiendo a los signos de congestión y peso, síntomas de IC, presión arterial, frecuencia cardiaca y efectos adversos relacionados con tolvaptan<sup>2</sup>.

Se siguió a 6 pacientes (5 mujeres) con una edad de  $71 \pm 19$  años (tabla 1), durante una mediana de 17 meses. Todos ellos recibían tratamiento óptimo tolerado para IC. Tres pacientes fallecieron durante el seguimiento (2 por causa cardiovascular y uno por sepsis de origen pulmonar).

Al inicio del tratamiento con tolvaptan, las cifras analíticas eran: Na  $135 \pm 3$  mEq/l, K  $4 \pm 0,4$  mEq/l, Cr  $1,3 \pm 0,3$  mEq/l y MDRD  $56 \pm 28$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El último control analítico era: Na  $136 \pm 0,5$  mEq/l; K  $3,7 \pm 0,2$  mEq/l; Cr  $1,3 \pm 0,5$  mEq/l y MDRD  $54 \pm 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El número de ingresos se redujo tras el inicio de tolvaptan, especialmente por hiponatremia sintomática, aunque no se encontraron diferencias significativas (tabla 1).

Ningún paciente tuvo efectos secundarios relacionados con tolvaptan, salvo sed.

La hiponatremia es una de las alteraciones hidroelectrolíticas más frecuentes en la IC, y se ha relacionado con un peor pronóstico<sup>1</sup>, así como con una mayor incidencia de caídas, inestabilidad y déficit de atención, especialmente en ancianos<sup>3</sup>. Por ello, es importante su detección y adecuado manejo.

Tras la publicación de varios ensayos y experiencias en la práctica clínica, se ha demostrado la efectividad del tolvaptan, un fármaco con efecto predominantemente acuareético, en el incremento de las cifras de Na y la diuresis, sin afectar a otros electrolitos ni a la función renal<sup>4</sup>.

En nuestros pacientes, el tratamiento domiciliario fue iniciado tras al menos 2 ingresos por IC descompensada e hiponatremia tratada con tolvaptan, con el objetivo de mantener o incrementar las cifras de Na y estabilizar los signos de congestión. De hecho, se administró en 2 pacientes con Na normal y signos de congestión, pero con historia previa de ingresos por IC descompensada e hiponatremia refractaria controlada con tolvaptan.

La administración domiciliar de tolvaptan permitió mantener estables las cifras de Na, aunque no hubo diferencias significativas por el pequeño tamaño muestral. Asimismo, la función renal, las cifras de K y el peso no empeoraron significativamente. Por tanto, tolvaptan podría ser una opción para asociar al tratamiento crónico de IC, especialmente a

**Tabla 1 – Características basales durante el seguimiento de los pacientes tratados ambulatoriamente con tolvaptan**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Varón
Edad (años)	91	63	81	77	37	74
Etiología	Hipert	Valv	Valv	Isq	Quimio	Isq + Valv
FEVI < 0,50	No	No	No	Sí	No	Sí
Clase NYHA	III	II	I	II	II	II
PA sistólica (mmHg)	125	110	110	140	98	95
PA diastólica (mmHg)	60	70	60	60	72	50
Diuréticos de asa	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
ARM	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
IECA/ARA II	Sí	No	No	No	No	No
BB	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Na al inicio (mEq/l)	138	129	130	137	133	135
Na último seguimiento (mEq/l)	135	134	136	135	134	135
Dosis tolvaptan <sup>a</sup> (mg)	45	105	60	105	45	30
Seguimiento (meses)	20	5	30	4	22	19
Ingreso por IC <sup>b</sup> (n)	2/1	2/1	3/3	2/1	3/3	1/2
Ingresos por hipo <sup>c</sup> (n)	1/0	0/0	3/2	0/0	0/0	0/0

Etiología hace referencia a la causa de la miocardiopatía.

Hipert: hipertensiva; Isq: isquémico; Quimio: posquimioterapia; Valv: valvular; IC: insuficiencia cardiaca; ARM: antagonistas del receptor mineralcorticoide; BB: betabloqueantes.

<sup>a</sup> Dosis semanal de tolvaptan al inicio del tratamiento crónico.

<sup>b</sup> Número de ingresos por IC antes y después del tratamiento domiciliario con tolvaptan.

<sup>c</sup> Número de ingresos por hiponatremia sintomática antes y después del tratamiento domiciliario con tolvaptan.

diuréticos de asa, para mantener estables a los pacientes, como se ha visto en estudios previos<sup>5</sup>.

El único efecto secundario relacionado con tolvaptan fue la sed, relacionado probablemente con el uso de diuréticos y la restricción hídrica habitual. No hubo alteración significativa de las enzimas hepáticas u otros efectos secundarios de los reportados en la ficha técnica<sup>2</sup> que obligaran a suspender el tratamiento.

En conclusión, según nuestra experiencia, el tratamiento ambulatorio con tolvaptan, supervisado en una unidad de IC, incluso en su administración a largo plazo, es útil y seguro en el manejo de estos pacientes. Por este motivo, se debe tener en cuenta en asociación con el tratamiento estándar de la IC en pacientes con IC avanzada, hiponatremia refractaria y resistencia a diuréticos. No obstante, hacen falta más estudios que evalúen la utilidad de tolvaptan en este contexto.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores de este trabajo tiene conflicto de intereses que declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between

admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J.* 2007;28:980-8.

2. European Medicines Agency CHMP assessment report for Samsca; 2009. Doc. Ref.: EMEA/502935/2009. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
3. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119:71.e1-8.
4. Salterain-González N, Esteban-Fernández A, García-López M, Lavilla-Royo FJ, Gavira-Gómez JJ. Eficacia del tolvaptan en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca e hiponatremia refractaria. Experiencia en la práctica clínica diaria. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:503-4.
5. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al., for the SALTWATER investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:705-12.

Alberto Esteban-Fernández\*, Nahikari Salterain-Gonzalez y Juan J. Gavira-Gómez

Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Departamento de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [athalbertus@gmail.com](mailto:athalbertus@gmail.com)

(A. Esteban-Fernández).

1889-898X/© 2015 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2015.05.007>