



ORIGINAL BREVE

## Terlipresina como tratamiento de rescate de las crisis hipoxémicas en la tetralogía de fallot

M. Azpilicueta Idarreta, I. Ibarra de la Rosa\*, M.A. Tejero Hernández, E. Ulloa Santamaría, S. Jaraba Caballero y M.A. Frías Pérez

Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 24 de enero de 2010; aceptado el 31 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Crisis hipoxémicas;  
Tetralogía de fallot;  
Terlipresina;  
Niños

### KEYWORDS

Hypercyanotic spells;  
Fallot tetralogy;  
Terlipressin;  
Children

### Resumen

Las crisis hipoxémicas, especialmente frecuentes en la tetralogía de Fallot, son una emergencia médica, que pueden originar secuelas neurológicas o incluso la muerte. Se producen por una disminución drástica del flujo pulmonar, con aumento de shunt derecha-izquierda y caída de la saturación arterial sistémica. Su tratamiento incluye  $\alpha$ -agonistas (como metoxamina, fenilefrina), que incrementan las resistencias periféricas, forzando la entrada de sangre por el infundíbulo. Sin embargo, en nuestro medio no están comercializados. Una alternativa no descrita aún podría ser terlipresina, un potente vasoconstrictor.

Se presenta un lactante de 3 meses de edad, con tetralogía de Fallot e hipoplasia de ramas pulmonares, que desarrolló crisis hipoxémicas graves durante el postoperatorio de cirugía paliativa (Blalock-Taussig), sin respuesta al tratamiento habitual. La administración de terlipresina, hasta en 3 episodios, consiguió revertir las mismas, con un incremento significativo de la saturación arterial. Aunque no existe evidencia actualmente, la terlipresina podría ser una alternativa a los  $\alpha$ -agonistas en estos pacientes.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Terlipressin as rescue therapy in hypercyanotic spells of fallot tetralogy

### Abstract

Hypercyanotic spells, very common in Fallot tetralogy, are a medical emergency and can cause neurological damage or even death. They are produced by a dramatic decrease in pulmonary blood flow, with increased right-left shunt and a drop in systemic arterial saturation. Treatment includes  $\alpha$ -agonists (such as methoxamine or phenylephrine), which increase peripheral resistance, forcing the entry of blood through the infundibulum.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignacio.ibarra.sspa@juntadeandalucia.es (I. Ibarra de la Rosa).

However, they are not available in our environment. An alternative, still not described, could be terlipressin, a potent vasoconstrictor.

We report a three months old infant, with Fallot tetralogy and hypoplastic pulmonary branches, who developed a severe hypoxaemic crisis during postoperative palliative surgery (Blalock-Taussig), no responsive to standard therapy. The administration of terlipressin in three hypercyanotic spells, was effective and reversed them, with a significant and sustained increase in arterial saturation. Although there is still no evidence, terlipressin may be an alternative to  $\alpha$ -agonists in these patients.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las llamadas crisis hipoxémicas son una manifestación frecuente y potencialmente grave en determinadas cardiopatías, que cursan con obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho y comunicación entre ambas circulaciones. Consisten en crisis de hiperpnea (respiraciones rápidas y profundas), con irritabilidad y llanto prolongado, cianosis marcada y disminución de la intensidad del soplo cardiaco. Estos episodios pueden durar desde unos minutos a varias horas, provocando una hipoxemia arterial marcada. Aunque la mayoría de los casos son autolimitados, puede producir hipoxia cerebral, convulsiones o incluso la muerte. Aparecen a la edad de 2 o 3 meses, y suelen desaparecer hacia los 2 años de edad<sup>1,2</sup>.

Suelen presentarse tras el despertar y aunque circunstancias como el llanto, la alimentación, la defecación, las infecciones, el calor, la taquicardia supraventricular o la realización de cateterismo cardiaco, se asocian a estas crisis frecuentemente, en la mayoría de las ocasiones no se encuentra una causa desencadenante.

La clínica resulta de la disminución drástica del flujo pulmonar, con un aumento de cortocircuito derecha-izquierda y una caída de la saturación arterial sistémica, si bien los mecanismos fisiopatológicos implicados no están totalmente aclarados<sup>3,4</sup>.

El tratamiento de las crisis hipoxémicas va dirigido a contrarrestar estos fenómenos, y es escalonado en función de la gravedad y duración de la crisis<sup>5,6</sup>. En las formas especialmente graves, que no responden al tratamiento habitual, está indicado el uso de  $\alpha$ -agonistas. Estos incrementan las resistencias periféricas, forzando la entrada de sangre a través del infundíbulo, revirtiendo así el proceso. Sin embargo, los fármacos  $\alpha$ -agonistas clásicamente indicados (metoxamina y fenilefrina) no están comercializados en nuestro medio. Una alternativa, no descrita aún, podría ser la terlipresina, un análogo sintético de la vasopresina, con un potente efecto vasoconstrictor<sup>7</sup>.

Presentamos el caso de un lactante afecto de Tetralogía de Fallot que presentó episodios de crisis hipoxémicas refractarias al tratamiento habitual, que respondió favorablemente a la administración de terlipresina.

## Caso clínico

Varón marroquí de 3 meses de edad con cuadro de crisis de cianosis generalizada y disnea desencadenadas con el llanto y la alimentación. Ante la sospecha de crisis hipoxémicas por

probable tetralogía de Fallot, se inicia tratamiento con morfina en el hospital de origen; sin embargo, se produce un empeoramiento de las crisis en las siguientes horas por lo que se procede a sedación, intubación y conexión a ventilación mecánica. En esta situación se traslada a nuestro hospital para valorar tratamiento quirúrgico.

A su llegada se realiza ecocardiografía que confirma el diagnóstico de tetralogía de Fallot, con ventrículo izquierdo de pequeño tamaño y buena función, y ventrículo derecho dilatado e hipertrófico. Se objetiva comunicación interventricular subaórtica sobre la que acabalga la salida de la aorta, estenosis infundibular e hipoplasia del anillo valvular pulmonar y tronco pulmonar, siendo difícil visualizar las ramas pulmonares.

En cateterismo cardiaco se evidencia hipoplasia importante del tronco y ramas pulmonares, con colaterales aortopulmonares pequeñas a ambos pulmones, anatomía que no permite o hace muy difícil la corrección completa. El paciente mantiene saturaciones de oxígeno de 70% en ventilación mecánica, por lo que, a las 24 h del ingreso, se realiza fístula de Blalock-Taussig de 5 mm entre arteria subclavia y arteria pulmonar izquierdas; ante la ausencia de flujo en la misma, se realiza en el mismo acto quirúrgico otra fístula de 3,5 mm, distal a la primera. En el postoperatorio el paciente sigue precisando altas presiones sistémicas para mantener saturaciones de 70–75%, para lo que es necesario el uso de expansores de volemia y de noradrenalina en perfusión a dosis de 0,6 mcg/kg/minuto. Se añade al tratamiento óxido nítrico (hasta 25 ppm) y  $\beta$ -bloqueantes (propranolol oral, 3 mg/kg/día en 4 dosis) sin que las saturaciones transcutáneas mejoren significativamente.

En ecocardiografía se observa flujo proximal en la fístula pero no distal, lo que explica la aparición, sobre esta situación basal, de crisis de desaturación extrema, que no responden a incrementos en la  $FiO_2$ , morfina (0,1 mg/kg), bicarbonato, expansión de volumen, propranolol i.v. (0,1 mg/kg), noradrenalina a dosis altas (mcg/kg/minuto) ni compresión abdominal.

Con saturaciones de  $O_2$  inferiores al 50%, sin respuesta al tratamiento convencional y sin tiempo material para organizar una reintervención quirúrgica, se decide realizar un ensayo terapéutico con terlipresina, tras informar de la situación a la familia y obtener su consentimiento. Se administra un bolo de terlipresina de 20  $\mu$ g/kg. En pocos minutos se produce un incremento de la saturación de  $O_2$  desde un 45 a un 70%, acompañado de un aumento en la presión arterial (desde 111/52 a 122/67 mmHg) y un descenso en la frecuencia cardiaca (desde 160 a 118 l/m), sin modificaciones en la presión venosa central (que se

mantuvo alrededor de 8 mmHg). Esta secuencia se repite en 2 ocasiones más, con igual evolución. En ningún caso aparecieron fenómenos relacionados con una excesiva vasoconstricción, como isquemia periférica, disminución del ritmo de diuresis o deterioro de la función renal.

A las 24 h se reinterviene, practicándose fístula desde tronco braquiocefálico a tronco de arteria pulmonar. La oxigenación mejora, manteniendo saturaciones entre 80–90%, siendo dado de alta de la Unidad a los pocos días, con una exploración neurológica normal.

## Discusión

Las crisis hipercianóticas o hipoxémicas, especialmente frecuentes en la Tetratología de Fallot, constituyen una emergencia médica. Aunque su aparición en este contexto es indicación de corrección quirúrgica completa del defecto cardiaco, las posibilidades de reparación temprana dependen en gran parte del tamaño de las arterias pulmonares, que con frecuencia son hipoplásicas<sup>1,2</sup>, como en el paciente que se presenta.

El tratamiento de las crisis hipoxémicas debe iniciarse precozmente y ser escalonado (fig. 1). El hecho de que los inotrópicos con efecto alfa, como noradrenalina, puedan aumentar el espasmo infundibular y que los  $\alpha$ -agonistas clásicamente incluidos entre los últimos escalones del tratamiento<sup>3-6</sup> no se encuentren disponibles en nuestro medio, reduce las opciones terapéuticas. En este contexto puede ser necesario recurrir, con carácter excepcional, a tratamientos no convencionales o sin indicación en esta patología, que aporten estos efectos vasoconstrictores puros.

La vasopresina, además de su efecto antidiurético, tiene una potente acción vasoconstrictora a dosis elevadas. La terlipresina, un análogo sintético de la vasopresina, tiene propiedades farmacodinámicas similares pero una farmacocinética diferente. Es un profármaco que es rápidamente

metabolizado por endopeptidasas a vasopresina. Su potente efecto vasoconstrictor se debe a una mayor afinidad que ésta por los receptores vasculares V1 de la musculatura lisa vascular. Además la conversión lenta de terlipresina a vasopresina hace que se potencie el efecto vasoconstrictor, y que este se prolongue más, con una vida media de 6 horas, frente a los 6 minutos de la vasopresina<sup>7-9</sup>.

Indicada inicialmente para el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas, la terlipresina se utiliza actualmente para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo I, en niños y adultos. Existe también un número creciente de evidencias que pueden avalar su uso, actualmente con carácter compasivo, en el shock refractario a catecolaminas de cualquier etiología e incluso en la reanimación cardiopulmonar<sup>9-20</sup>.

Dado que no existe ninguna otra experiencia similar en la bibliografía consultada, la dosis que se utilizó en el paciente que se describe es la utilizada en el estudio RETSPED (tratamiento del shock séptico refractario con terlipresina)<sup>20</sup>, que ha demostrado incrementar significativamente las resistencias periféricas y la presión arterial en estos pacientes.

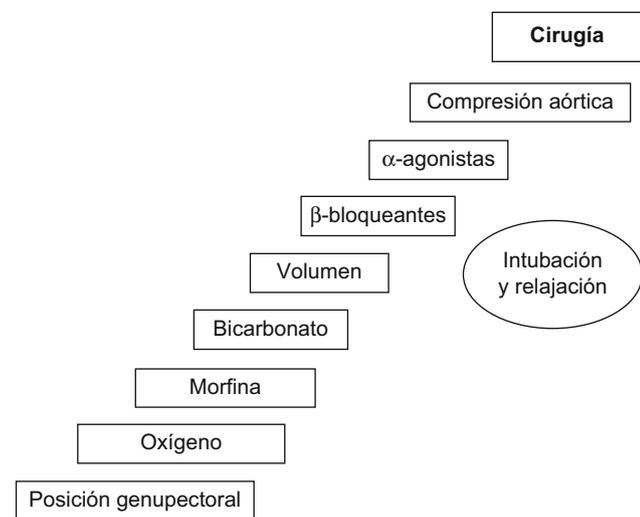
El caso comunicado podría apoyar el uso de terlipresina como alternativa a los  $\alpha$ -agonistas en las crisis hipoxémicas refractarias al tratamiento habitual. No obstante, la ausencia de experiencia en este contexto y los efectos secundarios potencialmente graves de este fármaco, no permiten recomendarlo de forma sistemática, en tanto no existan estudios que pudieran avalar su eficacia y seguridad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Park M. Tetralogía de Fallot. En: Park M, editor. *Cardiología Pediátrica*, 3a ed. Madrid: ediciones Elsevier; 2003. p. 93–100.
2. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:2.
3. Kothari SS. Mechanism of cyanotic spells in tetralogy of Fallot—the missing link? *Int J Cardiol*. 1992;37:1–5.
4. Sun LS, Du F, Quaegebeur JM. Right ventricular infundibular beta-adrenoceptor complex in tetralogy of Fallot patients. *Pediatr Res*. 1997;42:12–6.
5. Shrivastava S. Blue babies: when to intervene. *Indian J Pediatr*. 2005;72:599–602.
6. Nussbaum J, Zane EA, Thys DM. Esmolol for the treatment of hypercyanotic spells in infants with tetralogy of Fallot. *J Cardiothorac Anesth*. 1989;3:200–2.
7. Ryckwaert F, Virsolvy A. Terlipressin, a provasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: consequences on heart perfusion and performance. *Crit Care Med*. 2009;37:3.
8. Matok I, Rubinshtein M. Terlipressin for children with extremely low cardiac output after open heart surgery. *Ann Pharmacother*. 2009;43:423–9.
9. Lange M, Van Aken H, Westphal M, Morelli A. Role of vasopressinergic V1 receptor agonists in the treatment of perioperative catecholamine-refractory arterial hypotension. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22:369–81.



**Figura 1** Tratamiento escalonado de las crisis hipoxémicas. El momento de intubación y relajación debe valorarse en función de la severidad de la crisis.

10. Filippi L, Poggi C. Terlipressin as rescue treatment of refractory shock in a neonate. *Acta Pædiatr*. 2008;97:500–12.
11. Choong K, Kisson N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:372–9.
12. Ertmer C, Rehberg S, Morelli A, Westphal M. Current place of vasopressin analogues in the treatment of septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:362–7.
13. Kunstyr J, Lincova D, Mourad M, Lips M, Cermak T, Kotulak T, et al. A retrospective analysis of Terlipressin infusion in patients with refractory hypotension after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49:381–7.
14. Leone M, Martin C. Role of terlipressin in the treatment of infants and neonates with catecholamine-resistant septic shock. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22:323–33.
15. Matok I, Vardi A, Augarten A, Efrati O, Leibovitch L, Rubinshtein M, et al. Beneficial effects of terlipressin in prolonged pediatric cardiopulmonary resuscitation: a case series. *Crit Care Med*. 2007;35:1161–4.
16. Meyer S, Gortner L, McGuire W, Baghai A, Gottschling S. Vasopressin in catecholamine-refractory shock in children. *Anaesthesia*. 2008;63:228–34.
17. Meyer S, Gottschling S, Gortner L. The use of terlipressin in a 14-year-old adolescent with catecholamine-resistant shock after severe traumatic brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:957.
18. Michel F, Thomachot L, David M, Nicaise C, Vialet R, Di Marco JN, et al. Continuous low-dose infusion of terlipressin as a rescue therapy in meningococcal septic shock. *Am J Emerg Med*. 2007;25:863.e1–2.
19. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med*. 2008;34:511–7.
20. Rodríguez Núñez A, Gil J, Hernández A, Rey C, López-Herce J, Grupo de Trabajo RETSPED de la SECIP. Tratamiento de rescate del shock séptico refractario con terlipresina. Estudio multicéntrico RETSPED. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:186.