

## Cartas al Director

# Experiencia clínica con distintas dosis iniciales de tolvaptán en SIADH

## Clinical experience with different initial doses of tolvaptan in SIADH

Sr. Director:

La hiponatremia, definida como el descenso de concentración sérica de sodio por debajo de 135 mmol/l, es el trastorno electrolítico más prevalente en el medio hospitalario, presentando una prevalencia del 15-30% al ingreso<sup>1</sup>, asociándose con un incremento de la estancia y mortalidad hospitalaria<sup>2</sup>.

El SIADH constituye la primera causa de hiponatremia en el paciente hospitalizado<sup>3</sup>. Fisiopatológicamente se produce por una incapacidad para suprimir la secreción de vasopresina, dando como resultado una reducción en el volumen urinario y en su concentración, conduciendo al descenso de la natremia sérica (SNa). La introducción de vaptanes, antagonistas de los receptores V2 de vasopresina, ha supuesto la principal novedad terapéutica en su manejo, disponiendo en Europa del tolvaptán<sup>4</sup>. Aunque la dosis más baja formalmente aceptada es de 15 mg/día, el riesgo de sobrecorrección hace que en ocasiones se opte por una dosis inicial de 7,5 mg/día.

Como ocurre con cualquier tratamiento de la hiponatremia, la principal preocupación es la sobrecorrección rápida de los niveles de natremia, que puede causar desmielinización osmótica, potencialmente mortal<sup>5</sup>. Para tratar de evitarlo, debe hacerse una monitorización estrecha e individualizada de SNa en las primeras horas de instauración del tratamiento, marcando como objetivos límite de incremento los 8-12 mmol/l a las 24 h y los 12-18 mmol/l a las 48 h<sup>6-8</sup>.

Valoramos la utilización de tolvaptán en un hospital terciario entre marzo de 2014 y agosto de 2017, con la finalidad de aportar conocimiento sobre el uso de tolvaptán. Durante este periodo 17 pacientes recibieron tratamiento con tolvaptán. Se utilizaron distintas dosificaciones de inicio (7,5 mg; 15 mg; 30 mg). El tratamiento con dosis de 7,5 mg lo iniciaron 9/17 pacientes. Las características por grupos se resumen en la [tabla 1](#). El 100% de los pacientes presentaba hiponatremia crónica (> 48 h). El 17,6% tenía una natremia < 120 mmol/l al inicio del tratamiento.

**Tabla 1 – Características generales de los pacientes, desglosadas por dosis inicial de tolvaptán**

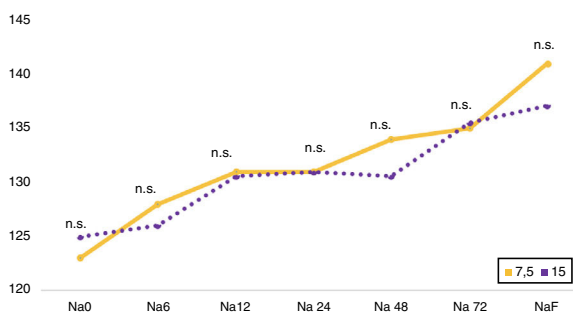
n	7,5 mg	15 mg	30 mg	Total
n	9	7	1	17
Diagnóstico, n (%)				
SIADH idiopático	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)
SIADH farmacológico	3 (33,3)	0 (0)	0 (0)	3 (17,7)
SIADH posquirúrgico	0 (0)	3 (42,8)	0 (0)	3 (17,7)
SIADH paraneoplásico	3 (33,3)	1 (14,3)	1 (100)	3 (17,7)
SIADH secundario a enfermedad neurológica	2 (22,2)	2 (28,6)	0 (0)	4 (23,5)
SIADH secundario a enfermedad respiratoria	1 (11,1)	1 (14,3)	0 (0)	2 (11,8)
Hiponatremia dilucional (cirrosis)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)
Edad (años), mediana (RIC)	73,0 (13,7)	65,9 (14,9)	59,0	70,9 (16,8)
Sexo %, varón/mujer	66,7/33,3	57,1/42,9	100/0	64,7/35,3
Causa de ingreso, n (%)				
Inicio de tolvaptán	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)
Hiponatremia	6 (66,7)	2 (28,6)	1 (100)	9 (52,9)
Otra	2 (22,2)	5 (71,4)	0 (0)	7 (41,2)
SNa inicial (mmol/l), mediana (RIC)	125 (6)	125 (4)	115	125 (6)

RIC: rango intercuartílico; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; SNa: natremia.

**Tabla 2 – Evolutivos de natremia durante el seguimiento tras el inicio de tolvaptán en el conjunto de pacientes**

		7,5 mg	15 mg	Total	p
Eunatremia, %	6 h	0	0	0	-
	12 h	0	0	0	-
	24 h	25	25	33,33	-
	48 h	33,33	0	20	0,361
	72 h	50	66,67	57,14	0,513
Sobrecorrección, %	6 h	0	0	0	-
	12 h	0	0	0	-
	24 h	50	25	38,46	0,501
	48 h	0	0	0	-

Se considera sobrecorrección incrementos > 5 mmol/l a las 6 h; > 8 mmol a las 12 h; > 10 mmol/l a las 24 h; > 18 mmol/l a las 48 h.



**Figura 1 – Comparación entre dosis de inicio de tolvaptán de 7,5 y 15 mg. Gráfico de líneas del evolutivo de natremia Na 0, Na 6, Na 12, Na 24, Na 48, Na 72, NaF, que corresponden a la natremia inicial, a las 6, 12, 24, 48 y 72 h, y a la última natremia disponible, respectivamente. Na: natremia; n.s.: no significativo.**

El seguimiento evolutivo de la SNa fue desigual, realizándose una determinación analítica a las 6 h en el 23,5% (n=4), a las 12 h en el 29,4% (n=5), a las 24 h en el 76,5% (n=13), a las 48 h en el 70,6% (n=12) y a las 72 h en el 58,8% (n=10). Se realizó una comparativa (fig. 1) del evolutivo de SNa en función de la dosis de inicio de tolvaptán empleada (7,5 vs. 15 mg), sin diferencias significativas en los distintos puntos de corte.

En la tabla 2 se desglosan los porcentajes de pacientes que alcanzaron eunatremia o presentaron sobrecorrección. Ningún paciente desarrolló desmielinización osmótica. No se encontraron diferencias en la tasa de sobrecorrección por dosis de inicio empleada, sexo, edad ni diagnóstico etiológico. Se observó una tendencia a mayor tasa de sobrecorrección (24 h) en pacientes sin control de SNa a las 6 h (0 vs. 30%; p=0,279) y en SNa de inicio < 120 mmol/l (30 vs. 66%; p=0,510), sin significación estadística.

En nuestra experiencia no parecen existir diferencias en el evolutivo de la natremia en las primeras 72 h por dosis inicial de tolvaptán (7,5 vs. 15 mg), cuestión que debe valorarse en nuevos estudios, dada la limitación inherente a la escasa muestra empleada. Encontramos una elevada tasa de sobrecorrección a las 24 h (38,5%), superior al 5,6% publicado en los estudios SALT-1 y SALT-2<sup>9</sup> sobre seguridad del fármaco. La explicación podría venir por la inclusión del pacientes con SNa inicial < 120 mmol/l y la ausencia de seguimiento del

evolutivo de SNa tras el inicio del tratamiento, impidiendo la aplicación de medidas correctoras. La variabilidad en el seguimiento de los pacientes y los riesgos asociados a un inadecuado inicio del manejo terapéutico con tolvaptán evidencian la necesidad de seguir los protocolos recomendados en los consensos de expertos a falta de estudios específicos sobre el tema.

## Autoría

David E. Barajas-Galindo y Alfonso Vidal-Casariago concibieron y diseñaron el estudio. David E. Barajas-Galindo analizó los datos y escribió el documento. Todos los autores contribuyeron a la adquisición de datos, a la redacción del manuscrito y aprueban la versión definitiva del mismo.

## Conflicto de intereses

El Dr. Barajas-Galindo y la Dra. Gómez-Hoyos informan de haber recibido honorarios de Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., fuera del trabajo presentado. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:G1-47.
- Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, Ulrichsen SP, Ring T, Jørgensen JO, et al. Hyponatremia and mortality risk: A Danish cohort study of 279,508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:71-81.
- Peri A, Pirozzi N, Parenti G, Festuccia F, Menè P. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:671-82.
- European Medicines Agency. Samsca: Summary of Product Characteristics (Annex I). September 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000980/human\\_med\\_001046.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000980/human_med_001046.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci.* 2010;339:561-7.
- Kleinschmidt-Demasters BK, Rojiani AM, Filley CM. Central and extrapontine myelinolysis: Then.. and now. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65:1-11.

7. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:507.e1-10.
8. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126:S1-42.
9. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:725-32.

David E. Barajas-Galindo<sup>a,\*</sup>, Alfonso Vidal-Casariago<sup>a</sup>, Emilia Gómez-Hoyos<sup>b</sup>, Paula Fernández-Martínez<sup>a</sup>, María Guerra González<sup>c</sup>, Ana Hernández-Moreno<sup>a</sup>, Miran Alejo-Ramos<sup>a</sup>, Rocío Villar-Taibo<sup>a</sup>, Isidoro Cano-Rodríguez<sup>a</sup> y María D. Ballesteros-Pomar<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dabarajas@saludcastillayleon.es](mailto:dabarajas@saludcastillayleon.es) (D.E. Barajas-Galindo).

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.03.002>

## Reflexión sobre el screening de neoplasias en glomerulonefritis

### Review on the screening of cancer in glomerulonephritis

Sr. Director:

Presentamos el caso de un varón de 34 años, fumador, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude a urgencias con edemas de una semana de evolución, objetivando un síndrome nefrótico con: proteinuria de 15 g/24 h, sin microhematuria, creatinina 0,9 mg/dl, FGe > 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> (MDRD), albumina 1,9 g/dl, colesterol 557 mg/dl, leucocitos 5.500/μl (fórmula normal), hemoglobina 15,8 g/dl y 239.000/μl plaquetas.

Comentaba prurito de aproximadamente 2 meses de evolución, por lo que tomaba un antihistamínico con respuesta parcial. No tenía lesiones cutáneas, ni nada destacable en la exploración física.

En las pruebas complementarias, el estudio de autoinmunidad fue negativo (anticuerpos anti-nucleares, anti-DNA, anti-citoplasma de neutrófilo, anticuerpos contra antígenos extrañables del núcleo) y los valores del complemento normales. Se observa descenso de IgG: 393 mg/dl (700-1.600) siendo normales los valores de IgA e IgM, y destacando niveles elevados de IgE: 565 UI/ml (< 100). La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraban hallazgos patológicos.

Se realiza una biopsia renal evidenciando una enfermedad de cambios mínimos.

Se inició tratamiento con prednisona 60 mg/día obteniendo una respuesta completa a los 2 meses del tratamiento (proteinuria 0,1 g/24 h) e iniciando pauta descendente. En el quinto mes ya con 30 mg de PDN tiene una recaída del síndrome nefrótico (proteinuria 8 g/24 h), por lo que se volvió a aumentar la dosis de prednisona a 60 mg/día con respuesta parcial a los 2 meses (proteinuria 0,6 g/24 h). En la pauta descendente con prednisona de 40 mg/día, vuelve a hacer una recaída con

proteinuria de 8,5 g/24 h, se cataloga de corticodependiente y se inicia tratamiento con tacrolimus.

Se remite al servicio de alergología por el prurito y los niveles de IgE elevados, detectando alergia al pelo de gato. Convivía con múltiples gatos, por lo que parecía razonable su causalidad con el prurito, y se desprendió de ellos.

El paciente comentaba la aparición de un dolor torácico atípico, que empeoraba con los movimientos. El ECG no mostraba alteraciones patológicas. Su mujer lo relacionaba con la ansiedad que tenía por el cuadro clínico. Ante la persistencia del dolor, fue valorado por cardiología y realizaron una prueba de esfuerzo que fue clínica y eléctricamente negativa.

Ante el aumento en la intensidad del dolor, acudió al servicio de urgencias donde realizaron una TC para descartar un tromboembolismo pulmonar y lo que se objetivó fueron adenopatías mediastínicas patológicas.

Posteriormente se confirmó por biopsia un linfoma de Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular, en estadio II-A, con carga viral del virus de Epstein-Barr (VEB) 11.200 UI/ml. Se trató con poliquimioterapia (ABVD) y rituximab, con muy buena respuesta, con remisión completa del linfoma tras el tercer ciclo de quimioterapia, negativización del VEB y respuesta completa del síndrome nefrótico sin necesidad de tratamiento específico. Tras un año de seguimiento el paciente continúa en remisión completa del linfoma y del síndrome nefrótico.

Es bien conocida la relación de glomerulonefritis con un proceso neoplásico. Se describió por primera vez en 1966<sup>1</sup>, y se ha ido confirmando en estos años<sup>2,3</sup>. A menudo representa la primera manifestación clínica de un cáncer subyacente. Se ha descrito incluso que, en ocasiones, la neoplasia no se manifiesta hasta meses o incluso años del diagnóstico de