

accesibles, rentables y muy fiables, y se debe aconsejar su uso, tal y como recomiendan las guías<sup>6-8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cases A, Puchades MJ, de Sequera P, Quiroga B, Martín-Rodríguez L, Gorriñ JL, et al., en representación del Grupo de Anemia de la S.E.N. Iron replacement therapy in the management of anaemia in non-dialysis chronic renal failure patients: Perspective of the Spanish Nephrology Society Anaemia Group. *Nefrologia*. 2021;41:123-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.003>.
2. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) WorkingGroup. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012; Suppl 2: 279-335. doi: 10.1093/ndt/gft033.13.
3. Locatelli F, Bárány P, Covic A, de Francisco A, del Vecchio L, Goldsmith D, et al. ERA-EDTA ERBP Advisory Board Kidneydisease: Improving global outcomes guidelines on anaemiamanagement in chronic kidney disease: A European RenalBest Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346-59, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft033>.
4. Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2016;36:87-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.02.001>.
5. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. *Clinica Chimica Acta*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.032>.
6. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. British Committee for Standards in Haematology Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161:639-48, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12311>.
7. NICE (2006) Anaemia Management in People With Chronic Kidney Disease. Clinical guideline 39. National Institute for Health and Clinical Excellence, London.
8. Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, et al. Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: A summary of the NICE guideline recommendations and their rationale. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:548-58, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.012>.
9. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002;99:1489-91.
10. Deira J, González-Sanchidrián S, Polanco S, Cebrián C, Jiménez M, Marín J, et al. Very low doses of direct intravenous iron in each session as maintenance therapy in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2016;38:1076-81, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2016.1184937>.

Javier Deira<sup>a,\*</sup>, Cristina García de la Vega<sup>a</sup>, Elena Davín<sup>a</sup> y María José Arcos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javierlorenzo.deira@salud-juntaex.es](mailto:javierlorenzo.deira@salud-juntaex.es) (J. Deira).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.005>

0211-6995/© 2021 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/>).

## Hepatitis tóxica inducida por tolvaptan: a propósito de un caso

### Hepatotoxicity induced by tolvaptan: A case report

Sr. Director:

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia estimada está muy discutida y oscila entre 1 de cada 500 y 1 de cada 2.000 personas<sup>1-4</sup>. Los pacientes con PQRAD constituyen entre un 6 y un 10% de la población en diálisis o trasplante renal, siendo, por lo tanto, una enfermedad con un gran impacto social<sup>5</sup>.

En el año 2015 se aprobó en Europa la utilización de tolvaptan para el tratamiento de los pacientes mayores de 18 años con PQRAD y enfermedad renal crónica en estadios 1-3 al inicio del tratamiento y signos de progresión rápida para enlentecer el curso de la enfermedad.

Entre los efectos secundarios del tolvaptan, los más frecuentes son los acuaréticos (entre el 65-95% de los pacientes los padecen)<sup>6</sup>. Por ello, los pacientes deben tener un acceso continuo al agua y mantener una adecuada ingesta hídrica que sea acorde a la diuresis.

Pero el efecto secundario al que hay que dedicarle especial atención es la hepatotoxicidad idiosincrásica. Con el fin de controlar este efecto, se deben monitorizar las pruebas de función hepática (PFH) mensualmente durante los primeros 18 meses de tratamiento y cada tres meses a partir de los 18 meses como nos indica el documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante publicado en el año 2020<sup>7</sup>.

En el estudio *Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes* (TEMPO) 3:4, la incidencia de daño hepático definido como

alanina aminotransferasa (ALT) tres veces el límite superior de la normalidad, fue del 4,4%<sup>8</sup> y no hemos encontrado en la literatura tasas tan altas de daño hepático como en nuestro centro<sup>9,10</sup>.

En nuestra experiencia, la incidencia de toxicidad hepática ha sido más elevada ya que, de los 17 pacientes que han recibido tolvaptan en nuestro centro, seis han tenido alteración de las PFH, siendo necesaria la suspensión definitiva del fármaco en dos de ellos. La media de ALT fue de 192 U/L (54-544 U/L). Estos datos elevan la incidencia al 35% en nuestra serie.

A continuación presentamos el caso de uno de los pacientes que precisó la retirada del fármaco por toxicidad hepática.

Se trata de un varón de 45 años, diagnosticado de PQRAD en el año 2002 tras la realización de una ecografía abdominal. Como complicaciones de la enfermedad, padecía infecciones urinarias de repetición y era hipertenso en tratamiento con olmesartán. Por criterios de rápida progresión (clasificación 1D de la Clínica Mayo), se inició tratamiento con tolvaptan en marzo de 2018 y se realizaron controles mensuales de función hepática. La dosificación de tolvaptan fue de 45 + 15 mg el primer mes, 60 + 30 mg el segundo mes, llegando a la dosis máxima (90 + 30 mg) en junio de 2018.

En el control de PFH de julio de 2018, se objetiva un aumento de ALT con cifras de 211 U/L (4-41 U/L valor de normalidad), por lo que se decide bajar a la dosis intermedia del fármaco. A pesar de ello, las alteraciones analíticas persisten decidiéndose finalmente la suspensión del tratamiento.

Dos semanas más tarde se realiza un nuevo control analítico donde se objetiva un aumento considerable de las enzimas hepáticas con valores de ALT de 544 U/L, por lo que ante la gravedad del cuadro a pesar de haber suspendido el tratamiento con tolvaptan, se solicita valoración por los especialistas en Aparato Digestivo.

Se ampliaron estudios complementarios solicitando serologías de virus hepáticos, autoinmunidad y una ecografía abdominal urgente, descartándose enfermedad hepática aguda.

No fue hasta los tres meses desde la suspensión del fármaco, cuando se logra la normalización de las PFH, llegando al diagnóstico de hepatitis tóxica secundaria a tratamiento con tolvaptan.

Como conclusión, la hepatotoxicidad idiosincrásica asociada al tratamiento con tolvaptan puede ser un fenómeno más común en la práctica clínica de lo que nos indica la literatura. Por ello, consideramos que es muy importante el control exhaustivo de las PFH de forma mensual durante los primeros 18 meses de tratamiento como se expone en el documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante<sup>7</sup>.

En nuestra experiencia, siempre se han normalizado las PFH tras la suspensión del fármaco, aunque en casos de toxicidad grave puede tardar hasta tres meses en resolverse.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia Iglesias C, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of Adult Polycystic Kidney Disease, Olmsted County Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis*. 1983;2:630-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(83\)80044-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(83)80044-4).

- Suwabe T, Shukoor S, Chamberlain AM, Killian JM, King BF, Edwards M, et al. Epidemiology of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Olmsted County. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:69-79, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05900519>.
- Neumann HPH, Jilg C, Bacher J, Nabulsi Z, Malinoc A, Hummel B, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1472-87, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs551>.
- Morales Garcia AI, Martinez Atienza M, Garcia Valverde M, Jimenez JF, Martínez Morcillo A, Esteban de la Rosa MA, et al. Overview of autosomal dominant polycystic kidney disease in the south of Spain. *Nefrologia*. 2018;38:190-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.002>.
- Martinez V, Comas J, Arcos E, Díaz JM, Muray S, Cabezuolo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol*. 2013;14:186, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-186>.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;32:1262, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx043>.
- Ars E, Bernis C, Fraga G, Furlano M, Martínez V, Martins J, et al. Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante. Revisión 2020. *Nefrología*. 2020. Article in Press.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2407-18, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>.
- Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N, Alpers DH, Blais JD, Smotzer DM, et al. Clinical Pattern of Tolvaptan-Associated Liver Injury in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Analysis of Clinical Trials Database. *Drug Saf*. 2015 Nov;38:1103-13, <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-015-0327-3>.
- Khan MY, Rawala MS, Siddiqui M, Abid W, Aslam A. Tolvaptan-induced Liver Injury: Who is at Risk? A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2019 Jun;11:e4842, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.4842>.

Maria del Carmen Merino Bueno<sup>a,\*</sup>, Cristina Sango Merino<sup>a</sup>, Anna Gallardo Pérez<sup>a</sup>, Susana Rojo Alba<sup>b</sup>, Carlos Ruiz Zorrilla<sup>a</sup>, Miguel Angel de la Torre Fernández<sup>a</sup>, Ana María Suárez Lares<sup>a</sup> y Emilio Sánchez Álvarez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmenmbueno@gmail.com](mailto:carmenmbueno@gmail.com) (M.C. Merino Bueno).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.11.008>

0211-6995/© 2021 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/>).