

Carta al Director

Toxicodermia relacionada con el uso de tolvaptán

Tolvaptan-related toxicoderma

Sr. Director,

El tolvaptán (Jinarc®) es un antagonista del receptor V2 de la vasopresina, cuya acción conlleva una disminución de los niveles de AMPc intracelular¹.

Este fármaco está indicado para pacientes entre 18 y 60 años diagnosticados de poliquistosis hepatorenal autosómica dominante (PQHRAD)²⁻⁴ en casos de progresión rápida y estadios de ERC 1-4^{5,6}.

Su comercialización en Europa se inicia en 2015 tras los resultados prometedores del ensayo clínico TEMPO 3:4⁷. La posología se divide en 2 tomas diarias, iniciándose en 45 + 15 mg, con incremento progresivo hasta la dosis completa 90 + 30 mg¹, manteniendo la dosis más alta que el paciente tolere y vigilando los principales efectos secundarios: hepatotoxicidad y poliuria⁸.

Dentro de la literatura no existen casos publicados en los que se identifique la toxicodermia como uno de sus efectos adversos.

Presentamos el caso de una mujer de 45 años en seguimiento por PQHRAD desde el año 1992. Entre sus antecedentes personales previos destaca que era exfumadora, sin otros hábitos tóxicos, y no se registran alergias medicamentosas conocidas. En cuanto a sus enfermedades previas presenta hipertensión arterial en tratamiento dietético y dislipidemia en tratamiento con estatinas.

Entre sus antecedentes familiares cabe resaltar que su madre estaba diagnosticada de PQHRAD con inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) a los 48 años y una hermana también afecta por la enfermedad en programa de diálisis peritoneal desde los 49 años.

Se realiza resonancia nuclear magnética⁹ en abril de 2018, cumpliendo criterios de rápida progresión clase 1 E del modelo de la Clínica Mayo⁵. Por ello, en junio de 2018 se inicia tratamiento con tolvaptán a dosis 45-15 mg cada 12 horas, con pruebas de función hepática normales, previas al inicio del fármaco, con un filtrado glomerular (FG) cuando comenzó con el fármaco de 53 ml/min/1,73 m².

En septiembre de 2018 se incrementa la dosis a 60-30 mg cada 12 horas, y en noviembre de 2018 se instaura la dosis



Figura 1 – Pápulas eritematosas con leve hiperqueratosis en el tronco.

completa a 90-30 mg, no habiéndose registrado hasta ese momento, ni clínica ni analíticamente, efectos adversos del fármaco.

En diciembre de 2018 la paciente presenta una erupción cutánea acompañada de palpitaciones, sin dificultad respiratoria asociada, por lo que se decide suspender el fármaco.

Las lesiones consistían en pápulas eritematosas pruriginosas, algunas con leve hiperqueratosis, en el tronco, las extremidades superiores y en la cara. Se realiza biopsia cutánea indicada por dermatología y se inicia tratamiento con Adventan® en emulsión (fig. 1).

En la biopsia cutánea se describen montículos de paraqueratosis, discreta espongirosis, mínima exocitosis linfocítica muy focal sobre una dermis con un discreto infiltrado linfocitario perivascular superficial (fig. 2).

Fue valorada por alergología, atribuyéndose el cuadro a una posible alergia al tolvaptán, con desaparición de las lesiones en mayo de 2019. Fue comunicada la alerta farmacológica a la casa comercial.

A petición de la paciente, consensuado en sesión multidisciplinaria y teniendo en cuenta el beneficio del uso del fármaco en la progresión de la enfermedad, se decide la reintroducción del fármaco a dosis bajas (45-15 mg), con vigilancia estrecha

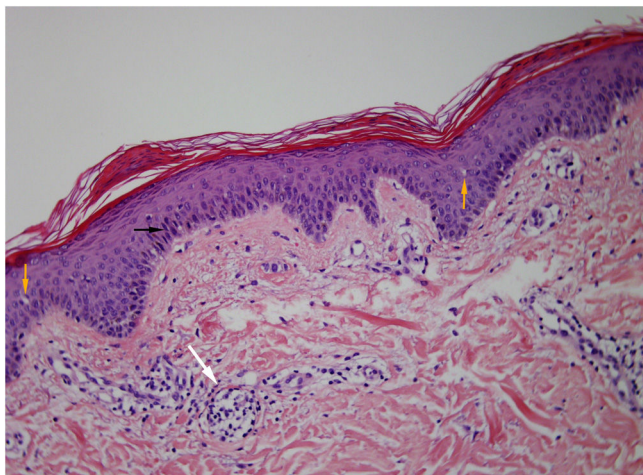


Figura 2 – A) Flecha negra: paraqueratosis. B) Flecha naranja: espongiosis. C) Flecha blanca: exocitosis linfocítica focal sobre dermis con infiltrado linfocitario perivascular superficial.

por las diferentes especialidades médicas. En agosto de 2019 aparecen nuevamente las lesiones en la frente y en los pómulos, por lo que se reduce dosis a 30-15 mg.

Actualmente se mantienen las dosis bajas del fármaco, con control de las lesiones cutáneas y función renal estable (creatinina 1,06 mg/dl y urea 37 mg/dl, FG 61 ml/min).

La reacción cutánea es uno de los efectos adversos extremadamente raros en los pacientes en tratamiento con tolvaptán, no habiéndose descrito hasta ahora ningún caso similar en la literatura.

En nuestra opinión, además de lo excepcionalmente raro del caso, cabe destacar 2 puntos esenciales: 1) la importancia del abordaje multidisciplinar en este tipo de pacientes (valoración conjunta de dermatología, alergología y nefrología, siendo habitual también la participación de la sección de hepatología de digestivo) para una correcta medida del balance riesgo/beneficio del uso del fármaco; y 2) cabe resaltar también que, incluso en situaciones especiales como esta, se puede administrar el tratamiento a dosis inferiores a las establecidas para conseguir mantener el efecto beneficioso del fármaco.

Consideramos que el hecho de poder continuar con el tolvaptán preserva el principio de autonomía de la paciente y repercutirá en un mejor pronóstico de la función renal a largo plazo.

Finalmente, el fármaco se ha podido mantener a dosis baja, con buena tolerancia al mismo y con aparición esporádica de mínimas lesiones cutáneas (una o 2), en seguimiento estrecho por dermatología.

Financiación

No existe financiación.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 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*. 2017;32:1262.
- Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1477.
- Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, Iliuta IA, Song X, Harris PC, et al. Prevalence estimates of polycystic kidney and liver disease by population sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2593.
- Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Le Meur Y, Chen JM, Ferec C. Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum Mut*. 2014;35:1393–406.
- Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: A simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:160.
- Cornec-Le Gall E, Audrezet PP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, et al. The PROPKD score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:942–51.
- Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Higashihara E, Perrone RD, Torres VE, et al. Urine osmolality, response to tolvaptan, and outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1592.
- Ars E, Bernis C, Fraga G, Furlano M, Martínez V, Martins J, et al. Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante. Grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Julio 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2021.05.009>.
- Bae KT, Tao C, Zhu F, Bost JE, Chapman, Grantham JJ, et al. MRI-based kidney volume measurements in ADPKD: Reliability and effect of gadolinium enhancement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:719.

Alba Rivas Oural*, Jose Joaquín Bande Fernández, Luis Fernando Morán Fernández, Sheila Requena López, Blanca Vivanco Allende y Elena Astudillo Cortés

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albarivasoural@gmail.com (A. Rivas Oural).

0211-6995/© 2023 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.2023.01.004>