

Eficacia y seguridad de tolvaptán a largo plazo en hiponatremia crónica en dos pacientes de más de cien años

ANDRÉS SÁNCHEZ-RUIZ, CRISTINA FERNÁNDEZ-CUERVA, ÁLVARO MORENO-LÓPEZ

Hospital Universitario de Jaén

Fecha de recepción: 06/02/2024 - Fecha de aceptación: 18/03/2024

FIRST ONLINE

RESUMEN

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común y se asocia a una elevada morbimortalidad, siendo el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o SIADH la principal causa. El único fármaco autorizado para el tratamiento de la hiponatremia por SIADH es tolvaptán. Sin embargo, no existe consenso sobre la duración de tratamiento, y la evidencia en pacientes de muy avanzada edad tratados de forma crónica con tolvaptán

es escasa. Presentamos dos casos clínicos que abordan la efectividad y seguridad de tolvaptán en pacientes mayores de 100 años, con al menos cinco años de duración de tratamiento de forma continuada. En términos generales, los niveles de sodio de nuestros pacientes se han mantenido en rango desde el inicio del tratamiento con tolvaptán. El número de ingresos y visitas a urgencias también se redujo y no se registraron reacciones adversas al tratamiento.

Palabras clave: **tolvaptan, geriatría, hiponatremia, eficacia, seguridad.**

Long-term efficacy and safety of tolvaptan in chronic hyponatremia in two patients over one hundred years old

ABSTRACT

Hyponatremia is the most common hydroelectrolyte disorder and is associated with high morbidity and mortality, with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or SIAHD being the main cause. The only drug approved for the treatment of hyponatremia due to SIAHD is tolvaptan. However, there is no consensus on the duration of treatment, and there is little evidence in long-term treatment in elderly patients. We present two clinical cases

that address the effectiveness and safety of tolvaptan in patients aged over 100 years, with at least five years of treatment. Our patients' sodium levels have remained in range since the start of tolvaptan treatment. The number of admissions and visits to the emergency room were also reduced and no adverse reactions to the treatment were recorded.

Keywords: **tolvaptan, geriatrics, hyponatremia, treatment efficacy, safety.**

INTRODUCCION

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común y se asocia a una elevada morbimortalidad, especialmente en ancianos; con una mortalidad de 7-8% en el ámbito ambulatorio y 15-20% en hospitalizados¹. La principal causa de hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), en la que se produce un cuadro de hiponatremia hipotónica debido a que el descenso de osmolaridad plasmática no da lugar a una inhibición de la secreción de hormona antidiurética². El manejo del SIADH incluye el uso de suero hipertónico, restricción hídrica y urea². Sin embargo, el único fármaco autorizado para el tratamiento de la hiponatremia por SIADH es tolvaptán².

Pese a la relevancia de la hiponatremia en el paciente anciano es escasa la evidencia de su uso en esta población³⁻¹⁰. Las edades máximas de los pacientes que recibieron tolvaptán en los estudios pivotaes (SALT-1 y SALT-2) fueron de 86 y 92 años respectivamente; y fuera del contexto del ensayo, solo se han publicado series de caso en pacientes mayores de 90 años^{3,4}. Además, no existe consenso sobre la duración del tratamiento del SIADH, dependiendo de la etiología que lo provocó².

Las reacciones adversas de tolvaptán se relacionan con la rápida corrección de sodio y con la acuareisis, produciendo hipovolemia y deshidratación^{2,5}. Además, se ha descrito hepatotoxicidad asociada al uso de tolvaptán (que cursa con elevación de ALT y AST), considerada una reacción adversa idiosincrática que se ha relacionado con el uso a largo plazo del fármaco^{5,6}.

Presentamos dos casos clínicos que abordan la efectividad y seguridad de TV en pacientes mayores de 100 años, con al menos cinco años de duración de tratamiento de forma continuada.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Paciente 1

Mujer de 104 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de hiperuricemia, insuficiencia renal crónica, pancreatitis, hipertensión arterial, gonartrosis, independiente para actividades básica de vida diaria hasta 2016. Desde 2013 hasta 2018 se registran siete visitas a urgencias por diversas causas, todas con posible relación con la hiponatremia (debilidad, mareos, caídas, desvanecimiento). En todas ellas se detectan cifras bajas de sodio. La última de ellas, por síncope, motiva el ingreso de la paciente.

Tratamiento habitual: Colecalciferol 25.000 mensual, Vitamina B12 semanal, bisoprolol 2,5mg/24h, digoxina 0,25 mcg/24h, omeprazol 20mg/24h, apixaban 5mg/12h, olmesartan/amlodipino/hidroclorotiazida (40-10-25mg) /24h, espironolactona 12,5mg/24h, citalopram 20mg/24h, furosemida 40mg/24h, hierro (II) sulfato 256mg/24h, Lorazepam 1 mg si precisa, budesonida 2 puff/12h, paracetamol 1 g/12h, oxicodona 10mg -naloxona 5mg,

Tras iniciarse tratamiento con sueroterapia más restricción hídrica, se normaliza el sodio, que tras retirada de sueroterapia baja de nuevo a 125 mEq/L; por lo que se inicia tratamiento con tolvaptán 15 mg /24h con buena respuesta: Sodio 135 mEq/L al alta. Desde entonces no se registran visitas con patología relacionada con la hiponatremia. En último año 2-3 visitas a urgencias por hematemesis. Se realiza endoscopia digestiva alta con co-

locación de hemoclips y cese del sangrado. Los niveles de sodio permanecen en rango desde entonces (tabla 1). La paciente no ha presentado signos de hepatotoxicidad y las enzimas hepáticas se mantenido en rango durante el tratamiento. En total se han registrado 10 visitas a urgencias tras el inicio de tolvaptán, mientras que en los cinco años previos se registraron 17 visitas.

Paciente 2

Mujer de 105 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial, accidente isquémico transitorio, colecistitis, pancreatitis, deterioro de la memoria.

Antes del inicio de tratamiento con tolvaptán se registran varios episodios de urgencias por síntomas relacio-

Tabla 1. Evolución determinaciones bioquímicas

Fecha	Na (meq/L)	K (meq/L)	Urea (mg/dl)	Cr (mg/dl)
20/05/2013	130			
09/05/2014	126			
09/05/2016	128			
27/06/2017	115			
04/11/2017	120			
23/10/2018	126			
12/11/2018*	141	5,2	41	0,96
06/05/2019	140	4,9	38	0,9
04/11/2019	137	5,3	41	0,93
21/05/2020	138	4,2		
09/12/2020	140	4,6		0,72
04/11/2021	139	5,2	117	1,06
19/09/2022	131		70	0,89
04/08/2023	136	4,2	58	0,83

* Alta tras inicio de tolvaptán

Tabla 2. Evolución determinaciones bioquímicas

Fecha	Na (meq/L)	K (meq/L)	Urea (mg/dl)	Cr (mg/dl)
16/07/18	127	5,1	31	0,8
24/10/18*	115		22	0,81
26/10/2018**	132	4,8	48	0,71
12/11/2018	141	5,2	41	0,96
06/05/2019	140	4,9	38	0,9
04/11/2019	137	5,3	41	0,93
03/08/2020	136	5,2	39	1,2
28/06/2021	134	5,6	26	1,1
27/09/2021	132	4,9	39	1,3
29/08/2022	134	5	44	1,3
20/03/2023	132	5	30	1,08
11/12/2023	137		35	1,19

* Ingreso por hiponatremia grave

** Primer mes tras inicio de tolvaptán

nados con hiponatremia (pérdida de conocimiento, debilidad, afasia, disfagia, mareos). En todos ellos se evidencia hiponatremia, pero siempre mejorando en observación mediante sueroterapia y restricción hídrica. Ingresa por síncope y posterior caída.

Tratamiento habitual: paracetamol 1g/12h, ebastina 10mg/24h, hierro 800mg/48h, metoclopramida 5mg/simeticona 77,5mg/24h, omeprazol 20mg/12h, espironolactona 25mg/24h, isosorbida mononitrato 50mg/24h, enalapril 5mg/24h.

En la analítica al ingreso se evidencia hiponatremia grave (sodio 115 meq/L). Durante el ingreso se le corrigió el nivel de sodio mediante sueroterapia y diuréticos. Al alta los niveles de sodio eran 132meq/L y se decidió iniciar tratamiento con tolvaptán 15mg/24 horas.

A los 2 años padece de nuevo un cuadro sincopal, necesitando de los servicios de urgencias del hospital para recuperarse, con sodio en 129meq/L y niveles de Troponina T en 24,7ng/ml. Desde el ingreso inicial los niveles de sodio permanecen en rango (tabla 2). La paciente no ha presentado signos de hepatotoxicidad y las enzimas hepáticas se mantenido en rango durante el tratamiento. En total se ha registrado solo 1 visita urgencias tras el inicio de tolvaptán, mientras que en los cinco años previos se registraron 7 visitas. No se han producido ingresos hospitalarios posteriores.

DISCUSIÓN

En los casos presentados se evidencia un control adecuado de los niveles de sodio desde el inicio del tratamiento con tolvaptán. En una de las pacientes no se registran visitas a urgencias desde el ingreso y la otra registra una visita, aunque con niveles de sodio en rango. En ninguno de los dos casos se produjeron más ingresos hospitalarios.

Desde el punto de vista de la seguridad no se han registrado efectos adversos que puedan estar relacionados con tolvaptán.

Debido a la edad, lejanía del hospital de referencia y circunstancias personales de las pacientes, estos últimos años se ha potenciado el seguimiento telemático de las mismas con la coordinación de atención primaria y especializada, en nuestro caso en colaboración con farmacia comunitaria. Esto, además de facilitar la disponibilidad del medicamento para las pacientes, ha permitido alcanzar un mayor enfoque en el seguimiento de la adherencia y de la respuesta al tratamiento.

Estos casos clínicos aportan, por tanto, datos que pueden servir de apoyo para la toma de decisión clínica en el caso de pacientes de muy avanzada edad que presenten hiponatremia grave cronicada.

REFERENCIAS

- Bondanelli M, Aliberti L, Gagliardi I, Ambrosio MR, Zatelli MC. Long-term low-dose tolvaptan efficacy and safety in SIADH. *Endocrine*. Noviembre de 2023;82(2):390-398.
- Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E; European Hyponatremia Network. El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Med Clin (Barc)*. Diciembre de 2013 7;141(11):507.e1-507.e10.
- Büttner S, Bachmann J, Geiger H, Obermüller N. Long-Term Vaptan Treatment of Idiopathic SIADH in an Octogenarian. *J Clin Med*. Marzo de 2017 8;6(3):28.
- Liu YH, Han XB, Fei YH, Xu HT. Long-term low-dose tolvaptan treatment in hospitalized male patients aged >90 years with hyponatremia: Report on safety and effectiveness. *Medicine* [Internet]. [Consultado en 12/01/2024].

Diciembre de 2017;96(52). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384972/>

5. Han SW, Yi JH, Kang KP, Kim HY, Kim SW, Choi HY, et al. Safety and Efficacy of Tolvaptan in Korean Patients with Hyponatremia Caused by the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone. *Journal of Korean medical science* [Internet]. [Consultado en 12/01/2024]. Abril de 2018;33(15). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629516/>

6. 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*. [Internet]. [Consultado en 12/01/2024]. Junio de 2019 5;11(6):e4842. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684126/>

7. Niikura H, Iijima R, Anzai H, Kogame N, Fukui R, Takenaka H, et al. Clinical utility of early use of tolvaptan in very elderly patients with acute decompensated heart failure. *Anatolian journal of cardiology*. Septiembre de 2017;18(3):206-12

8. Tzoulis P, Carr H, Bagkeris E, Bouloux PM. Improving care and outcomes of inpatients with syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD): a prospective intervention study of intensive endocrine input vs. routine care. *Endocrine*. Febrero de 2017;55(2):539-46.

9. Humayun MA, Cranston IC. In-patient Tolvaptan use in SIADH: care audit, therapy observation and outcome analysis. *BMC endocrine disorders* [Internet]. [Consultado en 12/01/2024]. Noviembre de 2017;17(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110656/>

10. Büttner S, Bachmann J, Geiger H, Obermüller N. Long-Term Vaptan Treatment of Idiopathic SIADH in an Octogenarian. *Journal of clinical medicine* [Internet]. [Consultado en 12/01/2024]. Marzo de 2017;6(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282848/>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.