

A) COMENTARIOS A ARTÍCULOS PUBLICADOS

The role of interleukin 6 in the pathogenesis of hyponatremia associated with Guillain-Barré syndrome

Nefrología 2012;32(1):114

doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.11115

Dear Editor,

We read with great interest the contribution by Monzón et al.¹ They reported a significant case of a man who had Guillain-Barré syndrome (GBS) with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) and speculated that increased sensitivity to vasopressin in the renal tubule and a long-lasting hypo-osmolarity or antidiuretic substances might cause GBS-related SIADH. However, we would like to add a possible pathomechanism in the development of hyponatremia associated with GBS.

According to a previous study by Maimone et al.,² interleukin (IL)-6, a multifunctional cytokine, might be implicated in the immunopathogenesis of GBS. In their study, serum IL-6 levels were increased in six (26%) of 23 GBS patients, and detectable levels of IL-6 were also found in the cerebrospinal fluid in 13 (57%).² Using enzyme-linked immunospot assays, Press et al.³ found elevated numbers of IL-6-secreting blood mononuclear cells during the acute phase in patients with GBS.

Quite recently and importantly, Swart et al.⁴ depicted the cascade-like fashion of events initiated by an inflammatory stimulus (lipopolysaccharides), with tumor necrosis factor- α secreted first, IL-1 β second, and IL-6 last, suggesting possible pathways connecting IL-6 to vasopressin release. These pro-inflammatory cytokines are secreted into the systemic circulation to initiate the acute phase response which is involved in the innate immune system.⁵

Furthermore, Mastorakos et al.⁶ reported that plasma antidiuretic hormone levels were elevated after IL-6 injection in cancer patients, suggesting that IL-6 activated the magnocellular ADH-secreting neurons and that it might be involved in SIADH. Activation of the subfornical organ and the organum vasculosum of the lamina terminalis by IL-6 could eventually lead to thirst and increased vasopressin secretion by neurons from the supraoptic nucleus and paraventricular nucleus.⁴ The combination of antidiuresis and increased water intake may result in hyponatremia.

Therefore, there is a possibility that IL-6 may play a central role in the pathogenesis of hyponatremia associated with GBS. However, further studies are necessary to elucidate if IL-6 crosses the blood-brain barrier (BBB), or whether lipopolysaccharides cross the BBB and then increase IL-6 locally in the brain in the future.

Conflicts of interest

The authors declare they have no potential conflicts of interest related to the contents of this article.

1. Monzón Vázquez T, Florit E, Marqués Vidas M, Rodríguez Cubillo B, Delgado Conde P, Barrientos Guzmán A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion associated with Guillain-Barré syndrome. *Nefrología* 2011;31:498-9.
2. Maimone D, Annunziata P, Simone IL, Livrea P, Guazzi GC. Interleukin-6 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1993;47:55-61.
3. Press R, Ozenci V, Kouwenhoven M, Link H. Non-T(H)1 cytokines are augmented systematically early in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2002;58:476-8.
4. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011;118:45-51.

5. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
6. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, Gunn H, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:934-9.

Se Jin Park¹, Ki Soo Pai¹, Ji Hong Kim², Jae Il Shin²

¹ Department of Pediatrics. Ajou University School of Medicine, Ajou University. Suwon (Korea).

² Department of Pediatrics. Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital. Seoul (Korea).

Correspondence: Jae Il Shin

Department of Pediatrics. Yonsei University College of Medicine. Severance Children's Hospital, 250 Seongsan-ro, Seodaemun-gu, 120-752, Seoul, Korea.

shinji@yuhs.ac

Neurotoxicidad por aciclovir-valaciclovir en enfermos con insuficiencia renal

Nefrología 2012;32(1):114-5

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11247

Sr. Director:

Hemos leído con gran interés el artículo de Quiñones et al.¹ sobre la aparición de cuadros de toxicidad secundarios a la introducción de nuevos tratamientos en pacientes con insuficiencia renal, que inicialmente pueden conducir a diagnósticos erróneos, como los autores bien mencionan.

Uno de los enfermos referidos por estos autores presentó un cuadro de neurotoxicidad por aciclovir. El aciclovir y su éster, el valaciclovir, son ampliamente utilizados en el tratamiento de la infección

por el virus varicela-zóster y en su ficha técnica se considera que la neurotoxicidad es un acontecimiento extraordinariamente raro. Sin embargo, nosotros hemos observado tres episodios similares al descrito por Quiñones et al. en enfermos tratados con hemodiálisis, que recibieron tratamiento con aciclovir-valaciclovir por herpes zóster metamérico.

Caso 1. Mujer de 61 años tratada con aciclovir oral a dosis de 800 mg/12 horas. Tras la tercera dosis presentó una reacción psicótica con alucinaciones visuales y disartria. Se suspendió el antiviral, con recuperación completa del cuadro psiquiátrico en 3 días.

Caso 2. Varón de 66 años que recibió tratamiento con valaciclovir oral (500 mg/12 h). Tras la segunda dosis presentó disartria y disminución de conciencia. Ante la posibilidad de tratarse de una encefalitis herpética, se cambió el tratamiento a aciclovir i.v. a dosis de 400 mg/día, sin respuesta evidente. El nivel de conciencia mejoraba tras cada sesión de hemodiálisis y empeoraba a continuación. Ante la sospecha de neurotoxicidad por el antiviral, se redujo la dosis de aciclovir a 200 mg/día y se realizó hemodiálisis diaria, con mejoría progresiva y recuperación total del enfermo al noveno día.

Caso 3. Mujer de 83 años tratada con valaciclovir a dosis de 1 g/12 h por indicación de su médico de Atención Primaria. Tras la tercera dosis comenzó con disartria. Se suspendió el valaciclovir y se realizó hemodiálisis diaria durante tres días, con recuperación total del trastorno del habla.

La última enferma recibió una dosis alta de valaciclovir, pero en los otros dos casos la dosificación de aciclovir y valaciclovir estuvo ajustada al grado de insuficiencia renal. Hay discordancias sobre si existe relación entre toxicidad y niveles plasmáticos del fármaco: algunos autores afirman que hay mayor riesgo de toxicidad con niveles superiores a 20 micromoles por litro², aunque otros alegan no haber encontrado sintomatología en pacientes con niveles por encima de 30, por lo que no es po-

sible establecer un rango terapéutico seguro³. Además, en nuestros tres casos fue muy llamativa la precocidad de instauración del cuadro neurológico: en todos ellos apareció al segundo día de tratamiento tras la segunda o tercera dosis oral, lo que indica más bien un fenómeno de idiosincrasia que de acumulación del fármaco.

La hemodiálisis reduce eficazmente las concentraciones de aciclovir y de sus metabolitos⁴. Es el tratamiento más eficaz para su neurotoxicidad y constituye una importante herramienta para realizar el diagnóstico diferencial entre la neurotoxicidad por aciclovir y la encefalitis vírica^{2,5}.

La aparición de alteraciones neurológicas o psiquiátricas debe tenerse en cuenta en estos enfermos para evitar confusiones diagnósticas, tal como sucedió en nuestro caso n.º 2 y en el caso descrito por Quiñones et al.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Quiñones Ortiz L, Suárez Laurés A, Pobes Martínez A, de la Torre M, Torres Lacalle A, Forascepi Roza R. Alerta ante medicación inesperada en hemodiálisis. *Nefrología* 2011;31:611-2.
2. Gómez Campderá F, Verde E, Vozmediano MC, Valderrábano F. More about acyclovir neurotoxicity in patients on haemodialysis. *Nephron* 1998;78:228-9.
3. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, Ritz RF. Acyclovir-induced neurotoxicity: Concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Am J Med* 1993;94:212-5.
4. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1135-41.
5. Peces R, de la Torre M, Alcázar R. Acyclovir-associated encephalopathy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:752.

Gloria Ruiz-Roso, Antonio Gomis, Milagros Fernández-Lucas, Martha Díaz-Domínguez, José L. Teruel-Briones, Carlos Quereda

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia: Gloria Ruiz Roso
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
glo_rl@hotmail.com

Estimación de la tasa de filtración glomerular para el ajuste posológico de los fármacos. Reina la confusión

Nefrología 2012;32(1):115-7

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11235

Sr. Director:

Dos hechos recientes nos han animado a escribir esta carta.

Primero. Hace unos 2 o 3 años que los laboratorios de bioquímica de nuestro entorno, siguiendo las recomendaciones de la National Kidney Foundation¹, informan de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) mediante la ecuación MDRD-IDMS (anteriormente MDRD), además del valor de creatinina aislado.

Todavía en octubre de 2011 observamos que:

- La constante de la fórmula MDRD-IDMS utilizada por algunos laboratorios de bioquímica es 186, cuando debería ser 175, ya que la determinación del valor de creatinina en suero está estandarizada mediante IDMS.
- Algunos laboratorios presentan los resultados de MDRD-IDMS como ml/min en vez de ml/min/1,73 m², lo que puede impulsar a asumir una medida como absoluta, siendo ésta relativa a la superficie corporal del individuo, con potenciales consecuencias en el ajuste de dosis de fármacos.

Segundo. La aparición de una nueva fórmula, CKD-EPI, para la estimación de la