

Tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante con Tolvaptán en España



DRA. JUDIT MARTINS

Servicio de Nefrología

Servicio de Nefrología Hospital universitario de Getafe

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Se trata de una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por el desarrollo y progresivo crecimiento de múltiples quistes. El crecimiento de estos quistes conlleva la destrucción progresiva del tejido renal sano y por tanto la pérdida de función renal. Esta disminución de enfermedad renal puede conllevar la necesidad de terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante renal).

Su prevalencia estimada es de 1 de cada 1.000 - 2.000 habitantes. Sin embargo hay que decir que las tasas de prevalencia de la PQRAD son muy variables debido a la ausencia de registros específicos de la enfermedad. En España su prevalencia estimada se sitúa alrededor de más de 23.000 personas.

La PQRAD se produce por mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2* (como principales mutaciones genéticas, aunque actualmente ya hay descritas otras) que provocan, entre otras alteraciones, un aumento de los niveles de AMPc intracelular que da lugar a su vez al crecimiento y proliferación de quistes y por tanto alteraciones en el tejido renal sano que finalmente provocan insuficiencia renal. Es precisamente el crecimiento de los riñones lo que determina el pronóstico de la PQRAD. De ahí la importancia en conocer el tamaño renal, en concreto el volumen renal. Aunque la principal consecuencia de la enfermedad es la pérdida de función renal, hay pacientes que pueden permanecer asintomáticos toda la vida.

Tradicionalmente el tratamiento de la enfermedad se ha basado en manejo de complicaciones asociadas a la misma

(hipertensión arterial, infecciones o sangrado quístico...), no existiendo ningún medicamento autorizado para el tratamiento específico de la enfermedad. Es en el año 2014 cuando se aprueba el primer fármaco (Tolvaptán) capaz de ralentizar la progresión de la enfermedad. Por tanto, el objetivo del tratamiento sería el enlentecimiento del deterioro de la función renal con el fin de retrasar (e incluso llegar a evitar en la medida de lo posible) la necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

El Tolvaptán supone por tanto un cambio significativo en el manejo de los pacientes con PQRAD. Se trata de un antagonista oral selectivo de una hormona llamada vasopresina. El bloqueo de la unión de la vasopresina a receptores situados en el riñón provoca a su vez una disminución en los niveles de AMPc que, como previamente comentamos, está implicado en el crecimiento de los quistes.

El nuevo tratamiento ha demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad, así como reducir el deterioro de la función renal.

El tratamiento se aprueba en Europa en 2015 pero no es hasta marzo de 2017 cuando se autoriza su uso en España por la agencia española de medicamentos. Aun así, en cada Comunidad Autónoma requirió aprobación posterior lo cual supuso una diferencia de inicio del tratamiento en distintas comunidades. No es fármaco indicado para todos los pacientes con PQRAD sino para aquellos que cumplen criterios de rápida progresión de la enfermedad. Según la ficha técnica el Tolvaptán está autorizado en pacientes mayores de 18 años con PQRAD y con enfermedad renal

crónica estadio 1-3. Tras los resultados de un estudio (REPRISE) en que se demostraba la eficacia del fármaco en estadios más avanzados de la enfermedad, en la ficha técnica también se incluyeron pacientes en estadio 4.

¿QUÉ EVIDENCIA DE EFICACIA SE TIENE DEL FÁRMACO HASTA EL MOMENTO?

La eficacia de Tolvaptán se basa fundamentalmente en un estudio (TEMPO 3:4) publicado en el año 2012 en una de las principales revistas de divulgación científica (New England Journal of Medicine). Se trata de un ensayo clínico llevado a cabo entre los años 2007 a 2009 en el que se incluyeron 1.445 pacientes con PQRAD. Los principales resultados del mismo es que el Tolvaptán redujo el aumento del volumen renal (principal determinante de la pérdida de función renal) en un 42,9% respecto a los pacientes que no recibieron tratamiento.

Posteriormente se publicó otro estudio (TEMPO 4:4), en él se demostró un efecto beneficioso sostenido sobre la función renal, lo que apoya un efecto modificador de la enfermedad. Finalmente en el estudio REPRISE, se demostraba la eficacia del fármaco en estadios más avanzados de enfermedad renal crónica.

¿QUÉ DATOS DE EXPERIENCIA REAL SE TIENEN TRAS LA APROBACIÓN DEL USO DE FÁRMACO?

Actualmente a nivel mundial son más de 10.000 pacientes con PQRAD los que se encuentran

El Tolvaptán supone un cambio significativo en el manejo de los pacientes con PQRAD

recibiendo Tolvaptán. En España la cifra se sitúa en torno a 900 pacientes tratados. Pese a esa experiencia clínica son muy pocos los datos publicados.

La mayoría de los datos son de estudios pequeños que no superan los 100 pacientes, la mayoría estudios japoneses que avalan la eficacia del fármaco a largo plazo. En Europa se han comenzado a realizar algunos registros específicos de pacientes tratados como es el caso de Alemania con un estudio en el que incluyen más de 450 pacientes. De momento los pocos datos que se han reportado, son de muy buena adherencia al tratamiento y su seguridad a largo plazo.

En el reciente Congreso europeo de Nefrología celebrado en Budapest (junio 2019) se presentó la experiencia de un grupo de 15 hospitales de la Comunidad de Madrid con pacientes PQRAD en tratamiento con Tolvaptán desde su aprobación en marzo 2017 hasta la actualidad. En el estudio se incluyeron un total de 124 pacientes seguidos durante un periodo de $8,7 \pm 5,1$ meses. En su mayoría eran mujeres (50,4%) con una edad media de $42,5 \pm 8,8$. Los pacientes estudiados tenían enfermedad renal crónica estadio 1-3: 1 (19,5%), 2 (36,5%), 3a (40%) y 3b (4%). Como previamente se mencionó el Tolvaptán es un fármaco de administración oral cuya dosis de administración puede variar desde 60 a 120 mg. Según recomendación de administración el escalado de dosis debe realizarse entre 1 a 4 semanas. El objetivo siempre es que los pacientes alcancen la máxima dosis que toleren para lograr mayor efecto. La dosis media máxima alcanzada en el estudio fue de $100,83 \pm 24,44$ mg y el tiempo medio en alcanzarla $4,9 \pm 3,8$ semanas.

Tolvaptán no es un fármaco exento de efectos secundarios

Tolvaptán no es un fármaco exento de efectos secundarios. Sus principales efectos secundarios son los relacionados con el aumento de la cantidad de orina (efectos acuaréticos). No son efectos graves pero sí alteran en cierta medida la calidad de vida del paciente. Por otra parte, en un pequeño porcentaje de pacientes se puede producir daño hepático (hepatotoxicidad). Es un efecto grave pero potencialmente reversible (vuelta a la normalidad de la función hepática) tras suspender el fármaco. El daño hepático es una reacción idiosincrásica (no se desconocen los motivos por el que ocurre). Sí se conoce que la probabilidad que ocurra es mayor a partir de los 3 meses y disminuye a partir de los 18 meses de tratamiento.

En el estudio mencionado un 72,3% presentó efectos secundarios: 64,31% acuaréticos. Un total de 9 pacientes (7,2%) y hepatotoxicidad. Los casos de afectación hepática ocurrieron entre los 3 y 6 meses de inicio y en un 100% de los casos los valores de las transaminasas volvieron a la normalidad a las $4 \pm 1,7$ semanas tras suspender el fármaco. Otros efectos analíticos observados pero en un porcentaje muy pequeño fueron: elevación de los niveles sanguíneos de sodio y de ácido úrico. Todos ellos relacionados con la propia acción del fármaco y reversibles tras ajuste de dosis.

Respecto a la función renal, hay que mencionar que por el propio mecanismo de acción del fármaco es normal que disminuya mínimamente al inicio del tratamiento, pero después se establece. En los pacientes estudiados se observó una estabilidad de la función renal en el periodo estudiado.

Debido a los efectos secundarios que presentaron, un total de 21 pacientes (16,9%) abandonó inicialmente el tratamiento. Los principales motivos para discontinuar el tratamiento fueron: efectos acuaréticos (42,9%), hepatotoxicidad (42,9%) y otros efectos en un 16,9% (deterioro función renal, insomnio, mareo, reacción cutánea). De los 21 pacientes que inicialmente abandonaron, 12 (42,8%) de ellos reiniciaron nuevamente el tratamiento en un periodo medio de tiempo de $3,66 \pm 2,26$ meses. Por tanto un 90,4% actualmente continúan tratamiento desde su inicio hace 2 años.

Con los resultados disponibles se podría concluir que la administración de Tolvaptán en pacientes con PQRAD puede considerarse segura. No está exenta de efectos secundarios, principalmente acuaréticos que son los que condicionan no poder alcanzar la dosis máxima recomendada y en algún caso el abandono del tratamiento. La hepatotoxicidad es un efecto potencialmente grave que requiere control, pero en nuestra experiencia todos los casos revirtieron a la normalidad. La función renal permanece estable tras el inicio del fármaco. Aun así, son necesarios más datos que confirmen la eficacia y seguridad del fármaco. Con este fin actualmente se está llevando a cabo un estudio, promovido por el grupo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología, en el que se pretende recoger la experiencia española de pacientes PQRAD en tratamiento. Actualmente participan en el estudio más de 50 hospitales y sus resultados arrojarán datos interesantes sobre la experiencia real del tratamiento en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

Elisabet Ars, Carmen Bernis, Gloria Fraga, Víctor Martínez, Judith Martins, Alberto Ortiz, et al. *Poliquistosis renal autosómica dominante. Guías Clínicas Españolas*. Revista Nefrol. 2015.

Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O., Gansevoort R.T., Grantham J.J., Higashihara E., et al. *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med. 20 de diciembre de 2012;367(25):2407-18.

Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O., Gansevoort R.T., Perrone R.D., Dandurand A., Ouyang J., Czerwiec F.S., Blais J.D.; TEMPO 4:4 Trial Investigators. *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*. NDTV2017 Jul 1;32(7):1262.

Edwards M.E.1, Chebib F.T.1, Irazabal M.V.1, Ofstie T.G.1, Bungum L.A.1, Metzger A.J.1, Senum S.R.1, Hogan M.C.1, El-Zoghby Z.M.1, Kline T.L.1, Harris P.C.1, Czerwiec F.S.2, Torres V.E.3. *Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Aug 7;13(8):1153-1161.

Libro Blanco de la poliquistosis renal autosómica dominante en España. Alianza frente a la PQRAD.

Preguntas sobre el tratamiento renal de la poliquistosis renal autosómica dominante. Publicaciones Permanyer. 2018.ISBN:978-84-9926-832-3.

J. Martins, E. Rubio, V. Pérez, H. Bouarich, B. Quiroga, E. Gutiérrez, D. Arroyo, E. Corchete, A. Tato, R. Echarri, U. Verdalles, B. Espejo, R. Amman, J.M. Bautista, A. Ortiz. *Clinical Real experience of patients with autosomal dominant polycystic Kidney disease treated with Tolvaptan*. Budapest. EDTA 2019.