



ENSAYOS Y AVANCES

Ensayos y avances en las enfermedades de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante y síndrome de Alport



Laia Sans

Nefróloga
Hospital del Mar. Barcelona

Poliquistosis Renal

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad genética con afectación renal más común y afecta a 1 de cada aproximadamente 800 recién nacidos vivos, representando en nuestro medio el aproximadamente 10% de los pacientes que requieren inicio de terapia renal sustitutiva.

La enfermedad se caracteriza por la aparición y crecimiento de quistes renales y es debida a mutaciones en los genes PKD1 y PKD2, habiéndose también identificado más recientemente mutaciones en los genes GANAB y DNAJB 11 como causantes de la enfermedad. Existen también manifestaciones extrarenales de la enfermedad como pueden ser la hipertensión arterial, los quistes en el hígado y en el páncreas y los aneurismas intracraneales entre otras. A nivel renal, se objetiva una progresiva aparición y crecimiento de quistes renales que condicionan una destrucción del tejido renal sano y un incremento en el volumen renal, a pesar de lo cual la función renal se mantiene estable en las primeras décadas de la vida para posteriormente objetivarse una pérdida progresiva de la función renal.

Se han implicado muchos mecanismos moleculares con la quistogénesis, los cuales terminan provocando una proliferación patológica de las células epiteliales renales que terminan formando quistes, inflamación y fibrosis.

Ensayos publicados en PQRAD

Son bien conocidos los efectos beneficiosos del bloque del sistema renina angiotensina en fases precoces de la PQRAD tanto en relación a marcadores cardiovasculares como en relación a un enlentecimiento en la velocidad de crecimiento de los riñones. Los análogos de la somatostatina (octreotide y lantreotide) no mostraron efectos beneficiosos en relación a la velocidad de incremento del volumen renal ni en la pérdida de función renal, así como tampoco los inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus). Por otro lado, un pequeño ensayo con estatinas mostró beneficio en relación al enlentecimiento del incremento del volumen renal. De los fármacos testados en el momento, el único disponible en el mercado y que demostró beneficios en relación a la progresión de la enfermedad ha sido tolvaptan, un inhibidor selectivo del receptor V2 de la vasopresina. Tolvaptan está aprobado para pacientes con PQRAD y estadios 1-4 de enfermedad renal crónica en quienes se pueda demostrar o predecir mediante modelos predictivos, una rápida evolución de la enfermedad. Una de las novedades relevantes en este último año ha sido la modificación del algoritmo de selección de pacientes candidatos a recibir el fármaco, considerándose también como potenciales candidatos pacientes de hasta 60 años (previamente solamente se consideraban pacientes de hasta 50 años de edad al inicio del tratamiento) así como pacientes clasificados como categoría 1C en el modelo predictivo de la Clínica Mayo siempre y cuando tengan también una pérdida relevante de función renal en el tiempo o tengan antecedentes familiares con requerimientos de terapia renal sustitutiva en edades precoces (< 58 años).

Nuevas moléculas y estrategias en estudio para PQRAD

Son varias las nuevas moléculas y estrategias que se están testando para el tratamiento la PQRAD, que son consultables en la página web de clinicaltrials.gov. Mencionamos aquí las principales:

- Existe un estudio en marcha para testar la eficacia de tolvaptan en niños y adolescentes, y no llegó a iniciar la inclusión de pacientes de un ensayo con lixivaptan, otro antagonista del receptor V2 de la vasopresina con teóricamente menor toxicidad

hepática por no confirmación de este teórico efecto beneficioso respecto tolvaptan.

- La demostración que en PQRAD existen alteraciones en el metabolismo de los lípidos y que el acúmulo de glicoesfingolípidos puede condicionar la formación y función de los cilios y la progresión de la PQRAD, llevó a ensayar venglustat (ensayo STAGE PKD, un inhibidor de la glicosceramida sintasa, para evaluar la tolerabilidad y eficacia del fármaco en poliquistosis). El ensayo se terminó precozmente en 2021 por futilidad.
- Similar a lo anterior ocurrió con bardoxolona, una molécula que interfiere con mecanismos de inflamación, y que se testó en el ensayo FALCON recientemente parado también por futilidad.
- A pesar de que desconocemos el estado de inclusión, existe un ensayo con un fármaco inhibidor de los canales de cloro CFTR en pacientes con PQRAD.

Una de las novedades relevantes en este último año ha sido la modificación del algoritmo de selección de pacientes candidatos a recibir el Tolvaptan

- Bosutinib y tesevatinib, inhibidores de la tirosin kinasa y fármacos utilizados como quimioterápicos, han sido testados para PQRAD ofreciendo beneficios en cuanto a menor incremento de volumen renal (pero no menor pérdida de función renal), presentando sin embargo, un perfil de efectos adversos probablemente no tolerables en el contexto de tratamiento de una PQRAD.
- Existe mucho interés en la vía AMPK como diana terapéutica en PQRAD. Fármacos hipoglicemiantes orales como la metformina o las glitazonas interfieren en esta vía y existen en-

sayos clínicos en marcha para testar su eficacia en PQRAD. En esta misma línea actuarían estrategias como la restricción calórica o el ayuno intermitente, que tras demostrar eficacia en ensayos animales, se proponen para ensayos en humanos.

Finalmente y en relación a la PQRAD, es importante llamar la atención sobre las manifestaciones extrarenales (entre ellas la poliquistosis hepática), a las que los nefrólogos, teniendo en cuenta que somos los especialistas más implicados en la atención de estos pacientes, debemos prestar atención.

Síndrome de Alport

En la enfermedad de Alport, mutaciones en los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 conducen a alteraciones en las cadenas del colágeno, componente fundamental de las membranas basales. La enfermedad se caracteriza por progresión a la enfermedad renal tras aparición de microhematuria y proteinuria y por alteraciones auditivas y oftalmológicas asociadas.

En los últimos años se ha prestado especial atención en adecuar la antigua nomenclatura de las patologías relacionadas con alteraciones en la membrana basal, abandonando los términos de membrana basal fina o hematuria familiar benigna para incluir

estas patologías y el síndrome de Alport bajo el paraguas de enfermedades renales relacionadas con el colágeno tipo IV. Esto abre el espectro de manifestaciones clínicas asociadas, que pueden ir desde la hematuria aislada hasta la enfermedad renal crónica avanzada con manifestaciones extrarenales. El estudio genético en pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de una enfermedad del colágeno nos permitirá diagnosticar adecuadamente a los pacientes en alguna de las formas de Alport (autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al X) y esto permite adecuar también el pronóstico sobre el riesgo de progresión.

La inhibición precoz del sistema renina angiotensina en el contexto de un síndrome de Alport ha demostrado eficacia. Bardoxolona, una molécula que interfiere con mecanismos de inflamación (y testada también para PQRAD), está siendo testada también para síndrome de Alport, así como anti microRNA21 (lademirsén). Finalmente, y aunque no existe un ensayo clínico específico para demostrar su eficacia en esta patología, dado que se trata de una enfermedad proteinúrica, la utilización de inhibidores de SGLT2 (fármacos inicialmente testados para diabetes tipo 2 y que han demostrado efectos beneficiosos renales y cardiovasculares en pacientes no diabéticos también) parece razonable en la enfermedad de Alport.

La inhibición precoz del sistema renina angiotensina en el contexto de un síndrome de Alport ha demostrado eficacia
