



Recomendaciones de la Sociedad Canaria de Nefrología

para el tratamiento de la
Poliquistosis Renal Autosómica
Dominante (PQRAD) en Canarias



Documento elaborado a propuesta de la Sociedad Canaria de Nefrología por:

Dr. José Carlos Rodríguez Pérez.
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Revisado por:

Dra. Mariana Arranz Pérez. Hospital General de La Palma.

Dra. Amalia Gallego Rey. Hospital Nuestra Señora de Guadalupe.

Dr. César García Cantón. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Dr. Manuel Macía Heras. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Dra. Adelaida Morales Umpiérrez. Hospital Doctor José Molina Oroza.

Dra. Lara Perea Ortega. Hospital General de Fuerteventura.

Dr. Armando Torres Ramírez. Hospital Universitario de Canarias.

Índice

Objeto	4
Alcance	4
Introducción	5
Diagnóstico	5
Identificación de pacientes rápidos progresadores	6
Indicación de tratamiento	10
Explicación del tratamiento con tolvaptán al paciente con PQRAD	10
Tratamiento con tolvaptán	11
Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)	13
Referencias Bibliográficas	14

Objeto

Proporcionar una guía de recomendaciones para el tratamiento de la PQRAD en Canarias.

Alcance

Este protocolo afecta a todos los nefrólogos y personal sanitario que preste atención sanitaria o tengan relación con aquellos pacientes con PQRAD o sus familias en Canarias.

Introducción

La PQRAD es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia entre la población general es muy variable pero se podría estimar entre 0,5 y 1 persona cada mil habitantes. Aproximadamente el 10% de la población en diálisis o trasplantada renal tiene como causa la PQRAD. En torno al 70% de los pacientes con PQRAD progresan a insuficiencia renal avanzada (necesidad de diálisis o trasplante), a la edad de 65 años (1). La tasa de mortalidad de estos pacientes es casi tres veces superior a la de la población general.

Entre el 80-85% de los pacientes tienen una mutación del gen que codifica para la Poliquistina 1 (PKD1), lo que provoca un curso de la enfermedad más severo, de estos, 2/3 partes presentan una mutación truncada, lo que provoca una evolución más rápida a la enfermedad renal crónica. La insuficiencia renal avanzada en PKD1 ocurre 20 años antes que en el 15-20% restante de pacientes que tienen la mutación en el gen que codifica para la Poliquistina 2 (PKD2).

La PQRAD se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que, a veces se complican con dolor, infección o hemorragia y otras veces permanecen asintomáticos largos periodos de tiempo, y que suelen conducir a insuficiencia renal.

La PQRAD se asocia a otras manifestaciones sistémicas como HTA, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos. Es una patología heterogénea, asociada a un alto grado de variabilidad intra e interfamiliar del curso clínico/evolución de la enfermedad, afecta a hombres y mujeres de todos los grupos étnicos y puede causar síntomas tanto en la infancia como en la edad adulta. Supone un gran impacto a varios niveles: físico evidente, psicológico por ser una patología progresiva sin cura y hereditaria, y del sistema sanitario por los elevados costes generados en su asistencia (2-5).

Diagnóstico

Dado que la PQRAD es una enfermedad autosómica dominante, los hijos de al menos un padre afectado tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. Debido a su alta penetrancia, el salto de una generación es poco probable.

El diagnóstico de casos esporádicos debido a mutación espontánea representa el 10-15% de los pacientes.

Imagen

Actualmente la ecografía es la técnica de imagen más utilizada para detectar y diagnosticar la enfermedad en las personas con un familiar afectado.

Existen unos criterios diagnósticos ecográficos específicos para diagnosticar la PQRAD y diferenciarla de otras patologías renales quísticas (Criterios de Ravine (1994)) y de Pei (2009).

La Tomografía Axial Computerizada (TAC) es más sensible que la ecografía clásica, sin embargo aporta radiación y es más cara, por lo que no se usa rutinariamente.

La Resonancia Magnética Nuclear (RM) es más sensible que la ecografía aunque es más cara y debido a la sobrecarga existente en los servicios de radiología puede no estar disponible en todos los hospitales.

Estudio Genético

El diagnóstico genético para determinar si el gen causante de la enfermedad es el PKD1 o el PKD2, o determinar el tipo de mutación, está actualmente cuestionado, dado que existe una considerable variabilidad clínica asociada a cada gen y al tipo de mutación, y el resultado no modificará la aproximación terapéutica de forma significativa, además de ser costoso y laborioso. Si se pretende su realización, este debe ser practicado e interpretado por un centro especializado y familiarizado con los estudios genéticos de PQRAD.

Las indicaciones para el estudio genético de PQRAD son:

- 1) Sujetos jóvenes que requieren confirmar/descartar el diagnóstico de PQRAD, tales como familiares de pacientes con PQRAD candidatos a donante vivo con una ecografía no concluyente.
- 2) Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD, debido al solapamiento fenotípico con otras enfermedades renales quísticas.
- 3) Pacientes con diagnóstico por la imagen equívoco o atípico (por ejemplo, poliquistosis renal (PQR) marcadamente asimétrica, insuficiencia renal sin significativa nefromegalia); severidad de la enfermedad muy discordante entre miembros de una misma familia; PQRAD muy leve; PQRAD de debut muy temprano y grave o PQRAD con características sindrómicas.
- 4) Pacientes que desean consejo genético, especialmente las parejas que solicitan un diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Las mutaciones *PKD1* truncantes (aquellas que generan una proteína con un tamaño inferior al de la proteína normal) tienen peor pronóstico que las mutaciones *PKD1* no-truncantes (aquellas que generan una proteína con un cambio de aminoácido o una inserción/deleción de un número de aminoácidos inferior a 5).

Identificación de pacientes rápidos progresadores

Basados en los resultados del estudio TEMPO 3.4 (6), la European Medicines Agency (EMA) aprobó en mayo de 2015 el uso de tolvaptán en pacientes con PQRAD y estadios de Enfermedad Renal Crónica (ERC) de 1 a 3 al inicio del tratamiento y con signos de rápida progresión.

Existen una serie de factores de progresión que determinan la evolución a ERC grado V. Estos factores son:

- Genéticos: la mutación PKD1 tiene peor pronóstico y si el tipo de mutación, es truncante, su severidad y progresión será mayor (ver score PROPKD) (7).
- La medida del cambio en el Filtrado Glomerular: durante las fases tempranas de la PQRAD tiene un valor limitado como predictor de la progresión de la enfermedad porque la función renal se mantiene relativamente estable durante las primeras décadas de la vida (probablemente debido a las inexactitudes de las fórmulas de estimación). En caso de duda se puede considerar la realización del Ccr en varias ocasiones (asegurar adecuada recogida de orina en 24 h) o medir directamente el filtrado glomerular con iohexol (8).
- El Volumen Renal Total (VRT) ajustado a la altura y edad del paciente aumenta típicamente desde estadios muy tempranos de la enfermedad, antes incluso de que empiece a deteriorarse la función renal, por lo que en esta etapa inicial es especialmente útil medir y valorar el aumento anual del VRT para identificar aquellos pacientes que progresan más rápido (modelo Clínica Mayo) (9). Se ha considerado al VRT como el mejor predictor de la progresión de la ERC, siendo el deterioro de la función renal más rápido cuando el aumento del VRT es mayor de 1500 ml. Para la estimación del riesgo de progresión mediante la medida del VRT ajustado a la edad y altura del paciente sólo hará falta una medida. Una longitud renal > 16,5 cm por RMN o ECO puede indicar en pacientes menores de 45 años una alta probabilidad de rápida progresión. La Hipertensión Arterial (HTA) se asocia con un mayor VRT.

Por lo tanto, se define como progresador rápido, aquél paciente con PQRAD y evidencia de deterioro de la función renal \geq de 2,5 ml al año, durante 5 años o más, o aumento del volumen renal total superior al 5% anual, como se expresa en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de rápida progresión para iniciar tratamiento.

Analítica

- Disminución GFR_e \geq 5 ml/min/1,73 m² en un año.
- Disminución GFR_e \geq 2,5 ml/min/1,73 m² al año durante 5 años o más.

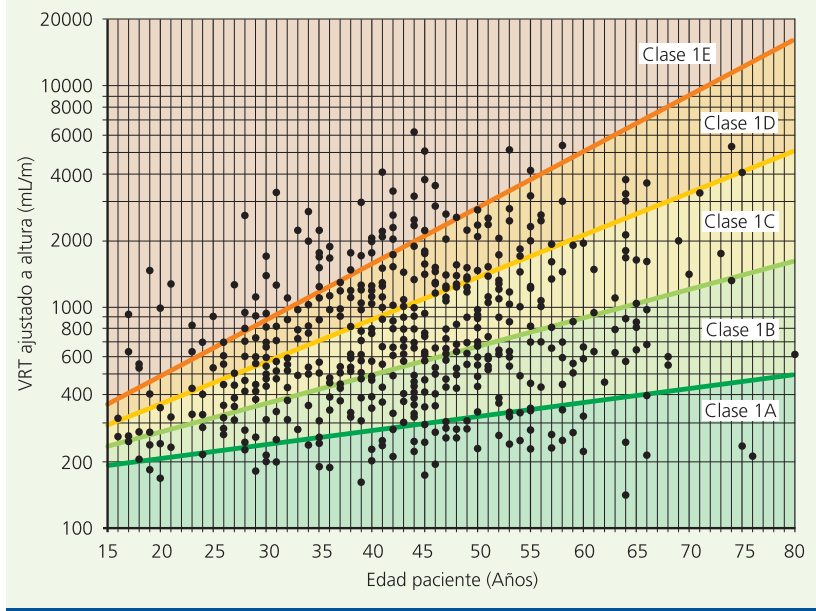
Imagen

- Aumento del volumen renal total más del 5% anual en \geq 3 medidas separadas al mínimo 6 meses. La medición se realizará preferiblemente con RMN (ecuación elipsoide).
- Medida única del volumen renal total ajustado a la altura con RMN (volumen total / altura del paciente en metros) y que corresponda con las clases 1C, 1D, 1E del modelo de clasificación de la Clínica Mayo (Figura 1).
- Longitud renal > 16,5 cm en pacientes menores de 45 años medido por ECO. Si el radiólogo no informa de la medida exacta, se considera > 16,5 cm si la imagen renal no cabe en la pantalla del ecógrafo.

Genética + Clínica

- Mutación truncante en PKD1+ síntomas precoces enfermedad

Figura 1. Clasificación de la Clínica Mayo de pacientes con PQRAD para predicción de progresión basada en el VRT ajustado por edad y altura (9).



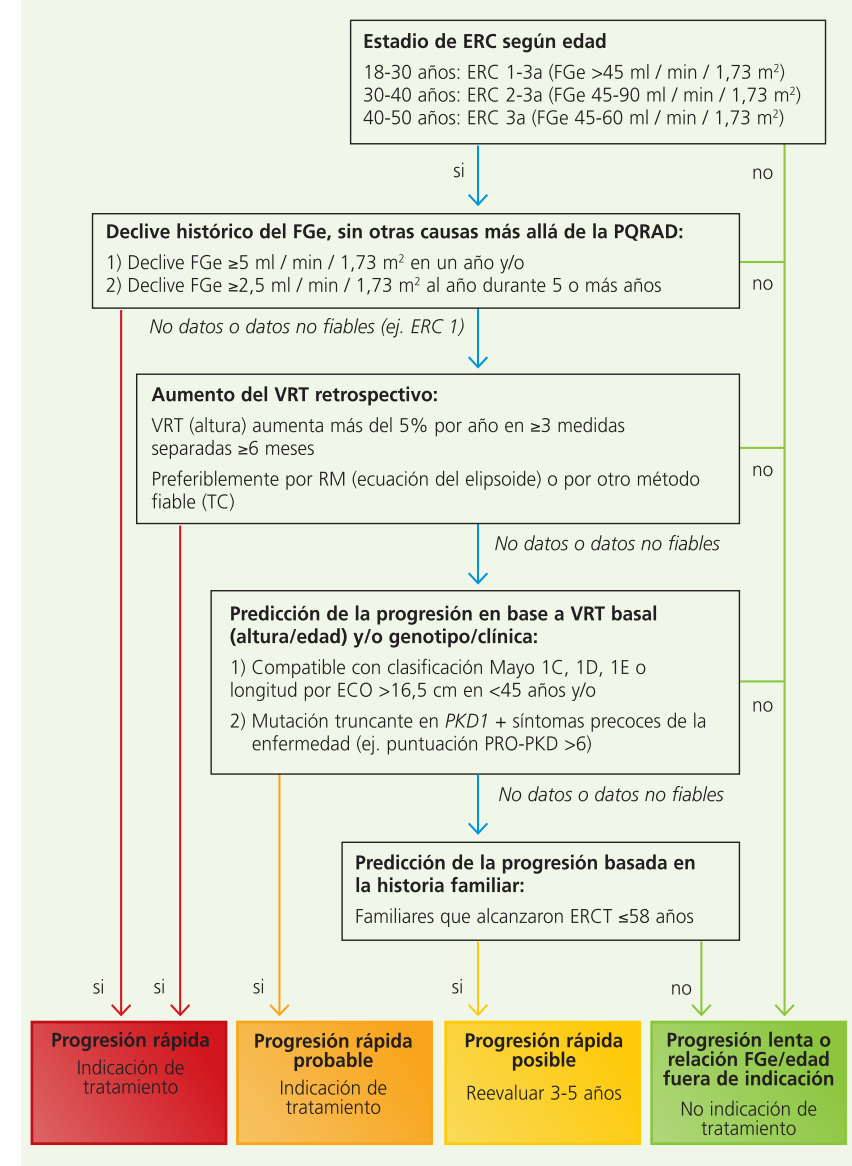
Otros factores de progresión son: proteinuria que suele ser menor de 1 g/día (incluye microalbuminuria, no es un marcador habitual de la enfermedad; si es de rango nefrótico habría que descartar una glomerulonefritis añadida), edad de inicio de los síntomas (primer episodio de hematuria antes de los 30 años), hipertrofia del ventrículo izquierdo, hiperuricemia, incapacidad de concentración urinaria o niveles bajos de HDL-colesterol y aumento de niveles plasmático de coceptina.

Estas recomendaciones para considerar al rápido progresador y beneficiarse del tratamiento con tolvaptán se recogen en la Figura 2.

Podemos considerar **No PROGRESADORES** a:

- Pacientes mayores de 40 años con GFR_e mayor de 90ml/min: NO TRATAR.
- Pacientes mayores de 50 años con GFR_e mayor de 60ml/min: NO TRATAR.
- Pacientes con GFR_e menor de 30ml/min ó mayores de 60 años con cualquier filtrado: NO TRATAR.

Figura 2. Algoritmo para la identificación de pacientes con PQRAD candidatos a recibir tratamiento con tolvaptán (10).



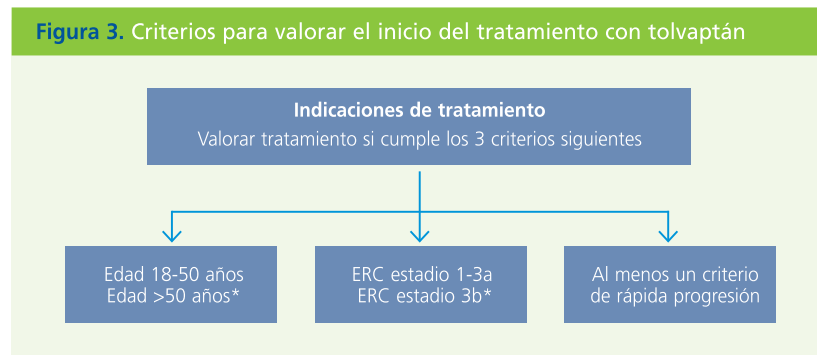
Indicación de tratamiento

Aprobado el uso de tolvaptán por la European Medicines Agency (EMA) en Mayo 2015, el grupo de trabajo ERA-EDTA Working Group on Inherited Kidney Disorders (WGIKD) y la European Renal Best Practice (ERBP) publicaron sus recomendaciones sobre el uso de tolvaptán en pacientes con PQRAD (10). Los expertos de la EMA aprobaron en ficha técnica su uso en mayores de 18 años, sin especificar un límite de edad superior, con ERC estadio 3. El grupo de expertos de la ERBP priorizó los pacientes entre 18-50 años, basado en el rango de edad de los criterios de inclusión del ensayo clínico TEMPO 3:4. Tras la publicación del ensayo clínico TEMPO 4:4, publicado en 2017 sin límite alto de edad para la inclusión (11), en la actualidad existe ya experiencia publicada al respecto, por lo que en nuestra opinión el criterio de edad debe individualizarse según criterio médico (Figura 3).

El estudio REPRISÉ recién publicado (12) muestra como también en aquellos pacientes con filtrados glomerulares de hasta 25 ml/min/1,73 m² (ERC 3b y 4) el tolvaptán es capaz de reducir la caída del filtrado glomerular en 0,78 ml/min y 0,81 ml/min respectivamente respecto al grupo placebo, sin aparición de hepatotoxicidad significativa (las alteraciones en las enzimas hepáticas fueron reversibles tras el ajuste de la dosis de tolvaptán y ningún paciente mostró elevación de sus cifras de bilirrubina más de dos veces su valor normal).

Explicación del tratamiento con tolvaptán al paciente con PQRAD

Es importante enfatizar que el inicio del tratamiento requiere la consideración de varios factores; junto a la selección del paciente deben valorarse contraindicaciones, potenciales efectos adversos así como la motivación y el estilo de vida de cada paciente y por tanto requiere una decisión plenamente compartida entre médico



* Individualizar tratamiento según criterio médico.

y paciente. Aquellos aspectos a comentar con el paciente que va a iniciar el tratamiento con tolvaptán incluye, su mecanismo de acción, aquellos efectos adversos que pudieran presentarse y los cambios en el estilo de vida a realizar valorando más concretamente los efectos acuáréticos del fármaco. Por lo tanto, la aparición de sed, boca seca, poliuria y nicturia con posibilidad de alterarse el sueño durante la noche, deben ser comentados. Los pacientes deben estar motivados y conocedores de estas situaciones.

Todas estas explicaciones pueden llevarse a cabo en la consulta y aconsejamos la asistencia de otro miembro de la familia que conviva con el paciente y que este autorice a estar presente. Estas explicaciones deben ser impartidas por un Nefrólogo conocedor de la enfermedad y de todo lo referente a los mecanismos de acción y efectos adversos del tratamiento con tolvaptán. Todo nefrólogo que desee prescribir tolvaptán, recibirá formación específica del fármaco por parte del laboratorio comercializador con material referente sobre todo a la seguridad del mismo. También existe material informativo para los pacientes, debiendo asegurarnos que lo leen, entienden y acepten los riesgos y controles que conlleva el tratamiento.

Tratamiento con tolvaptán

Se debe iniciar el tratamiento con tolvaptán con 45 mg al levantarse al menos 30 minutos antes del desayuno y 15 mg, 8 horas después, mejor, antes de la cena. El objetivo es alcanzar la máxima dosis recomendada de 120 mg. El escalado de dosis dependerá de la tolerancia del paciente y de la aparición de los efectos adversos del fármaco. La dosis se debe ajustar con cuidado y al menos con un intervalo de tiempo entre 1 y 3 semanas, evitando así la mala tolerancia por un ajuste de dosis demasiado rápido. Tras la dosis de 45 mg-0-15 mg (De-Alm-Ce) debemos pasar a 60 mg-0-30 mg para posteriormente a 90 mg-0-30 mg (11,13,14). Es necesario tener precaución y reducir la dosis de tolvaptán en aquellos pacientes que tomen inhibidores del CYP3A.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Elevación de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento y cumplimiento de los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán (ver precauciones a continuación).
- Hipovolemia.
- Hipernatremia.
- Pacientes incapaces de percibir o responder a la sensación de sed.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Anuria.

Interacciones

- Inhibidores potentes de CYP3A: itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina y otros.
- Inhibidores moderados de CYP3A: en el contexto nefrológico destacan ciprofloxacino, diltiazem y verapamil. Otros: amprenavir, aprepitant, atazanavir, crizotinib, darunavir/ritonavir, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib y otros.
- Inductores del CYP3A (Ej. rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamacepina,...)
- Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio (solución salina hipertónica, formulaciones orales de sodio, analgésicos efervescentes, determinados tratamientos para la dispepsia.
- Diuréticos: Por el riesgo de deshidratación grave.
- Administración concomitante con análogos de vasopresina (desmopresina).

Precauciones

De las más destacadas:

- Hepatotoxicidad idiosincrásica:

Tolvaptán se ha asociado a elevaciones idiosincrásicas de las transaminasas (ALT y AST) con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total. Pese a que en todos los casos las alteraciones fueron reversibles al suspender el tratamiento, existe la posibilidad de daño hepático. Con el fin de minimizar el riesgo de daño deben realizarse controles analíticos de la función hepática, que están incluidos en un plan de gestión de riesgos, que también requiere una formación específica de los médicos que prescriben JINARC®:

- Antes del inicio del tratamiento.
- Mensualmente durante los primeros 18 meses, desde inicio del tratamiento.
- Cada 3 meses, a partir de los 18 meses.

Las recomendaciones para suspender el tratamiento son las siguientes:

- ALT o AST > 8 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- ALT o AST > 5 veces el LSN durante más de 2 semanas.
- ALT o AST > 3 veces el LSN y bilirrubina total > 2 veces el LSN.
- ALT o AST > 3 veces el LSN con síntomas persistentes de daño hepático persistente.

- Acceso al agua

Tolvaptán produce acuaresis y, por tanto, puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua. Los pacientes deben tener acceso a agua y se les debe recordar que beban agua u otros líquidos en abundancia para evitar

deshidratación. Además, se recomienda beber de 1 a 2 vasos de líquido, preferentemente agua, antes de acostarse, con independencia de la sensación de sed que experimenten, y deben volver a beber tras cada micción nocturna.

- Obstrucción del flujo urinario

Los pacientes con hipertrofia de próstata u otra causa que provoque obstrucción del flujo urinario, no deberían tomar tolvaptán.

Existen otras precauciones a considerar (hiperglucemia, hiperuricemia, etc) que se pueden consultar en ficha técnica de JINARC®.

Información al paciente

Dados los posibles efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones farmacológicas es necesario informar detenidamente al paciente sobre la eficacia y seguridad del fármaco antes de iniciar tratamiento. Se le debe entregar folletos informativos, elaborados a tal efecto, con toda la información del fármaco cuyo tratamiento va a iniciar.

Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

El DGP es una de las opciones reproductivas actualmente disponibles que debe explicarse en el consejo genético reproductivo de los pacientes con PQRAD. Es una técnica de reproducción asistida que incluye un diagnóstico genético de los embriones cultivados *in vitro* y permite la selección de los embriones libres de mutación para su transferencia en el útero materno. Una de las ventajas del DGP con respecto al diagnóstico prenatal es que evita tener que recurrir al aborto, lo que resulta éticamente menos complejo. No obstante, presenta inconvenientes como que requiere una fecundación *in vitro* (15). Es preciso tener realizado el estudio genético completo, para poder solicitar el estudio genético preimplantacional (16).

Estas recomendaciones pretenden sólo facilitar el manejo diagnóstico y terapéutico de aquellos pacientes que pudieran tener indicación de tratamiento con tolvaptán. En ningún momento pretenden ser otro tipo de documento. Para una información más completa sobre esta enfermedad puede consultar las Guías Clínicas Españolas sobre PQRAD (17).

Referencias Bibliográficas

1. Soroka S, Alam A, Bevilacqua, Girard LPh, Komenda P, Loertscher R et al. Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of ADPKD: A Canadian Expert Consensus. *Can J of Kidney Health and Disease* 2017; 4:1-12.
2. Libro Blanco de la poliquistosis renal autosómica dominante. 2016.
3. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc.* septiembre de 2014; 29 (Suppl 4):95105.
4. Recomendaciones de la Sociedad Madrileña de Nefrología. 2017.
5. Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología. 2016.
6. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(25):240718.
7. Cornele Gall E, Audrézet MP, 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 JASN.* 2016; 27(3):94251.
8. Delanaye P, Melson T, Ebert N et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1 and Part 2. *Clin Kidney J* 2016; 9:682-700.
9. 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 JASN.* 2015; 26(1):16072.
10. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERAEDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc.* 2016; 31(3):33748.
11. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al. Multicenter, openlabel, extension trial to evaluate the longterm 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; doi: 10.1093/ndt/gfx043.
12. Torres VE, Chapman A, Devuyst O, Gansevoort R, Perrone R, Koch G et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017; 377:1930-1942.
13. Informe de evaluación de Jinarc®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf.
14. Informe Génesis-SEFH. Tolvaptán en Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Versión 4.0, abril 2016, actualizada julio 2016.
15. Guía de reproducción humana asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Diciembre 2015. <http://www.redsaludandalucia.es/>.
16. BOE. nº 269. 6 Noviembre 2014.
17. Guías Españolas de Poliquistosis Renal. 2017

Primera edición: Enero 2019

Maquetación e impresión patrocinada por Otsuka

OPSA0119/JIN/1055

Sociedad Canaria de Nefrología

