

Guía para el uso de TOLVAPTÁN en pacientes con POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)



Recomendaciones de la Sociedad
Gallega de Nefrología (SGAN)



Guía para el uso de TOLVAPTÁN
en pacientes con POLIQUISTOSIS RENAL
AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia oscila entre 5 y 10 personas por cada 10.000, por lo que se estima que en España afecta a más de 23.000 personas y representa en torno al 10% de los pacientes europeos en diálisis o trasplantados.

Es una enfermedad sistémica caracterizada por manifestaciones renales (hipertensión arterial, nefrolitiasis, dolor renal, hematuria, infección quística...) y extrarrenales (quistes hepáticos y en otros órganos, aneurismas intracraneales, anomalías valvulares, hernias, divertículos colónicos...).

La progresión de la enfermedad se debe a la sustitución del parénquima renal por quistes, con aumento del volumen renal y disminución del filtrado glomerular. Aproximadamente un 70% de los afectados desarrollará enfermedad renal crónica terminal y lo hará con una media de edad de 58 años. Existe una gran variabilidad inter e intra familiar debido a que es un proceso genéticamente heterogéneo. La mayoría de los pacientes (85%) tienen una mutación del gen que codifica para la poliquistina 1 (PKD1), lo que provoca un curso más grave de la enfermedad, especialmente si se trata de mutaciones truncantes, en cuyo caso la necesidad de tratamiento renal sustitutivo acontece 15-20 años antes que en el 15% restante que tienen la mutación en el gen que codifica para la poliquistina 2 (PKD2).

El tratamiento tradicional consiste en tratar las complicaciones propias de la enfermedad para reducir su morbi-mortalidad. Tras la publicación de los resultados del ensayo clínico TEMPO 3:4 en el año 2012, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó en mayo de 2015 el uso del tolvaptán para la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) con la indicación de su uso en casos de **progresión rápida**.

En enero de 2016 se publicaron una serie de recomendaciones especialmente enfocadas a definir el concepto de "**progresión rápida**", elaboradas por el grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la EDTA (European Dialysis Transplantation Association) junto al grupo de la ERBP (European Renal Best Practice) con el objetivo de garantizar equidad en el acceso al medicamento así como un uso correcto del mismo en cuanto a coste-eficacia y riesgo-beneficio. [NDT Advance Access published January 29, 2016](#) (doi: 10.1093/ndt/gfv456).

El 1 de marzo de 2017 se comercializó en España tolvaptán (JINARC®), primer fármaco disponible para ralentizar la progresión de la enfermedad, (desarrollo de quistes y de insuficiencia renal asociada a la PQRAD) en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 3 al inicio del tratamiento y con signos de **progresión rápida** de la enfermedad.

Evidencia de progresión rápida

La intención de la EMA al aprobar el tolvaptán para progresadores rápidos se basa en evitar la exposición al fármaco durante un largo periodo de tiempo en pacientes “no progresadores rápidos” para los cuales el beneficio sería teóricamente muy pequeño o inexistente.

Existe un gran número de **factores predictores de progresión** pero los considerados más importantes son la función renal (estimada mediante el filtrado glomerular), el volumen renal total (estimado preferiblemente por RMN o TAC) y el estudio genético (los pacientes con mutaciones truncantes en PKD1 muestran una progresión significativamente más rápida que los pacientes con mutaciones no truncantes en PKD1 o con mutaciones en PKD2).

En base a esto, existen dos **modelos de predicción** de rápida progresión:

- El modelo de la Clínica Mayo se basa en el **volumen renal total** (VRT) ajustado a la estatura (VRTE) y a la edad del paciente (ver páginas 6 y 7). Como ventajas, requiere una única medida del volumen renal y no precisa estudio genético. Los pacientes de las clases 1C, 1D y 1E tienen alto riesgo de progresión rápida.
- El modelo PRO-PKD se basa en **datos clínicos** (hipertensión arterial, eventos urológicos) y **genéticos** (tipo de mutación). Como ventaja, no tiene en cuenta el volumen renal, no precisa realizar RMN (a veces poco accesible) ni TAC (asociado a radiación).

Tabla 1. Modelo de predicción PRO-PKD para la PQRAD

- Sexo masculino: 1 punto
- Hipertensión arterial antes de los 35 años: 2 puntos
- Evento urológico antes de los 35 años: 2 puntos
(*hematuria macroscópica o hemorragia quística sintomática, infección quística, dolor relacionado con quistes*)
- Mutación en PKD1 truncante 4 puntos; no truncante 2 puntos.
Mutación en PKD2: 0 puntos

Riesgo de progresión: alto (>6 puntos), **intermedio** (4-6 puntos) y **bajo** (< 3 puntos)

Cornec-Le Gall E et al JASN 2015

La función renal es el parámetro más relevante para evaluar la gravedad de la enfermedad y su pronóstico. Una función renal alterada en un paciente joven con PQRAD (sin otras causas añadidas) indica enfermedad grave, mientras que una buena función renal en un paciente de edad avanzada con PQRAD indica enfermedad leve, independientemente del VRT en ambos casos.

Es importante destacar que cuando la evidencia de progresión rápida se basa en datos históricos del FGe, el declive debe ser debido a la PQRAD y no relacionado con otras enfermedades, medicamentos o factores que puedan contribuir de forma reversible o irreversible a la pérdida de la función renal (como la diabetes mellitus, los antiinflamatorios no esteroideos, los fibratos, la metformina, los bloqueantes del SRAA, los inhibidores de la calcineurina, la deshidratación o los agentes de contraste...)

Mensajes clave del documento de consenso del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la ERA-EDTA y ERBP

Se sugiere que tolvaptán puede ser prescrito a los pacientes con PQRAD adultos de edad <50 años con ERC estadios 1 a 3a (FGe >45 ml / min / 1,73 m²) que tiene datos objetivos o predecibles de **progresador rápido**, pero el estadio de la ERC debe interpretarse en conjunción con la edad.

Se recomienda no iniciar tolvaptán en los pacientes:

- de 30 a 40 años con FGe >90 ml / min / 1,73 m² (ERC estadio 1)
- de 40 a 50 años con FGe >60 ml / min / 1,73 m² (ERC estadios 1 y 2)

Recomendaciones para la definición de progresador rápido

- Una **disminución confirmada del FGe ≥ 5 ml / min / 1,73 m² en un año y/o $\geq 2,5$ ml / min / 1,73 m² por año durante un periodo de 5 años**, define una rápida progresión.
- Un **aumento del VRT de más de 5% por año por mediciones repetidas** (preferiblemente ≥ 3 , separadas por lo menos 6 meses y realizadas con RM), define una rápida progresión.
- Se recomienda el uso de la **clasificación de la Clínica Mayo de PQRAD**, que hace una distinción en “típica” y “atípica” respecto a la morfología renal y ajusta el VRT en pacientes con morfología “típica” de acuerdo con la edad y la altura para definir cinco grupos en función del pronóstico (1A-1E). (ver apartado siguiente).
 - Se sugiere que la progresión rápida de la enfermedad es poco probable en aquellos pacientes con morfología atípica de PQRAD, como se describe en dicha clasificación.
- Se sugiere que la **progresión rápida** de la enfermedad es probable en:
 - Los pacientes de los grupos **1C, 1D y 1E** de la clasificación de la Clínica Mayo.
 - Los pacientes de **<45 años con longitud renal >16,5 cm por ecografía**.
 - Los pacientes con mutación truncante en PKD1 y aparición temprana de los síntomas clínicos de acuerdo con una **puntuación PRO-PKD >6**.
- Se sugiere que en pacientes con **familiares con necesidad de TRS antes de los 58 años** y que no cumplan actualmente criterios de progresión rápida, se reevalúe la posibilidad de ser progresadores rápidos en 3-5 años.
- Se sugiere utilizar un **algoritmo de decisión jerárquica** para evaluar si los pacientes con PQRAD son progresadores rápidos o probables progresadores rápidos, y por lo tanto está indicado tratarlos (ver figura 1).

Aplicación de la Clínica Mayo para calcular el volumen renal total (VRT) ajustado a la edad y estatura y clasificar la PQRAD

<http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>

Solo aplicable en PQRAD típica, (cuando los quistes que sustituyen al tejido renal se distribuyen de forma bilateral y difusa, contribuyendo de forma similar al VRT).

Se desarrolló como una herramienta de investigación y puede ser útil en la práctica clínica.

CÁLCULO DEL VRT Y CLASIFICACIÓN DE LA PQRAD

1. UTILIZANDO LA TABLA DE CÁLCULO DEL VOLUMEN RENAL

Riñón derecho	<input type="text"/>	Riñón izquierdo	<input type="text"/>
Longitud sagital (mm)	<input type="text"/>	Longitud sagital (mm)	<input type="text"/>
Longitud coronal (mm)	<input type="text"/>	Longitud coronal (mm)	<input type="text"/>
Anchura (mm)	<input type="text"/>	Anchura (mm)	<input type="text"/>
Profundidad (mm)	<input type="text"/>	Profundidad (mm)	<input type="text"/>

Volumen del riñón derecho (ml)	<input type="text"/>	Volumen del riñón izquierdo (ml)	<input type="text"/>
--------------------------------	----------------------	----------------------------------	----------------------

Volumen renal total (ml)	<input type="text"/>	VRT ajustado a la estatura (ml/m)	<input type="text"/>
Estatura del paciente (m)	<input type="text"/>	Clasificación de la PQRAD	<input type="text"/>
Edad del paciente (años)	<input type="text"/>		

2. CALCULANDO PREVIAMENTE EL VOLUMEN RENAL POR ESTEROLOGÍA

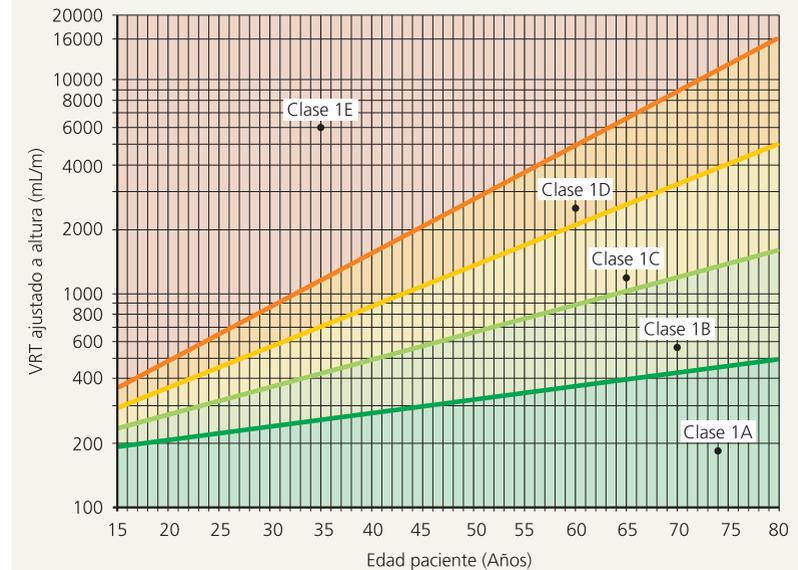
Volumen renal (ml)	<input type="text"/>	VRT ajustado a la estatura (ml/m)	<input type="text"/>
Estatura del paciente (m)	<input type="text"/>	Clasificación de la PQRAD	<input type="text"/>
Edad del paciente (años)	<input type="text"/>		

PREDICCIÓN DEL FGe FUTURO BASADO EN LA CLASIFICACIÓN

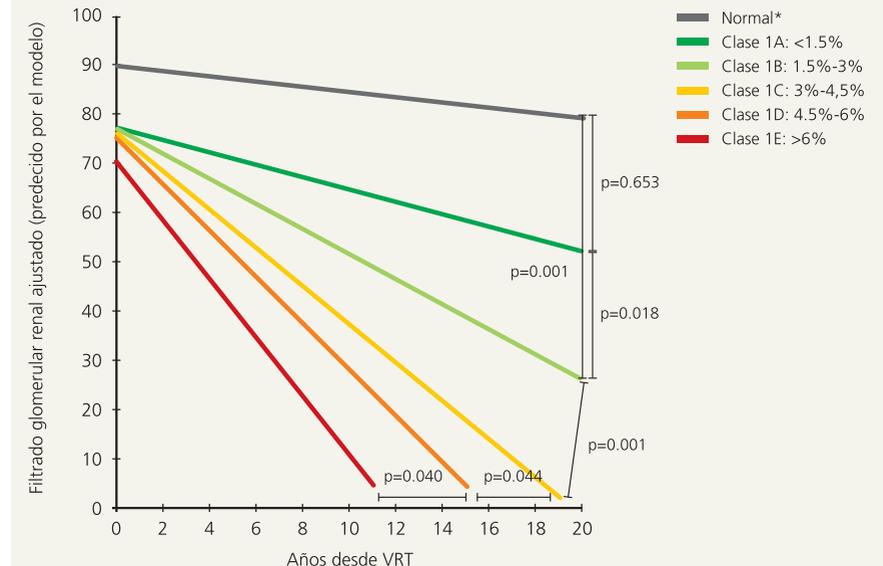
Creatinina sérica (mg/dl)	<input type="text"/>	FGe actual (ml / min / 1,73 m ²)	<input type="text"/>
Edad (años)	<input type="text"/>		
Raza (AA/O)*	<input type="text"/>	FGe futuro (ml / min / 1,73 m ²)	<input type="text"/>
Sexo (V/M)	<input type="text"/>		
Clasificación de la PQRAD	<input type="text"/>		
Tiempo futuro (años)	<input type="text"/>		

*AA = afroamericano; O = todos los grupos étnicos aparte del afroamericano.

Clasificación de la Clínica Mayo que estima el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica en la PQRAD en función de una medida aislada del volumen renal total (VRT) ajustada por la edad y por la altura (a)



Esta clasificación se utiliza únicamente en los pacientes clasificados como "típicos" (clase 1). Los pacientes "atípicos" (clase 2) deben excluirse.

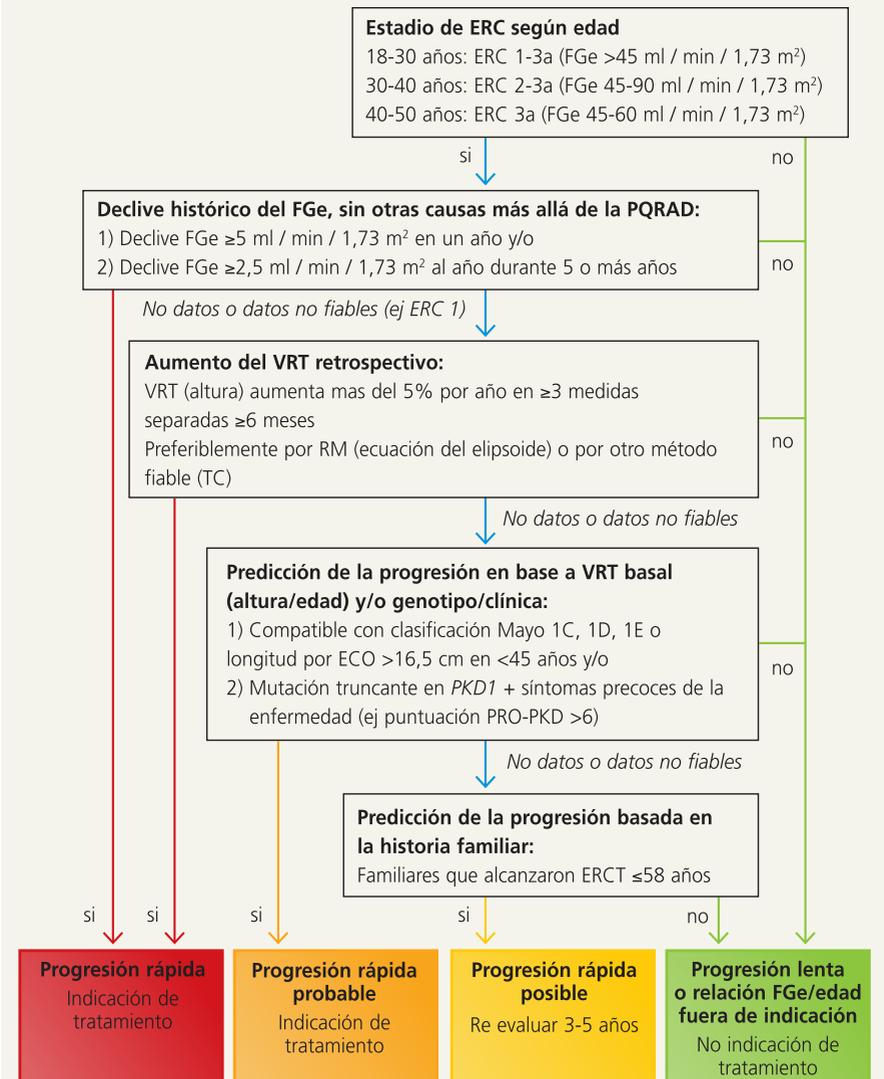


La medición del VRT con RMN: Axial T2, coronal T2, Sagital T2, fuera y los T1 con una duración de 10 minutos por exploración.

Notas para el algoritmo de decisión

- En opinión de los autores, la indicación “ERC 1-3 al inicio del tratamiento” no es lo suficientemente específica ya que el FGe debe relacionarse con la edad. Actualmente no existe evidencia publicada del efecto de tolvaptán en pacientes por debajo de los 18 años o por encima de los 50.
- En pacientes mayores de 50 años está en marcha el estudio REPRISE (multicéntrico doble ciego aleatorizado) cuyos datos se conocerán a finales de 2017. La utilización en estos pacientes queda a criterio clínico tras valoración individual del riesgo/beneficio.
- El valor de FGe muestra una elevada variabilidad intraindividual, especialmente cuando se encuentra cerca del rango normal. Para definir “una rápida progresión de la enfermedad” de forma fiable, la tasa de declive del FGe debe ser apoyada por múltiples mediciones. Por este motivo el criterio es más estricto cuando se analiza un corto periodo de tiempo.
- El criterio de declive de FGe ≥ 5 ml / min / 1,73 m² en un año ha sido adoptado a partir de las guías KDIGO de enfermedad renal crónica.
- El criterio de declive de FGe $\geq 2,5$ ml / min / 1,73 m² al año durante un periodo de 5 años es comparable a la clase 1C de la clasificación de la Clínica Mayo para PQRAD.
- En los pacientes con PQRAD jóvenes con ERC estadio 1 “ningún cambio en el FGe” no es considerado como un marcador sensible de la progresión de la enfermedad ya que a menudo permanece bastante estable durante un periodo de tiempo prolongado, mientras aumenta el VRT ya de manera constante, lo que sugiere la progresión de la enfermedad. En estos pacientes se deben analizar los cambios de VRT o aplicar los modelos de predicción para determinar la progresión histórica o predicha.
- El criterio de aumento del VRT $\geq 5\%$ por año es probable que sea conservador. Se basa en el límite de la definición de la clasificación de la Clínica Mayo para los pacientes japonesas. La tasa media de crecimiento del VRT en los pacientes tratados con placebo en el TEMPO 3:4 fue 5,5% por año.
- La fórmula del elipsoide estima el VRT de forma fiable comparado con la volumetría clásica.
- La clasificación de la clínica Mayo de PQRAD se basa en el VRT ajustado a la altura y a la edad. Se predice que los pacientes pertenecientes a la clase 1C, 1D y 1E tienen progresión de la enfermedad más rápida. Una longitud de riñón $\geq 16,5$ cm por RM o ECO puede indicar en pacientes menores de 45 años una alta probabilidad de rápida progresión.
- La puntuación PRO-PKD sugiere que los pacientes con una mutación truncante en *PKD1* y aparición temprana de los signos clínicos (hipertensión, hematuria macroscópica, infección quística o dolor lumbar antes de los 35 años) tienen una rápida progresión de la enfermedad con inicio de TRS a una edad relativamente joven.
- Aunque existe una variabilidad intrafamiliar significativa referente a la de ERCT, la experiencia clínica y los estudios observacionales han demostrado que una historia familiar detallada puede proporcionar información predictiva.

Figura 1. Algoritmo para la identificación de pacientes poliquísticos candidatos a recibir tratamiento con tolvaptán



La decisión final de tratar o no tratar con tolvaptán, debe basarse tanto en que **haya indicación** como en que **no haya contraindicación** y además teniendo muy presentes **los efectos adversos, la motivación y el estilo de vida del paciente** por lo que la decisión se tomará conjuntamente tras una explicación detallada.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Elevación de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de lesión hepática antes de iniciar el tratamiento que cumplan los requisitos para la suspensión permanente de tolvaptán.
- Depleción de volumen.
- Hipernatremia.
- Pacientes sin percepción de sed o sin acceso al agua.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Anuria.

Precauciones

Hepatotoxicidad idiosincrática: el tolvaptán, en pacientes con PQRAD, se ha asociado con elevaciones idiosincrásicas de ALT y AST con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes en bilirrubina totales. A pesar de que en todos los casos fueron reversibles al suspender el fármaco, existe la posibilidad de daño hepático significativo. Se recomienda suspender tolvaptán si:

- ALT o AST >8 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).
- ALT o AST >5 veces por encima del LSN durante más de dos semanas.
- ALT o AST >3 veces por encima del LSN y la bilirrubina más de 2 veces el LSN.
- ALT o AST >3 veces por encima del LSN y signos de daño hepático persistente.

Acceso al agua: el tolvaptán induce acuaresis y puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, tales como sed, poliuria, nicturia, polaquiuria y por lo tanto, los pacientes deben tener acceso al agua (u otros líquidos acuosos) y ser capaces de beber cantidades suficientes de estos fluidos para evitar la deshidratación.

Se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades que alteran la ingesta adecuada de líquidos o que presentan un mayor riesgo de pérdida de agua por ejemplo, en caso de vómitos o diarrea. Estos pacientes deben interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán y aumentar la ingesta de líquidos.

Problemas en la eliminación de orina: Los pacientes con síndrome prostático o cualquier alteración que dificulte la eliminación de orina no deberían tomar tolvaptán.

Alteraciones hidroelectrolíticas: El efecto acuarético de tolvaptán puede causar deshidratación e hipernatremia. Por lo tanto, la creatinina sérica y los electrolitos tienen que ser evaluados antes y después de comenzar tolvaptán para detectar signos de deshidratación.

Anafilaxis: La reacción anafiláctica al tolvaptán es muy rara pero si aparece debe suspenderse y tratarse.

Diabetes mellitus: Se ha sugerido que tolvaptán podría causar hiperglicemia. Debe prestarse especial atención a los pacientes diabéticos con PQRAD tratados con tolvaptán.

Hiperuricemia: La disminución del aclaramiento de ácido úrico es un efecto conocido de tolvaptán. Los pacientes tratados con tolvaptán presentaron más episodios de gota (2,9%) que los pacientes que recibieron placebo (1,4%).

Interacciones

- Inhibidores del CYP3A:
 - Potentes: itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina y otros.
 - Moderados: ciprofloxacino, diltiazem y verapamil. Otros: amprenavir, aprepitant, atazanavir, crizotinib, darunavir/ritonavir, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib y otros.
- Inductores del CYP3A (Ej. rifanpicina, 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).
- Digoxina
- Antiepilépticos como fenitoína o carbamazepina
- Antidiabéticos como metformina
- Anticoagulantes como dabigatran
- Medicamentos para bajar el colesterol como rosuvastatina o simvastatina
- Aintirreumáticos como metotrexato o sulfasalazina
- Plantas medicinales como hipérico o Hierba de San Juan...

Posología y forma de administración

JINARC® está diseñado para administrarse dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de la siguiente forma:

(45 mg + 15 mg) (60 mg + 30 mg) (90 mg + 30 mg)

La dosis matutina se debe tomar al menos 30 minutos en ayunas. La segunda dosis diaria se administrará 8 horas después, se podrá tomar con o sin alimentos. De acuerdo con estos regímenes de dosis dividida, las dosis totales diarias serán de 60, 90 o 120 mg.

Ajuste de la dosis

Tras administrar la dosis inicial (45 + 15 mg), se irá escalando dosis (60 + 30 mg) hasta alcanzar el máximo de 120 mg día (90 + 30 mg). El escalado de dosis puede realizarse en un intervalo de tiempo comprendido entre 1 semana y 1 mes.

Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de tolvaptán que puedan tolerar.

Es necesario además reducir la dosis en pacientes que tomen inhibidores del CYP3A. La forma de ajuste se expone en la siguiente tabla:

Tabla 2. Ajuste de dosis de tolvaptán (JINARC®)		
Dosis diaria de tolvaptán	Inhibidores potentes CYP3A (dosis una vez al día)	Inhibidores moderadores CYP3A (dosis dividida reducida)
90 + 30 mg	30 mg (reducción posterior a 15 mg si no se tolera)	45 + 15 mg
60 + 30 mg	30 mg (reducción posterior a 15 mg si no se tolera)	30 + 15 mg
45 + 15 mg	15 mg	15 + 15 mg

Aspectos prácticos

1. ¿Cómo medir o estimar el filtrado glomerular?

La ecuación más empleada en la rutina clínica es CKD-EPI que se expresa en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. En el ensayo TEMPO 3:4 el filtrado glomerular se determinó mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, que estima aclaramiento de creatinina expresado en ml/min , y requiere un valor $>60 \text{ ml}/\text{min}$. Todas las ecuaciones para calcular el filtrado glomerular son inexactas (estiman, no miden) y existen discrepancias entre ellas.

2. ¿Por qué los criterios de edad difieren entre la EMA y ERBP/WGDK?

EMA autoriza el uso de JINARC® en adultos (mayores de 18 años) y ERBP/WGDK prioriza a los adultos con <50 años basándose en los criterios de inclusión de TEMPO 3:4. Actualmente ya se han publicado los resultados de TEMPO 4:4, que no tiene límite alto de edad de inclusión. Las autoridades sanitarias autorizan rutinariamente en ancianos el uso de fármacos que no han sido testados en ancianos en ensayos clínicos (ya que con frecuencia estos son excluidos de los ensayos pivotaes). Sí advierten, como en el caso de JINARC®, de que la seguridad y eficacia no ha sido probada en los rangos de edad excluidos de los ensayos clínicos pivotaes.

3. ¿Por qué los criterios de estadio de ERC difieren entre la EMA y ERBP/WGDK?

Según ficha técnica, el tolvaptán en la PQRAD está indicado en ERC estadio 1-3 (filtrado glomerular $>30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$), ya que el 17% de los pacientes incluidos en TEMPO 3:4 estaban en estadio 3. No obstante, ERBP/WGDK prioriza los pacientes en estadio 1-3a, ya que solo el 3% de los pacientes en TEMPO 3:4 estaban en estadio 3b. Desde que se publicaron las recomendaciones ERBP/WGDK, se ha publicado el estudio TEMPO 4:4, con criterio de inclusión filtrado glomerular estimado CKD-EPI $>30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ o sea, incluyendo el estadio 3b.

4. ¿Cómo se mide el volumen renal total?

Idealmente por RMN, sumando el volumen de ambos riñones y normalizándolo por la altura. La técnica más sencilla es la ecuación de la elipsoide, midiendo varios diámetros. Existe la posibilidad de realizar el cálculo en la web (<http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>), recordando rellenar todas las casillas de diámetros porque si no se hace, se interpretará como que el diámetro que falta es cero (ver página 6). También se puede medir el volumen total de forma manual. La RMN permite medidas repetidas sin exponer al paciente a radiación, pero en algunos centros está poco disponible. El TAC también permite el cálculo del volumen renal total y si el paciente tiene un TAC hecho por otro motivo se puede usar para medir el volumen renal total. No es recomendable para el seguimiento del volumen renal para no acumular radiación. La ecografía es muy operador-dependiente y no es fiable para diámetros $>17 \text{ cm}$, ya que el riñón no cabe en la imagen del ecógrafo.

5. ¿Cuántas veces hay que medir el volumen renal total para indicar JINARC®?

Es posible aplicar la clasificación de la Clínica Mayo (página 7) e indicar JINARC® en base a una única medida de volumen renal total (presente o pasada) facilitando la práctica clínica tanto si se mide por TAC (ya que no requiere medidas repetidas asociadas a dosis acumuladas de radiación) como por RMN (al ser una medida única, no sobrecarga los servicios de diagnóstico por imagen).

Cuando se decida iniciar tratamiento con tolvaptán:

- Es fundamental informar bien al paciente con el fin de conseguir su implicación y asegurar el cumplimiento del tratamiento y minimizar los efectos adversos del mismo. Con este fin, todo nefrólogo que prescriba tolvaptán ha de recibir formación previa del laboratorio comercializador del fármaco y materiales de información destinados al paciente y aceptados por la AEM y PS. Dichos materiales deberán entregarse al paciente antes de prescribirle el fármaco y asegurarse que los lean, entiendan y acepten los riesgos y controles que conlleva el tratamiento.
- Se recomienda comenzar con una dosis de 60 mg/día repartidos en dos tomas (45 mg al menos media hora antes del desayuno y 15 mg a las 8 horas de la primera dosis).
- Se debe tragar el comprimido entero con un poco de agua, sin masticar, triturar, romper o disolver.
- Para comodidad y tranquilidad del paciente, es preferible iniciar el tratamiento en fin de semana (o en días no laborales).
- Aconsejamos que el paciente realice, al menos esos dos primeros días, un registro de salidas (diuresis) y de entradas (ingesta líquida) e intente buscar un balance neutro.
- Se le recomendará tener agua a mano y beber abundantemente, tenga o no sed. Debe beber dos vasos de agua antes de acostarse (incluso sin sed) y beber también cada vez que orine por la noche.
- No debe tomar pomelo o zumos de pomelo ya que interacciona con tolvaptán.
- Revisar la medicación concomitante para evitar o vigilar las posibles interacciones. En estos casos, el tolvaptán o los otros fármacos podrían perder eficacia o tener efectos secundarios más intensos.

Para valorar la continuación del tratamiento iniciado, y a qué dosis:

- Solicitar el primer control analítico a las 3 semanas.
- Contactar con el Servicio de Farmacia con tiempo previo suficiente para tramitar la solicitud del fármaco en la presentación decidida.
- A criterio clínico y según tolerancia del paciente al fármaco, ir subiendo la dosis hasta intentar alcanzar la máxima de 120 mg/día (90/30 mg) que es la que garantiza que los receptores V2 están completamente bloqueados. En el estudio TEMPO 3:4 el incremento de dosis se hizo semanalmente pero este periodo podría alargarse a criterio clínico.

Se recomienda suspender el tratamiento cuando esté próximo el momento de iniciar tratamiento renal sustitutivo, aunque no está determinado el momento concreto.

Los **efectos adversos más comunes** son: sensación de sed y necesidad de beber mucha agua, aumento de la necesidad de orinar, sequedad de boca, mareo, dolor de cabeza y diarrea.

Materiales del Plan de Gestión de Riesgos de tolvaptán

- En la página web:
[https:// www.certificacionpqrاد.es](https://www.certificacionpqrاد.es)
- En la página de la AEMPS – CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS): Inicio/ Vigilancia/ Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano/cima/ Información sobre prevención de riesgos (materiales informativos sobre seguridad)/ tolvaptan –jinarc
<https://www.aemps.gob.es/cima/materiales.do>
- En la página de la EMA: Home/find medicine/Human medicines/ jinarc:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002788/human_med_001857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Otros documentos de interés



Comercialización de tolvaptán
1 de marzo de 2017



Información Agencia Española
del Medicamento



Ficha Técnica tolvaptán para
la Poliquistosis (JINARC®)



Registro de Poliquistosis Renal
Autosómica Dominante

Bibliografía



Libro Blanco
de la PQRAD



Guías de Poliquistosis Renal
Autosómica Dominante



Recomendaciones de la Sociedad
Castellano-Astur- Leonesa de
Nefrología (SCALN)



Recomendaciones de la Sociedad
Madrileña de Nefrología



Apuntes sobre el uso de tolvaptán
para la poliquistosis renal autosómica
dominante del Grupo de Enfermedades
Renales Hereditarias



Alianza frente a la
Poliquistosis Renal

Referencias bibliográficas

- 1 Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Jan;1(1):148-57.
- 2 Steinman TI. Polycystic kidney disease: a 2011 update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012 Mar;21(2): 189-94.
- 3 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 Dec 20;367(25):2407-18.
- 4 Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S, Nutahara K. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012 Aug;16(4):622-8.
- 5 Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Mar;7(3):479-86.
- 6 Cornec-Le GE, Audrezet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 May;24(6):1006-13.
- 7 Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* 2014 May 24;383(9931):1844-59.
- 8 Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Sep;29 Suppl 4:iv15-iv25.
- 9 Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Caskey F, et al. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2014 Dec;86(6):1244-52.
- 10 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):160-72.
- 11 Spithoven EM, van Gastel MD, Messchendorp AL, Casteleijn NF, Drenth JP, Gaillard CA, et al. Estimation of total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015 Nov;66(5):792-801.
- 12 Bhutani H et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2015 Jul;88(1):146-51.
- 13 Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G, ERA-EDTA Working Group for Inherited Kidney Diseases. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9981):1993-2002.
- 14 Cornec-Le Gall E, Le Meur Y. Can ultrasound kidney length qualify as an early predictor of progression to renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 2015; 88:1449
- 15 Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, 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):942-51.
- 16 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 ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):337-48. NDT Advance Access published January 29, 2016 (doi: 10.1093/ndt/gfv456).
- 17 Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. 2016. Effect of Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:803-811. CJASN Advance online on 23 February 2016 (doi: 10.2215/CJN.06300615).
- 18 Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. 2016. Effect of Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:803-811. CJASN Advance online on 23 February 2016 (doi: 10.2215/CJN.06300615).
- 19 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al. 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;

Agradecemos la colaboración de Otsuka en la edición de esta guía.

Guía para el uso de TOLVAPTÁN en pacientes con POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)