

¿Es eficaz el tolvaptán en la poliquistosis renal autosómica dominante a largo plazo?

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al; 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. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:477-89.

Análisis crítico: **Roser Torra***

Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. IIB Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. REDinREN. Instituto de Investigación Carlos III

NefroPlus 2018;10(2):33-34

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, abierto, que consiste en la extensión del ensayo fundamental TEMPO 3/4: TEMPO 4/4.
- Seguimiento durante 2 años de 871 pacientes de los 1.445 incluidos en el TEMPO 3/4.

■ Ámbito



Ensayo de ámbito mundial.

■ Pacientes



De los 871 pacientes incluidos, 557 habían recibido tolvaptán y 314, placebo. Se considera a los primeros con tratamiento precoz y a los segundos con tratamiento tardío.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Evaluaciones

Volumen renal total (VRT) medido por resonancia magnética.
Función renal medida con la fórmula CKD-EPI.

■ Variables de resultado

- VRT basal del ensayo TEMPO 3/4 comparado con el VRT a los 24 meses del estudio TEMPO 4/4.
- Cambio en el filtrado glomerular (FG) medido por CKD-EPI entre el valor basal del ensayo TEMPO 3/4 y el valor a los 24 meses del estudio TEMPO 4/4.
- Evolución del VRT y del valor de CKD-EPI a lo largo del estudio TEMPO 4/4. Estos parámetros se com-

pararon entre pacientes que habían empezado el tratamiento de forma precoz (tratados con tolvaptán en el TEMPO 3/4) frente a los tratados de forma tardía (tratados con placebo en el TEMPO 3/4).

■ Estadística

El objetivo primario de eficacia se evaluó mediante un modelo de efectos mixtos de medidas repetidas (MMRM) y como factores de tratamiento: grupo (el grupo de tratamiento precoz y el grupo de tratamiento tardío), visita de TEMPO 4:4, región, hipertensión basal en el TEMPO 3/4, creatinina, aclaramiento de creatinina y VRT. Se aplicó la varianza desconocida/covarianza a la interacción de la visita basal (TEMPO 3/4) con las visitas consecutivas. La comparación entre grupos de tratamiento temprano y tardío en el mes 24 en el TEMPO 4/4 se basó en mínimos cuadrados para evaluar la superioridad del tratamiento temprano con tolvaptán.

El análisis de ajuste de covariables post hoc se derivó de un análisis MMRM del cambio porcentual desde el inicio en el VRT, y se empleó el modelo del análisis primario con la adición de coceptina y covariables basales de edad, sexo, FG estimado (FGe), interacción de visita con el FGe y el sexo, y cociente albúmina/creatinina, usando una matriz de covarianza de varianza no estructurada para modelar las medidas repetidas.

■ Promoción y conflicto de intereses

Extensión del estudio fundamental TEMPO 3/4, ambos financiados por Otsuka.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

El VRT se incrementó un 29,9% en el grupo tratado precozmente frente a un 31,6% en el grupo con inicio del tratamiento retardado ($p = 0,38$).

El efecto máximo sobre el VRT, tanto en el TEMPO 3/4 como en el 4/4, ocurre durante el primer año.

El efecto beneficioso sobre el FG detectado en el TEMPO 3/4 en los pacientes tratados se mantuvo durante 2 años más en el TEMPO 4/4, y se objetivó diferencia entre el grupo tratado precozmente y el tratado tardíamente.

No se apreciaron diferencias entre los 2 grupos referentes al declive de FG a lo largo del estudio.

Los grupos estaban bien equilibrados respecto al sexo, VRT, FG y microalbuminuria en el TEMPO 3/4, pero no en el TEMPO 4/4, en el cual el número de varones era significativamente superior al de mujeres y la prevalencia de hipertensión también era mayor. Los autores realizan un análisis post hoc, en el que ajustan los desequilibrios, obteniendo finalmente un incremento de VRT significativamente superior en el grupo tratado precozmente frente al tratado tardíamente.

■ CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

El estudio TEMPO 4/4 no demostró el efecto beneficioso sostenido en el tiempo logrado en el TEMPO 3/4 comparando los sujetos tratados precozmente con los tratados de forma tardía referente al VRT, pero mostró un efecto beneficioso sostenido sobre el FGe y no inferioridad en las pendientes de FGe, lo que apoya un efecto modificador de la enfermedad. Si el efecto sobre el VRT no cumplió con su umbral estadístico preestablecido, esto puede explicarse por limitaciones imprevistas cuando se diseñó el ensayo, incluida la pérdida de la aleatorización y los desequilibrios de características clínicas y de sexo al inicio del TEMPO 4/4.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El resultado del estudio sobre el VRT resulta, de entrada, descorazonador, pero en parte se puede explicar por el tiempo tan variable transcurrido sin medicación, y la mayor prevalencia de varones entre otros factores, aunque no se puede descartar que la medida del VRT no sea el mejor seguimiento para una intervención terapéutica, tal como han mostrado algunos otros ensayos con menos pacientes. El resultado más alentador del estudio es el efecto sostenido sobre el declive del FGe en los pacientes tratados precozmente. Este hecho hace plantear la necesidad de detectar de forma precoz si un paciente es progresador rápido e iniciar el tratamiento.

Al ser el resultado del análisis principal negativo, los subsiguientes análisis de los objetivos secundarios sufren un error de tipo 1 (falso positivo), que hace que dichos resultados sean más exploratorios que confirmatorios.

■ CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES

Se trata del primer estudio a largo plazo con tolvaptán en la PQRAD (poliquistosis renal autosómica dominante). El estudio adolece de defectos importantes, pero muestra un efecto sostenido de la medicación al disminuir el deterioro del FGe. Aunque aparte la magnitud de esta disminución del declive (alrededor de 1 ml/min/año) parece poco significativa, el impacto tras años de tratamiento es importante.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Poliquistosis renal autosómica dominante

Subespecialidad: Tratamiento

Tipo de artículo: Extensión abierta de ensayo clínico aleatorizado

Palabras clave: Poliquistosis renal autosómica dominante. Tolvaptán. Tratamiento precoz. Tratamiento tardío

NIVEL DE EVIDENCIA: Medio

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Medio-alto

Conflicto de intereses

La Dra. Torra declara haber sido miembro del IDMC (Independent Data Monitoring Committee) del estudio TEMPO y haber recibido honorarios en concepto de charlas para Otsuka.