

¿Detiene el tratamiento con inhibidores de mTOR la progresión del daño renal en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante?

Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010;363:830-40.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucia**

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10716

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico de dos grupos paralelos realizado desde diciembre de 2006, con una mediana de seguimiento de 2 años.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los Comités de Ética e Investigación de todos los centros participantes. Se obtuvo el consentimiento informado (CI) por escrito de los pacientes. Registrado en EudraCT número 2006-001485-16 y *ClinicalTrials.gov* número NCT00414440.

■ Asignación

- La asignación fue aleatorizada en proporción 1:1 a everolimus o a placebo. No se describe en la publicación el método de aleatorización.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Se incluyeron 24 hospitales universitarios de Alemania, Austria y Francia.

■ Pacientes

- Pacientes con diagnóstico clínico de poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) y de enfermedad renal crónica (ERC) estadio 2 o 3 (FGe por MDRD4 entre 30 y 89 ml/min/1,73 m²) o estadio 1 (filtrado glomerular estimado [FGe] \geq 90 ml/min), junto con un volumen renal estimado mayor de 1.000 ml.

Se excluyeron pacientes con hemorragia subaracnoidea, infección severa, infección del tracto urinario o de quiste renal, enfermedad hepática avanzada, cáncer, hipercolesterolemia (> 352 mg/dl), hipertrigliceridemia (> 496 mg/dl), trombocitopenia (< 10⁵/mm³) o procesos con indicación de anticoagulación a largo plazo.

■ Intervenciones

- Se administró everolimus a dosis de 2,5 mg/12 horas o placebo con el mismo número de comprimidos. Los niveles de everolimus se monitorizaron en el laboratorio central del Departamento de Química Clínica del Hospital Universitario de Gottingen en Alemania. Se utilizó la dosis empleada en trasplante para prevención de rechazo y se ajustó para niveles valle entre 3 y 8 ng/ml; también se realizaron ajustes de dosis correspondientes para el placebo. Se permitió el abandono del tratamiento durante 4 semanas consecutivas o durante un total de 8 semanas acumuladas en los 24 meses de seguimiento del ensayo, período que se postuló que no tendría impacto en la variable principal de resultado. Las determinaciones de laboratorio, incluyendo creatinina y muestras de micción aislada, se realizaron en cada centro participante en las semanas 1, 2 y 4 y en los meses 3, 6, 12, 18 y 24.

■ Variables de resultado

Principal: cambios en el volumen renal total desde basal medido por resonancia magnética nuclear (RMN) de acuerdo con un protocolo común desarrollado por el Centro de Desarrollo y Aplicación de Resonancia Magnética en Friburgo. Se realizaron las RMN en la primera semana tras la aleatorización y en los meses 12 y 24 de seguimiento, así como al finalizar el seguimiento en los pacientes que abandonaron el ensayo. Tras su anonimización, todas las RMN fueron evaluadas de forma ciega con respecto al tratamiento administrado, por un revisor independiente para la determinación del volumen renal total y del volumen de los quistes.

Secundarias: cambios desde la situación basal en los volúmenes medios en los meses 12 y 24 y en la función renal en el mes 24, estimada por FGe, creatinina sérica, cociente proteína/creatinina e incidencia de ERC terminal. Otras variables consideradas fueron la seguridad y tolerancia de everolimus, cambios en PA entre basal y 24 meses, y supervivencia.

■ Tamaño de la muestra



El trabajo se ha diseñado para detectar una reducción del 50% en el incremento anual del volumen renal total en el grupo de everolimus comparado con el placebo, asumiendo un incremento medio (DE) de 64 (70) ml por año. Con estos supuestos, se necesitaría incluir a 130 pacientes por grupo para tener una potencia del 90% y un error de tipo 1 del 4% (por tener previsto un análisis intermedio a los 12 meses) para detectar esta diferencia. El tamaño muestral finalmente se amplió hasta 400 pacientes, para permitir una mayor tasa de abandonos, una DE mayor de la prevista o un menor efecto del fármaco de estudio.

■ Análisis estadístico

Análisis por intención de tratar que incluyó a los pacientes a quienes se les realizó, al menos, una RMN después de la visita basal, con análisis de covarian-

za y reemplazo de los datos perdidos por un procedimiento de imputación múltiple. Los cambios anuales en FGe se calcularon como la pendiente de un modelo de regresión lineal. El plan de análisis estadístico, incluyendo las definiciones para los análisis de eficacia de subgrupos, se completó antes de romper el ciego.

■ Promoción y conflicto de intereses

Hubo un comité académico ejecutivo, junto con personal médico y estadístico del laboratorio farmacéutico Novartis, que financió el ensayo, diseñó y supervisó la realización del mismo. La captura y manejo de datos fue responsabilidad de Novartis, la seguridad de los pacientes fue monitorizada por un comité independiente. El investigador académico principal preparó la publicación, que fue revisada por todos los autores. No se declaran conflictos de intereses en la publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se aleatorizaron 433 pacientes, aunque uno de cada grupo retiró el consentimiento informado (CI). De los 431 restantes, 329 (76%) completaron el estudio. Las retiradas fueron más numerosas en el grupo de everolimus (33%) que en el de placebo (15%). No hubo diferencias entre los grupos en las características basales, la edad media fue de 44 años y el 49% eran mujeres. La mayoría tenían antecedentes familiares de ADPKD y habían sido diagnosticados unos 18 años antes de su inclusión en el ensayo. Presentaban HTA 88% y el FGe medio (DE) fue 54 (20) ml/min/1,73 m², con un cociente medio proteinuria/creatinina de 368 mg/g. El volumen renal medio basal fue de 1.970 (1.164) ml con una fuerte correlación ($r^2 = 0,92$) entre volumen renal total y volumen de los quistes, aunque no entre volumen renal basal total y FGe.

Variable principal	Grupo everolimus (n = 169)	Grupo placebo (n = 177)	
Cambio en volumen renal total desde basal a 12/24 meses (ml)	101/239	157/319	
Diferencias medias de cuadrados ajustada a los 12/24 meses (ml)	54/71		0,02/0,06
Cambio en volumen de los quistes desde basal a 12/24 meses (ml)	76/181	98/215	
Diferencias medias de cuadrados ajustada a los 12/24 meses (ml)	22/33		0,27/0,28
VARIABLES SECUNDARIAS	Grupo everolimus (n = 214)	Grupo placebo (n = 217)	p
Cambio anual en FGe (ml/min/1.73 m ²)	-5,5	-3,5	<0,001
Proteinuria a 24 meses (mg/g)	564 (1.177)	393 (936)	0,008
Tratamiento con hipolipemiantes (%)	40	21	0,001
Efectos adversos (%)	80 (37,4)	51 (23,5)	0

El tratamiento con everolimus se asoció de forma significativa con los efectos adversos habituales descritos con este fármaco, incluyendo anemia (17 frente al 5%), leucopenia (18 frente al 4%), trombopenia (14 frente al 1%), así como acné (14 frente al 3%) y estomatitis o aftas orales (43 frente al 6%), especialmente en los primeros meses de seguimiento. A pesar de la inmunosupresión, no se observó un aumento en la tasa de infecciones, en particular del tracto urinario. Se describe una mayor incidencia de angioedema (5,6 frente al 0%) en pacientes tratados con everolimus bajo tratamiento concomitante con IECA, complicación que desapareció tras la sustitución por ARaII. Los pacientes tratados con everolimus precisaron más diuréticos (21 frente al 9%) por edema periférico, aunque no hubo diferencias significativas en las cifras de PA.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con everolimus en pacientes con ADPKD y ERC estadio 2-3 KDOQI retrasa el crecimiento del volumen renal pero no enlentece la progresión de la insuficiencia renal. Además, se asocia con una alta tasa de efectos secundarios, datos similares a los descritos en pacientes con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor con inhibidores de mTOR.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se esperaba con expectación la publicación de los ensayos clínicos que probaran la eficacia del tratamiento con inhibidores de mTOR en pacientes con ADPKD, dada la abundancia de datos preclínicos que muestran una señalización aberrante de mTOR en el crecimiento y proliferación celular en ADPKD, revisado por Torres¹. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por un lento y progresivo crecimiento de los quistes a lo largo de décadas, que se asocia con una pérdida gradual de filtrado glomerular, por lo que variables de resultado tradicionales como la creatinina sérica no sirven para evaluar la eficacia de un tratamiento a corto plazo. Sin embargo, se ha demostrado que el volumen renal total y el de los quistes aumenta de forma exponencial (aproximadamente un 5% por año) y que estudios de imagen con RMN son capaces de detectar de forma reproducible estos cambios. Además, en aquellos pacientes con volumen renal total >1.500 ml, el crecimiento renal se correlaciona con el descenso del FGe, por lo que se asume que terapias capaces de enlentececer o de detener el crecimiento renal serían capaces de preservar la función renal.

El presente ensayo clínico, sin problemas metodológicos en su diseño, ejecución o análisis, muestra que, aunque el tratamiento con everolimus es capaz de enlentececer el crecimiento del volumen renal total estimado por RMN, esto no se acompaña de una mejoría del FGe sino al contrario, de un descenso más pronunciado en los pacientes tratados con everolimus. Además, el tratamiento con inhibidores de mTOR se asocia con importantes efectos adversos (que obligan al abandono del tratamiento en >30% de los pacientes), entre los que destacan la dislipidemia y la proteinuria crónica con sus potenciales repercusiones a largo plazo. El mayor descenso en el FGe en los pacientes tratados con everolimus en el presente ensayo se podría explicar por la inhibición de la hiperfiltración glomerular compensadora, lo que a largo plazo resultaría beneficiosa, aunque comprometa los resultados de los ensayos a corto plazo. Otros estudios clínicos con sirolimus en un menor número de pacientes con ADPKD en estadios más precoces de ERC y con menos tiempo de seguimiento^{2,3}, no han demostrado una reducción significativa del crecimiento del volumen renal ni un enlentececimiento de la progresión de ERC, aunque sí, al igual que con tratamiento con análogos de la somatostatina de vida media larga, en el volumen hepático^{4,5}. Por tanto, estos resultados cuestionan la utilidad del tratamiento con inhibidores de mTOR para enlentececer el crecimiento del volumen renal al no frenar la progresión de la ERC, además de presentar un perfil de efectos adversos desfavorable. También cuestionan la utilización del volumen renal como variable subrogada de progresión de ERC en ADPKD en el seguimiento a corto plazo y la utilización de la creatinina y del FGe para estimar la progresión del daño renal en procesos de largo tiempo de evolución.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las conclusiones de los revisores son coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Poliquistosis hepatorrenal autosómica dominante.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Inhibidores de mTOR. Everolimus. Poliquistosis hepatorrenal autosómica dominante. Volumen renal. Progresión de enfermedad renal crónica.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres VE, Boletta A, Chapman A, et al. Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1312-29.
2. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:820-9.
3. Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: The Sirena Study. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1031-40.
4. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1052-61.
5. Qian Q, Du H, King BF, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:631-8.