

¿Cuáles son las ventajas e inconvenientes del tratamiento de la enfermedad poliquística autosómica dominante con acuaréticos?

Torres VD, Chapman AB, Devuyst O, et al., for the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.

Análisis crítico: **Vicente Barrio**

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

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11856

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico controlado (ECC) en fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con tolvaptán en la poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD). Cribado de enero de 2007 a enero de 2009 y seguimiento durante 36 meses.

■ Ámbito



129 centros hospitalarios distribuidos por todo el mundo.

■ Enmascaramiento



Doble ciego.

■ Aleatorización

Centralizada con asignación en proporción 2:1 a tratamiento con tolvaptán o placebo y estratificado por presencia o ausencia de hipertensión arterial (HTA), aclaramiento de creatinina (CICr) < 80 vs. ≥ 80 ml/min, volumen renal total (< 1000 vs. ≥ 1000 ml) y área geográfica.

■ Pacientes y evaluaciones



Edad entre 18 y 50 años y diagnóstico de ADPKD, con volumen renal total por resonancia magnética nuclear (RMN) ≥ 750 ml y CICr ≥ 60 ml/min estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault. Evaluaciones basalmente y en aleatorización, semanalmente durante la fase de titulación, cada 4 meses durante la fase de tratamiento y en 2 ocasiones entre 1 y 6 semanas tras haber completado el estudio. Incluyeron registro de constantes vitales, examen físico, electrocardiograma y análisis de sangre y orina. La creatinina se midió de forma centralizada con el método enzimático IDMS de Roche con precisión de 2 decimales. Se realizó RMN renal estandarizada de forma basal y a los 12, 24 y 36 meses (±2 semanas).

Para aquellos pacientes que abandonaron de forma precoz el estudio, se realizó RMN en el intervalo -2 a +2 semanas del abandono, siempre que no tuvieran un estudio de imagen en los 6 meses previos. Se utilizaron las ecuaciones del estudio Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) que ajustan por grupo étnico para determinar el filtrado glomerular estimado (FGe). Se utilizó como nivel basal de creatinina el observado al finalizar la fase de titulación, ya que el tratamiento con tolvaptán aumenta de forma reversible el nivel de creatinina sérica.

■ Intervenciones

Se administró tolvaptán en dosis matutina de 45 y vespertina de 15 mg, con titulación semanal a 60 y 30 mg y posteriormente a 90 y 30 mg, en función de la tolerabilidad manifestada por el paciente. Durante los 36 meses de seguimiento, el paciente continuó con la mayor dosis tolerable. Aquellos intolerantes a las dosis más bajas fueron seguidos por entrevistas telefónicas. La adherencia al tratamiento se evaluó por autorregistro y se confirmó por recuento de comprimidos. Se evitó el uso de diuréticos y de fármacos inhibidores de la enzima CYP3A4 del citocromo P-450, por sus efectos sobre el volumen urinario y los niveles séricos de tolvaptán, respectivamente.

■ Variables de resultado

Variable principal: Tasa de cambio porcentual anual del volumen renal total.

Variables secundarias: Cambio en función renal definida por la pendiente del inverso de la creatinina y variable clínica compuesta por deterioro de función renal (definida como reducción en 25 % del nivel de creatinina sérica desde el valor al final del período de ajuste de dosis), dolor renal significativo (que precisa valoración médica, tratamiento farmacológico o procedimiento invasivo), empeoramiento

to de HTA (cambio de grado o aumento de antihipertensivos) y aumento de proteinuria (categorías ajustadas por sexo y predefinidas en el protocolo).

■ Tamaño muestral



Estimado en 600 pacientes asumiendo una tasa de abandonos del 20 %, una desviación estándar (en escala \log_{10}) de 0,017 para el ruido total y de 0,018 para la pendiente, un aumento medio en la tasa de crecimiento del volumen renal total de 7 % en los pacientes no tratados, con un poder del 85 % y un error bilateral de tipo 1 del 0,045 % para detectar una disminución del 20 % en la tasa de crecimiento. Se dobló la estimación del tamaño muestral hasta 1200-1500 pacientes con objeto de proporcionar una potencia estadística robusta para las variables de resultado principal y la secundaria no compuesta en un único ensayo.

■ Estadística

Se compararon las pendientes individuales entre los grupos para el volumen renal total transformando los datos en escala \log_{10} y ajustándolos a un modelo lineal de Laird-Ware. El antilog del efecto del tratamiento e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) proporcionan la ratio de la media geométrica de la pendiente del volumen renal total (100 % más el cambio anual porcentual). Como análisis de sensibilidad, se aplicó un análisis de medidas repetidas del cambio desde el basal del volumen renal total transformado en escala \log_{10} . El análisis de la pendiente de la caída de función renal se realizó de forma similar al

análisis de la pendiente del volumen renal total.

El análisis de la variable compuesta secundaria se realizó con el modelo de Cox extendido para análisis de tiempo hasta eventos múltiples. Se censuraron los datos cuando los pacientes abandonaron el estudio. Los análisis primarios de todas las variables de resultado de eficacia se realizaron por intención de tratar, con análisis de sensibilidad que incluyeron datos obtenidos antes y después del tratamiento para confirmar los resultados.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los Comités de Ética e Investigación de cada centro participante. Se obtuvo consentimiento informado escrito de los participantes. Un comité formado por los investigadores y por representantes del laboratorio financiador diseñó y supervisó el desarrollo del ECC con la asistencia de comités independientes que monitorizaron los eventos clínicos y la seguridad. El patrocinador recolectó y analizó los datos, aunque los autores que tuvieron acceso a todos los datos asumen la exactitud del contenido de la publicación. Registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00428948.

■ Promoción

Financiado por el Laboratorio Farmacéutico Otsuka. Varios de los autores declaran haber recibido becas u honorarios como consultores de varios laboratorios farmacéuticos, incluyendo Otsuka.

■ RESULTADOS

Se cribaron 2122 pacientes, de los cuales 1445 fueron aleatorizados a tolvaptán (961 pacientes) o placebo (484 pacientes). En conjunto, 1157 pacientes (80,1 %) completaron los 3 años de estudio, 77 % en el grupo de tolvaptán y 86 % en el grupo placebo.

Evaluación basal de los grupos

Sin diferencias basales significativas entre los grupos en características demográficas o clínicas (edad media 39 ± 7 años, 52 % varones, 79 % HTA, 35 % hematuria, 51 % dolor renal, 21 % litiasis renal, 32 % infección del tracto urinario (ITU), 24 % proteinuria, creatinina media 1,05 mg/dl, FGe 82 ml/min, volumen renal total 1700 ml).

Adherencia al tratamiento

Del 88 % en el grupo de tolvaptán con una dosis media de 95 mg/día y del 93 % en el grupo placebo con una dosis media de 110 mg/día. De los pacientes asignados a tolvaptán que completaron los 36 meses de estudio, 55 % tomaron la dosis máxima (120 mg/día), mientras que 21 y 24 % tomaron las dosis media (90 mg/día) y baja (60 mg/día), respectivamente. En el grupo placebo, los porcentajes fueron 83, 9 y 8 % para las dosis altas, medias y bajas, respectivamente.

Variable principal

En los 3 años de seguimiento, el volumen renal total aumentó 2,8 % al año (IC 95 % 2,5 a 3,1) en el grupo tolvaptán frente a 5,5 % al año (IC 95 % 5,1 a 6,0) en el grupo placebo. El análisis con medidas repetidas confirmó los resultados, cambio en el volumen renal total en los 3 años de seguimiento del 9,56 % en el grupo de tolvaptán frente a 18,75 % con placebo,

diferencia de -9,2 % (IC 95 % -11,1 a -7,3) que representa un efecto del tratamiento del 49,2 %, con un efecto de mayor magnitud en el primero que en el segundo o tercer años de seguimiento. El análisis de subgrupos preespecificados (edad > o < 35 años, volumen renal total > o < 1500 ml, FGe > o < 80 ml/min, y HTA presente o ausente) mostró un efecto beneficioso del tolvaptán en todos ellos.

Variables secundarias

El cambio en función renal definida por la pendiente del inverso de la creatinina mostró un efecto favorable para el tratamiento con tolvaptán, -2,61 mg/ml por año comparado con -3,81 mg/ml por año en el grupo placebo, lo que corresponde a un aumento de creatinina media en 3 años de 1,05 a 1,21 mg/dl en el grupo tolvaptán frente a aumento de 1,04 a 1,27 mg/dl en el grupo placebo, diferencia 0,09 mg/dl (IC 95 % -0,13 a -0,06, $p < 0,001$). El análisis de subgrupos predefinidos sugiere un efecto beneficioso del tolvaptán en todos ellos, aunque fue más marcado en los > 35 años, con HTA y con volumen renal total > 1500 ml.

Los resultados de la variable secundaria clínica compuesta se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Variable clínica secundaria compuesta

	Tolvaptán (n = 961)	Placebo (n = 483)
Variable clínica compuesta (eventos/100 personas-año)	1049/961 (44)	665/483 (50)
HR (IC 95 %)	0,87 (0,78 a 0,97)	
Deterioro de función renal	44/918 (2)	64/476 (5)
HR (IC 95 %)	0,39 (0,26 a 0,57)	
Dolor renal significativo	113/961 (5)	97/483 (7)
HR (IC 95 %)	0,64 (0,47 a 0,89)	
Aumento albuminuria	195/961 (8)	103/483 (8)
HR (IC 95 %)	1,04 (0,84 a 1,28)	
Empeoramiento HTA	734/961 (31)	426/483 (32)
HR (IC 95 %)	0,94 (0,81 a 1,09)	

HR: *hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos); HTA: hipertensión arterial; IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Efectos adversos

Las tasas de efectos adversos (EA) fueron similares en el grupo tolvaptán (97,9 %) y en el grupo placebo (97,1 %), aunque aquellos que recibieron tolvaptán tuvieron una mayor frecuencia de EA relacionados con acuaresis (sed, poliuria, polidipsia y nicturia), mientras que los tratados con placebo presentaron más EA en relación con ADPKD (dolor renal o lumbar, hematuria e ITU). Un total de 23 % de los pacientes del grupo tolvaptán frente a un 13,8 % del grupo placebo abandonaron el estudio, de los cuales el 15,4 frente a 5,0 % en relación con EA. En particular, en el grupo tolvaptán estos EA fueron 8,3% por acuaresis y 1,2% por alteraciones de bioquímica hepática. El tratamiento con tolvaptán aumentó de media 2,5 mmol/l el Na sérico al finalizar la fase de titulación. Este aumento alcanzó niveles potencialmente significativos (Na sérico > 150 mmol/l) en 4 % de los pacientes con tolvaptán frente a 1,4 % en el grupo placebo. Los niveles de ácido úrico y los episodios de gota también aumentaron en el grupo tolvaptán (2,9 vs. 1,4 %) y se observó aumento de alanina aminotransferasa (ALAT) > 2,5 valor superior de normalidad (VSN) en 4,9 % del grupo tolvaptán frente a 1,2 % del placebo.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento durante 3 años con tolvaptán disminuye el aumento de volumen renal y el deterioro de función renal en pacientes con ADPKD, aunque síntomas derivados de la acuaresis (sed y poliuria) pueden limitar la tolerabilidad, y el tratamiento requiere monitorizar niveles de Na sérico, uricemia y enzimas hepáticas.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El presente ECC demuestra que el tratamiento durante 36 meses con tolvaptán a dosis altas se asocia con reducción del 50 % en la tasa de crecimiento del volumen renal, del deterioro progresivo de FG y de los síntomas asociados en pacientes con ADPKD con volumen renal elevado (> 5 veces del normal), HTA (> 80 %) y FG conservado.

Las complicaciones de ADPKD dependen del número, tamaño y localización de los quistes y el aumento progresivo del volumen renal total se ha asociado con HTA, hematuria, dolor renal y nefrolitiasis. El estudio CRISP¹ mostró que el volumen renal total medido por RNM predecía el deterioro funcional y morbilidad en ADPKD, aunque estudios posteriores de intervención con inhibidores de la vía m-TOR² parecen cuestionar su validez como variable subrogada de eficacia del tratamiento, lo que constituye la primera crítica al presente estudio, cuya variable principal es el cambio en volumen renal. Aunque el resultado de la variable secundaria, cambio en la pendiente del inverso de creatinina, sea estadísticamente significativo, su relevancia clínica es más que cuestionable dada la escasa magnitud alcanzada al cabo de los 3 años de seguimiento. Con respecto a la variable clínica combinada, solo se observaron diferencias significativas en el deterioro de función renal o el dolor renal, que ocurrieron en < 20 % de los participantes, y no en el aumento de albuminuria o empeoramiento de HTA.

Las recomendaciones de forzar la ingesta hídrica para minimizar los efectos adversos esperables del tratamiento con acuaréticos pueden explicar que las tasas de crecimiento del volumen renal sean casi un 50 % inferiores a lo habitual³ en el presente ECC por la supresión de la hormona antidiurética (ADH) endógena, lo que apoyaría esta estrategia terapéutica en estos pacientes⁴.

Finalmente, cabe destacar que hasta el 8 % de los participantes abandonan el estudio en los primeros meses por efectos adversos relacionados con la acuareisis, y que el tratamiento con tolvaptán obliga a monitorizar niveles séricos de Na y de bioquímica hepática.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Poliquistosis renal autosómica dominante.

Tema: Progresión de enfermedad renal crónica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Acuaréticos. Tolvaptán. Volumen renal. Hipernatremia.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;7:479-86.
2. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830-40.
3. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, 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.
4. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140-50.