



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Pacientes con
Poliquistosis Renal Autosómica Dominante
susceptibles de tratamiento con Tolvaptán

Patients with
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
subject to be treated with Tolvaptan

Autor

Paula Gayarre Abril

Director

Pablo Javier Íñigo Gil

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Curso académico 2016-2017

ÍNDICE

1	ABREVIATURAS	3
2	RESUMEN.....	4
3	ABSTRACT.....	5
4	INTRODUCCIÓN.....	6
4.1	Enfermedad Renal Crónica (ERC)	6
4.2	Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD)	11
5	OBJETIVOS.....	29
6	MATERIAL Y MÉTODOS	30
7	RESULTADOS	33
8	DISCUSIÓN.....	39
9	CONCLUSIONES	43
10	BIBLIOGRAFÍA.....	44

1 ABREVIATURAS

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

ERC: enfermedad renal crónica

ERCT: enfermedad renal crónica terminal

TRS: terapia renal sustitutiva

TFG o GFR: tasa de filtrado glomerular

VTR: volumen total renal

ECV: evento cardiovascular

RM: resonancia magnética

TAC: tomografía axial computarizada

PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante

PQRAR: poliquistosis renal autosómica recesiva

PKD1 o PC1: policistina-1

PKD2 o PC2: policistina-2

PKHD1: fibroquistina

Estudio TEMPO 3: 4: Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes

V2R: receptores de vasopresina 2

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

2 RESUMEN

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es el trastorno renal hereditario más frecuente, con una incidencia de 1 por cada 800 nacidos vivos y una prevalencia en la población española del 0,047%. Aproximadamente el 70% de los pacientes progresan a etapas finales de la enfermedad renal (ERCT) a una edad media de 58 años, lo que supone una indicación para recibir terapia renal sustitutiva.

Hasta hace poco no se habían demostrado intervenciones que lograran disminuir la tasa de progresión de la enfermedad, por lo que su tratamiento era puramente sintomático. Esto ha ido cambiando con el paso de los años conforme estudios como el ensayo TEMPO 3: 4, han puesto a prueba la eficacia de antagonistas del receptor de vasopresina V2, entre los que cabe destacar Tolvaptán. Basándose en los resultados de este ensayo, la EMA aprobó en mayo de 2015 su empleo:

“Tolvaptán está indicado para retardar la progresión del desarrollo del quiste y de la insuficiencia renal en pacientes con PQRAD adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 1-3 y evidencia de una enfermedad rápidamente progresiva al inicio del tratamiento”.

Ahora el objetivo del presente estudio es seleccionar qué pacientes, del total de enfermos PQRAD del Sector III (Área del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza), son susceptibles de recibir tratamiento con Tolvaptán, y para ello es necesario un intento de esclarecer qué entendemos por “enfermedad rápidamente progresiva”.

Se ha diseñado un estudio descriptivo observacional con componente retrospectivo y prospectivo, para el que se ha contado con el Registro Nacional de PQRAD.

De los 33 pacientes a estudio, tan solo 13 han presentado una progresión rápida de su enfermedad en el momento actual, pasando a ser objeto de la terapia. La decisión de iniciar tratamiento debe ir más allá de los criterios de elegibilidad, y tener en cuenta contraindicaciones y precauciones.

Aunque los efectos beneficiosos de Tolvaptán son más que evidentes, esto es solo el principio. Lo importante ahora es ver la aceptación que tiene en la práctica clínica, cómo lo tolera el paciente y cuánto repercute sobre sus actividades diarias.

Palabras clave: Poliquistosis Renal Autosómica Dominante, enfermedad renal terminal, “enfermedad rápidamente progresiva”, Tolvaptán.

3 ABSTRACT

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease. ADPKD has an incidence of 1/800 live births and a prevalence in Spanish population of 0.047%. Approximately 70% of ADPKD patients progress to end-stage kidney disease, requiring renal replacement therapy at a mean age of 58 years.

Years ago there wasn't any treatment to reduce the rate of progression of the disease, so the treatment was symptomatic. Recently, trials as TEMPO 3: 4, have tested the efficacy of vasopressin receptor antagonists (Tolvaptan) in ADPKD. According to the results of this trial, EMA approved the use of being treated with Tolvaptan in May 2015 under the following definition:

"Tolvaptan is indicated to slow down the progression of cysts development and renal failure in ADPKD patients, adults with chronic kidney disease (CKD) in stages 1-3 and evidence of rapidly progressing disease at the beginning of treatment".

Now, the aim of the present study is to select which ADPKD patients from Aragón are subject to be treated with Tolvaptan, being necessary to identify patients with "rapidly progressing disease" in our population.

A descriptive observational, retrospective and prospective study has been designed and counted which the National Registry of ADPKD.

Have been selected 33 patients, and only 13 of them have shown a rapid disease progression at the present time. They have been subject to Tolvaptan therapy. The decision for the beginning of treatment with Tolvaptan is necessary to take into account indications for treatment, also other factors as contraindications, warnings and precautions.

Although the beneficial of tolvaptan are obvious, this is just the beginning. Now, knowing the effect the drug has on the clinical practice and how much it affects the patient's daily life is the most important.

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, end-stage kidney disease, "rapidly progressing disease", Tolvaptan.

4 INTRODUCCIÓN

4.1 Enfermedad Renal Crónica (ERC)

La función renal del organismo es ejecutada por un órgano par, los riñones, cuya estructura y localización los hacen óptimos para desempeñar un papel fundamental: el mantenimiento de la homeóstasis del medio interno, mediante mecanismos de depuración, regulación del filtrado y funciones hormonales.

La incapacidad para llevar a cabo esta función, independientemente de la causa que subyace, es lo que nos lleva a hablar del término conocido como insuficiencia renal (IR). Dentro del concepto de insuficiencia renal es importante destacar dos grupos.

Hablamos de insuficiencia renal aguda (IRA) cuando la capacidad del riñón para desempeñar sus funciones cae en cuestión de horas a días, y de insuficiencia renal crónica (IRC) cuando nos encontramos ante una pérdida de función progresiva. Es en esta última donde vamos a focalizar el trabajo.

La ERC constituye una de las principales causas de muerte en el mundo desarrollado. Esto se debe a los enfermos que necesitan de diálisis o trasplante renal, pero también a aquellos que no llegan al tratamiento dializador y que presentan proteinuria o disminuciones del filtrado glomerular, lo que asocia un riesgo cardiovascular elevado y una morbimortalidad por eventos cardiovasculares que, probablemente tenga un impacto en la salud mayor que la evolución hacia la necesidad de tratamiento renal sustitutivo. ^{1, 3-5}

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por una TFG < 60 mL/ min/1.73m² o como la presencia de daño renal durante más de 3 meses, manifestada de forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen. ¹⁻⁵

- Daño renal ≥ 3 meses, manifestado por cualquiera de los siguientes síntomas:
 - Alteraciones histológicas en la biopsia renal
 - Marcadores de daño renal, incluyendo anomalías en la composición de la sangre u orina, o anomalías en las pruebas de imagen
- TFG < 60 mL/ min/1.73m² SC por ≥ 3 meses, con o sin daño renal

Figura 1. Definición de enfermedad renal crónica (KDIGO)

La clasificación de la ERC se basa en el grado de disminución de la función renal valorada por la tasa de filtrado glomerular (TFG) que constituye el mejor método para medir la función renal en personas sanas y enfermas.

La TFG varía de acuerdo a la edad, sexo y tamaño corporal. El valor normal en un adulto joven oscila entre 120-130 mL/min/1.73 m² y va disminuyendo con la edad. Una TFG inferior a 60 mL/min/ 1.73m² representa la pérdida de más del 50% de la función renal normal en adultos, y por debajo de este nivel la prevalencia de las complicaciones propias de la ERC aumenta.^{1, 3-5} (Figura 2)

La determinación de creatinina sérica no debe ser utilizada como único parámetro para evaluar la función renal. La estimación de la TFG (TFGe) mediante ecuaciones basadas en la cifra de creatinina sérica, constituye el mejor método disponible en la práctica clínica. Estudios recomiendan ecuaciones como la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) o CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)^{1, 3-5}.

Un aspecto importante de esta clasificación basada en la severidad de la enfermedad, es la aplicación de un plan de acción en cada una de las diferentes categorías, con el objetivo de prevenir o retrasar la pérdida de la función renal y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes.⁵ (Figura 3)

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
---	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

* **Factores de riesgo de ERC:** edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

† **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Figura 2. Clasificación de los estadios de ERC según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation.

Estadio	Descripción	Plan de actuación
-----	Situaciones de riesgo de enfermedad renal crónica (ver Tabla 4)	Despistaje periódico de enfermedad renal crónica y manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevenir la enfermedad renal
1	Daño renal con FG \geq 90 ml/min/1,73 m ²	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones comórbidas; tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal. Prevención cardiovascular
2	Daño renal con FG 60-89 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal
3	FG 30-59 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica. Prevención cardiovascular
4	FG 15-29 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento renal sustitutivo
5	FG < 15 ml/min/1,73 m ²	Tratamiento renal sustitutivo si procede y prevención cardiovascular

FG, filtrado glomerular.

Figura 3. Plan de actuación en los distintos estadios de enfermedad renal crónica.

Epidemiología y riesgo cardiovascular

En la década pasada más de 40.000 personas en España se encontraban en tratamiento renal sustitutivo (TRS). Actualmente esa cifra se encuentra incrementada debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento en la prevalencia de otros procesos crónicos como la diabetes mellitus, hipertensión y obesidad.^{5,6}

Algo semejante ocurre en el resto de países desarrollados, donde a pesar de que la incidencia poco a poco va estabilizándose, la prevalencia de pacientes en TRS continúa en ascenso de forma considerable. Por el contrario en países en desarrollo, los datos son muy inferiores al crecimiento esperado, que se basa fundamentalmente en población de edad avanzada con la consiguiente morbimortalidad consecuencia de la situación socio-sanitaria.^{5,6}

Teniendo en cuenta estos datos La Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Química Clínica desarrollaron un estudio con un objetivo principal: conocer la prevalencia de insuficiencia renal crónica (definida como Filtrado Glomerular menor de 60 ml/min) en una muestra representativa de la población española adulta que acude a los Centros de AP, para ello que se recogieron datos de un total de 9.223 pacientes de los cuales 7.202 (78,1%) fueron evaluables.^{5,6}

El estudio mostró que un alto porcentaje de pacientes que acuden a los centros de Atención Primaria presentan una ERC en estadio III a V (21,3%). La importancia del análisis se basa en la ERC como predictor del desarrollo de enfermedad renal crónica terminal, destacando una alta mortalidad en pacientes con FG inferior a 60 ml/min consecuencia fundamental de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la insuficiencia renal.^{5,6}

Todo esto pone de manifiesto la necesidad de identificar de forma temprana la ERC a nivel de atención primaria para lograr un mejor manejo del riesgo cardiovascular, evitar la prescripción de fármacos que repercuten sobre la función renal y facilitar la derivación a especialistas que mejoren la atención a largo plazo.

En estudios sobre población general, la prevalencia de los estadios III a V fue en USA de un 4,7%, de 4,9% en Inglaterra y 5.1% en España.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponen la principal causa de muerte en el mundo desarrollado y además un alto riesgo en el paciente con ERC. ECV y ERC se encuentran estrechamente interrelacionadas, de manera que disfunción de un órgano supone el fallo del otro, llevando en última instancia al fracaso de ambos y dando paso a lo que se conoce como síndrome cardiorenal.^{9,10}

El conflicto más importante que plantea la prevención del riesgo cardiovascular asociada a la ERC es el desconocimiento de la función renal que en la mayoría de centros se basa en la determinación de la creatinina plasmática, un parámetro que en muchas ocasiones, especialmente en mujeres de edad avanzada no refleja el grado de filtrado glomerular. De ahí la importancia de la alta prevalencia de la llamada enfermedad renal oculta (FG < 60 ml/min en pacientes que presentan una creatinina normal) encontrada en un 7,9% de la población estudiada con estas características.⁶

En la población general, la prevalencia de ECV es 13,9% en hombres y 9,3% en mujeres. En pacientes con ERC en estadios 1-5, la prevalencia de la ECV aumenta a 17,9% en hombres y 20,4% en mujeres, cifras que se elevan hasta un 40% en pacientes sometidos a diálisis, entre los cuales, un 85% muestran alteraciones de la función ventricular izquierda o alteraciones estructurales ecocardiográficas.⁹

Estudios evidenciaron una fuerte asociación entre los marcadores de ERC (disminución del FG y cociente albuminuria/proteinuria) y la progresión a enfermedad renal terminal, mortalidad y ECV. Se han propuesto varias hipótesis para comprender la base molecular que explique el vínculo entre ambas.⁹

Actualmente, los factores de riesgo tradicionales (HTA, tabaco, dislipemia y diabetes) altamente prevalentes en ERC, son insuficientes para explicar la alta incidencia de ECV en el paciente con fallo renal, lo que ha llevado a sugerir la existencia de unos factores de riesgo no tradicionales como altos niveles de factores inflamatorios y protrombóticos, bajas cifras de hemoglobina, albuminuria y alteraciones del metabolismo óseo que podrían explicar esta asociación.¹⁰ A día de hoy no existe ningún examen sistemático de detección de pacientes con ERC, sin embargo, la presencia de marcadores como albuminuria, troponinas, BNP y NT-pro-BNP entre otros, refleja una clara asociación entre ECV y ERC lo que ayuda a la detección y tratamiento.^{9,10}

El ecocardiograma ha resultado ser de gran ayuda en el diagnóstico de síndrome cardiorenal, mediciones de volúmenes cardíacos, espesor de la pared y fracción de eyección entre otros, son parámetros a tener en cuenta en cualquier paciente con ERC que presente síntomas cardíacos. En los pacientes con disfunciones sistólicas significativas está indicado recurrir a técnicas como TC o angiografía coronaria.⁹

Aunque parte del excesivo riesgo de ECV que sufre el enfermo renal se haya asociado a múltiples factores relacionados con lo cardíaco y también lo vascular incluyendo la cardiomiopatía urémica, la inflamación, estrés oxidativo etc., es previsible que existan factores implicados todavía sin descubrir que son probablemente de gran importancia.¹⁰

Etiología y tratamiento

Las causas de ERC son múltiples, por ello considero más interesante destacar que las principales causas han ido cambiando con el paso de los años. En el pasado la glomerulonefritis fue considerada la causa más frecuente, sin embargo en la actualidad, ha sido sustituida por la nefropatía diabética, especialmente en países desarrollados, seguida de la nefroesclerosis hipertensiva y pasando la glomerulonefritis a ocupar el tercer puesto.¹¹ Pero la lista de enfermedades no acaba aquí, otras como la poliquistosis renal y la toma de fármacos de forma crónica, AINES y algunos antibióticos, son también responsables del fracaso renal.

Las cifras de ERC se incrementan progresivamente y como consecuencia cada vez es mayor la necesidad de recurrir a procedimientos de diálisis y/o trasplante renal lo que supone un incremento de los costes.¹¹

Desde los inicios el trasplante renal ha sido considerado el tratamiento de elección en pacientes con ERC, sin embargo la TRS más empleada sigue siendo la diálisis, y dentro de éste grupo, la hemodiálisis, alcanzando cifras 80-90%.

El número de donaciones no es suficiente para compensar la situación generada en las listas de espera lo que lleva a investigadores a trabajar en el empleo de riñones procedentes de especies animales semejantes a la nuestra (xenotrasplante). Éstos mediante ingeniería genética logran manipular los genes con el objetivo de obtener resultados satisfactorios.^{11, 12}

Otro aspecto que considero importante enfatizar, es cómo retardar la progresión de la insuficiencia renal. Se ha visto que un control exhaustivo de la presión arterial, controles de glucemia en pacientes diabéticos y dietas con reducido componente proteico son indispensables para lograr tal fin.¹¹

4.2 Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD)

La enfermedad renal quística es una de las principales causas de ERCT y por lo tanto, una indicación común para recibir TRS. Su origen puede ser esporádico o adquirido, tratándose en la mayoría de los casos de formas hereditarias.^{13, 14}

Las heredadas, son consecuencia de mutaciones en líneas germinales de genes únicos que presentan herencia mendeliana, es en éste grupo donde se incluyen la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) y autosómica recesiva (PQRAR) entre otras.¹³

La PQRAD es la forma más común de poliquistosis renal y la cuarta causa enfermedad renal terminal en adultos. Tiene una incidencia de 1 por cada 800 nacidos vivos, siendo responsable del 7-10% de pacientes sometidos a hemodiálisis. Existen dos tipos, el tipo I aparece frente a mutaciones en el gen policistina-1 (PKD1) representando entre un 85-90% de los casos y el tipo II dónde la mutación se localiza a nivel del gen policistina-2 (PKD2) responsable del 10 al 15% restante.^{13, 14,17}

La PQRAR es mucho más infrecuente con una incidencia de 1 por cada 20.000 nacidos vivos, siendo a menudo causa de muerte fetal o neonatal por incremento de volumen renal bilateral, e hipoplasia pulmonar. Aquellos recién nacidos que logran superar el periodo neonatal con vida, acaban desarrollando insuficiencia renal y fibrosis hepática. En la PQRAR el gen que codifica la proteína fibroquística (PKHD1) se encuentra mutado.¹³

Epidemiología y tipos

La PQRAD es el trastorno renal hereditario más frecuente. Aproximadamente el 70% de los pacientes progresan a etapas finales de la enfermedad renal (ERCT) a una edad media de 58 años. Genéticamente es heterogénea y está asociada a un alto grado de variabilidad inter e intrafamiliar en el curso de la enfermedad.¹⁷

El 85% de los pacientes con mutaciones PKD1 muestran un curso de enfermedad más grave, y progresan a insuficiencia renal veinte años antes que el 15% de los pacientes con mutaciones PKD2, donde la aparición de síntomas es más tardía lo que hace que su esperanza de vida sea superior. Pacientes con ambos genes mutados presentan un curso clínico más grave. Existen otros con características típicas de PQRAD en los que no existen mutaciones de PKD1 o PKD2, lo que sugiere que puede haber una rara tercera forma de enfermedad, en la que el gen propuesto PKD3 no ha sido identificado.^{13,17}

Fisiopatología

La PQRAD es una ciliopatía que cursa con anomalías en el cilio primario, orgánulo sensorial presente en la superficie de células epiteliales que componen los túbulos renales. Estos cilios proyectan a la luz del túbulo actuando como mecanorreceptores sensibles al flujo de orina. En condiciones normales, la orina fluye sobre la superficie, dobla el cilio primario y provoca un aumento de la concentración intracelular de calcio responsable de regular vías de señalización celular.^{15,17}

Las policistinas son proteínas localizadas a nivel de estos cilios primarios cuya función es actuar en respuesta al flujo de líquido. La PKD2 se comporta como un canal de calcio, lo que explica que una anomalía a este nivel reduce las concentraciones de calcio intracelular. Por el contrario, la PKD1, hace de receptor, incrementando niveles de AMPc cuando se encuentra mutada.

El AMPc desempeña un papel crucial en la secreción de fluidos, actuando sobre la migración de la acuaporina 2 a la membrana apical aumentando así la permeabilidad osmótica. Pero parece ser que estos dos factores no son los únicos con efecto perjudicial en la génesis de esta patología.

La vasopresina se une a receptores V2 y activa una proteína G que estimula la adenilato ciclasa 6, lo que se traduce en un incremento de niveles de AMPc intracelular. Este AMPc activa la protein kinasa A (PKA) responsable de la fosforilación del factor CFTR (transmembrana de fibrosis quística) favoreciendo la acumulación de iones Cl⁻ en el lumen de los quistes y estimulando así la secreción de fluidos en su interior. A su vez el incremento de PKA activa diversos factores que responsables de la proliferación celular (B-Raf/MAPK/ERK, EGFR/ErbB, TGF α).

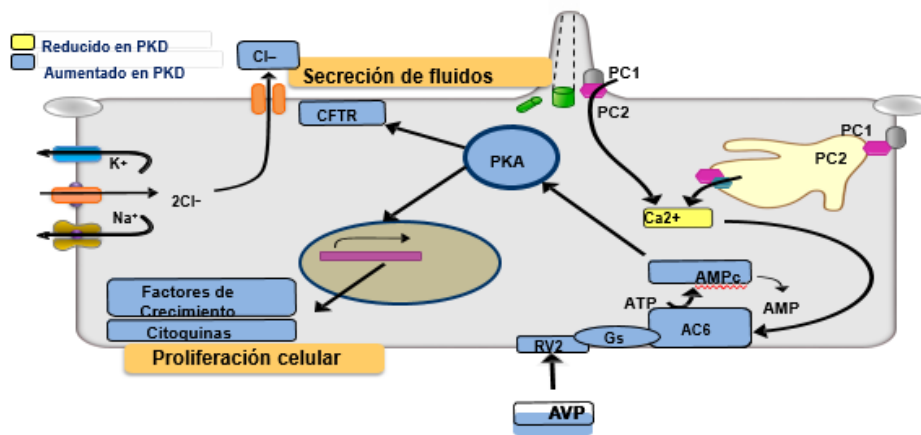


Figura 4. AVP y AMPc involucrados en CISTOGÉNESIS

Pese a las diferencias entre las distintas enfermedades renales poliquísticas, todas ellas comparten una característica común: la alteración del equilibrio entre proliferación celular y apoptosis, fundamental para el correcto crecimiento, la diferenciación del riñón y el mantenimiento de la estructura renal normal. Esto conlleva a una apoptosis persistente que destruye gran parte del parénquima renal y favorece la proliferación de los epitelios quísticos. La importancia de la apoptosis se ha estudiado en ratones mediante manipulación genética, demostrando que tras inactivar inhibidores de la apoptosis se reproduce la enfermedad renal quística.¹³

PQRAD se caracteriza por el desarrollo progresivo y el crecimiento de numerosos quistes renales bilaterales, lo que traduce defectos en la concentración de orina, hipertensión, dolor agudo y crónico, cálculos renales, hematuria, quistes e infecciones urinarias. El desarrollo y crecimiento del quiste comienza generalmente en el útero y es continuo, pero la función del riñón se conserva típicamente hasta la edad de 30-40 años. La hiperfiltración compensatoria llevada a cabo por los glomérulos sanos mantiene la tasa de filtración glomerular (TFG) de los pacientes afectados dentro de un rango normal durante largos períodos de tiempo.^{13,17}

Además de la presencia de quistes de localización renal, también son comunes en hígado, páncreas e intestino. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de aneurismas aórticos, defectos en válvulas cardíacas, y un riesgo de muerte súbita por ruptura de aneurisma intracraneal cinco veces superior al de la población general.¹³

Diagnóstico¹⁸

La PQRAD se trata de un trastorno con herencia autosómica dominante, lo que significa que los descendientes de una pareja con al menos un miembro afecto presentarán un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad.

A la hora de diagnosticar un paciente debemos de considerar la PQRAD como una enfermedad sistémica con manifestaciones renales (HTA, hematuria, infección del quiste, riñones palpables, ITU recurrentes), y extrarenales (aneurismas cerebrales, anomalías cardíacas, quistes a nivel hepáticos).

La ecografía renal es la técnica de imagen más empleada en la detección y diagnóstico de enfermedad en personas con familiar afecto. Existen unos criterios diagnósticos específicos para diferenciar la PQRAD de otras patologías renales quísticas. (Figura 5). La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son pruebas más sensibles que la ecografía clásica, pero sus inconvenientes de radiación, en el caso del TAC, y el alto coste hacen que no se empleen como procedimientos de rutina.

Criterios de Ravine (1994) para los pacientes con riesgo de mutación PKD1:

- Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1 quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años.
- Por lo menos 2 quistes en cada riñón en pacientes con edades entre 30-59 años.
- Al menos 4 quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o mayores.

Criterios de Pei (2009) para los pacientes con PQRAD con un genotipo desconocido e historia familiar positiva (=Criterios de Ravine modificados):

- Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años.
- Dos o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años.

La presencia de menos de 2 quistes renales ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo de más de 40 años.

Figura 5. Criterios diagnósticos ecográficos para PQRAD

El estudio genético de la PQRAD debe quedar reservado para:

- Familiares jóvenes de pacientes candidatos a donante vivo con ecografía no concluyente que quieren confirmar o descartar PQRAD
- Descartar enfermedad frente a solapamiento fenotípico con otras enfermedades quísticas en ausencia de antecedente familiar de PQRAD
- Diagnósticos por imagen equívocos o atípicos
- Consejo genético en pacientes con deseo gestacional

Llevar a cabo un diagnóstico genético para determinar el tipo de mutación es algo cuestionado a día de hoy. Conocer la mutación apenas modifica la aproximación terapéutica y se trata de un proceso costoso y laborioso.

Enfermedad rápidamente progresiva

Es importante conocer el riesgo que tienen estos pacientes de presentar una enfermedad rápidamente progresiva y para ello contamos con factores genéticos, clínicos y familiares.

En apartados anteriores hablábamos de genotipos pronósticos. De promedio, pacientes con mutaciones PKD1, muestran una progresión significativamente más rápida a fallo renal terminal que aquellos con mutaciones PKD2, siendo la presencia de ambas un indicador de gravedad.^{13, 17}

En base a la mutación de PKD y según parámetros clínicos, se desarrolló un sistema de puntaje de riesgo 'PRO-PKD' con valores que van de 0 a 9.¹⁷ (Figura 6)

- ≤3 puntos excluye la progresión a ERCT antes de la edad de 60 años con un valor predictivo negativo de 81.4%.
- >6 puntos predice el inicio de la ERCT antes de la edad de 60 años con un valor predictivo positivo de 90.9%.
- 4-6 puntos, el pronóstico es incierto.

El sistema de puntaje de riesgo 'PRO-PKD' permite afirmar que pacientes con una mutación PKD1 truncada junto con un inicio temprano de los síntomas clínicos (PRO-PKD > 6), son candidatos a sufrir una rápida progresión de su enfermedad.¹⁷

Being male: 1 point
Hypertension before 35 years of age: 2 points
First urological event (macroscopic haematuria, flank pain or cyst infection) before 35 years of age: 2 points
PKD2 mutation: 0 points
Non-truncating PKD1 mutation: 2 points
Truncating PKD1 mutation: 4 points

Figura 6. Puntuación de PRO-PKD para evaluar el pronóstico en PQRAD.

Aunque la variabilidad intrafamiliar se produce con respecto a la edad de inicio de la TRS, una historia familiar detallada puede proporcionar información importante en la predicción del riesgo. Se ha demostrado que pacientes PQRAD con dos miembros familiares de primer grado que han alcanzado la ERCT <58 años presenta una alta sensibilidad (75%) y especificidad (100%) de afectación por una mutación PKD1 y por tanto de progresión rápida de la enfermedad.¹⁷

Tratamiento

Hasta hace poco no se habían demostrado intervenciones que logran disminuir la tasa de progresión de la enfermedad en estos pacientes, por lo que el tratamiento de la PQRAD era sintomático y tenía como objetivo reducir la morbimortalidad asociada a las manifestaciones de la enfermedad.¹⁷

Esto ha ido cambiando con el paso de los años conforme estudios como el ensayo TEMPO 3: 4 han puesto a prueba la eficacia de antagonistas del receptor de vasopresina V2, entre los que cabe destacar Tolvaptán.¹⁷ Ya existían indicaciones de Tolvaptán a dosis diferentes como tratamiento en otras patologías (SIADH, HTA...).

Ensayo TEMPO 3: 4

El ensayo TEMPO 3: 4 es un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego donde un grupo de pacientes con PQRAD fueron asignados al azar para recibir placebo o Tolvaptán en dosis de 45 mg por la mañana en ayuno y 15 mg en la merienda pasadas 8 horas tras la toma anterior, con la intención de ir aumentando escalonadamente cada semana hasta los 90/30 mg bien tolerados. La duración del ensayo fue de 3 años y por protocolo a todos los pacientes se les aconsejó aumentar la ingesta de líquidos.¹⁷

Según los criterios de inclusión, se seleccionaron pacientes con edades comprendidas entre 18-50 años, con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 60 mL / min y un volumen total del riñón (VTR) ≥ 750 mL.¹⁷

Los resultados muestran un retraso en la tasa de crecimiento del volumen total del riñón en un 49% y en la disminución de la función renal (TFG) estimada en un 26% durante el período medio de observación de 3 años. Se demostró además, que por cada 4 años que se mantuviera este efecto se retrasaba en uno la aparición de enfermedad terminal.¹⁷

Basándose en los resultados de este ensayo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó en mayo de 2015 el uso de Tolvaptán (JINARC®) para PQRAD. Recientemente autoridades de otros países como Japón, Canadá, Corea y Suiza también han aprobado la comercialización del fármaco, mientras que en EEUU la Administración de Alimentos y Medicamentos solicita datos adicionales sobre su eficacia y la seguridad.¹⁷

La definición que da la EMA para iniciar una terapia con Tolvaptán es la siguiente:

“Tolvaptán está indicado para retardar la progresión del desarrollo del quiste y de la insuficiencia renal en pacientes con PQRAD adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 1-3 y evidencia de una enfermedad rápidamente progresiva al inicio del tratamiento”.

Es importante destacar que la decisión de iniciar el tratamiento debe ir más allá de los criterios de elegibilidad. Hay que tener en cuenta posibles contraindicaciones y eventos adversos, así como la motivación del paciente y su estilo de vida de lo que hablaremos más adelante.¹⁷

Tolvaptán (JINARC®)

Tolvaptán es un fármaco antagonista del receptor de vasopresina V2 que previene el crecimiento de quistes en riñón pero no en hígado, lo que indica el efecto específico V2R del fármaco.¹⁶

El bloqueo de éste a nivel renal ha emergido recientemente como una estrategia terapéutica prometedora en la PQRAD, sin embargo, la base fisiopatológica que explica la proliferación de quistes dependiente de V2R y la progresión de la enfermedad no se conoce en su totalidad.¹⁶

Actualmente son varias las vías de señalización V2R-dependiente que se conoce que están implicadas y perturbadas en enfermos PQRAD. Encontramos vías de señalización canónica mediada por AMPc y proteína quinasa A (PKA), vías de señalización quinasa calcio/calmodulina-dependiente, vías MAPK, vías implicadas en el control de la apoptosis y la proliferación y vías de señalización canónica Wnt todas ellas dependientes de receptores V2. ¹⁶

Tolvaptán bloquea el receptor V2 y con él toda la cascada de fosforilaciones V2R dependientes. No obstante, aunque están siendo múltiples los estudios que buscan conocerlas en su totalidad, a día de hoy los conocimientos que se tienen son finitos¹⁶

Vía de señalización canónica V2R-dependiente mediada por AMPc y proteína quinasa A (PKA).¹⁶ (Figura 7)

El V2R en el túbulo renal humano se expresa predominantemente en túbulo colector, pero también a nivel de la porción ascendente del asa de Henle y en túbulo contorneado distal, desempeñando un papel fundamental en la reabsorción de agua.

La vía de señalización canónica activa una proteína G estimuladora seguida de la activación de la adenilato ciclasa 6 y de la generación de un mensajero secundario, el AMPc, que a su vez, activa la proteína quinasa A (PKA) responsable de la fosforilación del factor CFTR (factor transmembrana de fibrosis quística) favoreciendo la acumulación de iones Cl⁻ en el lumen de los quistes y estimulando así la secreción de fluidos en su interior. A su vez el incremento de PKA activa diversos factores responsables de la proliferación celular (B-Raf/MAPK/ERK, EGFR/ErbB, TGF^α).

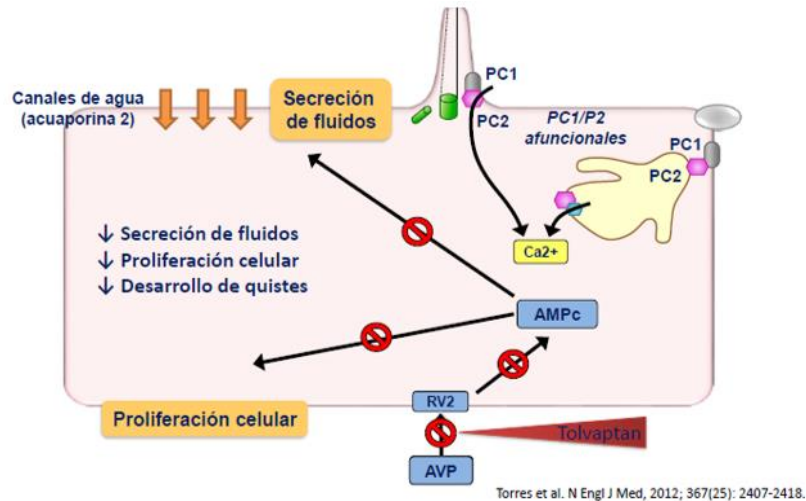


Figura 7. Vía de señalización canónica V2R-dependiente mediada por AMPc y proteína quinasa A (PKA).

Se han observado niveles aumentados de AMPc en tejidos que proliferan, lo que sugiere que la clave para el desarrollo masivo de quistes en riñón se encuentra en los niveles de AMPc aumentados por activación de V2R.

Tolvaptán bloquea los receptores de vasopresina V2 disminuyendo los niveles de AMPc lo que conlleva una menor proliferación celular y un descenso de la síntesis de líquido retardando así la aparición de quistes en PQRAD.

Vías de señalización quinasa calcio/calmodulina-dependiente mediada por V2R.¹⁶

Recientemente se ha descubierto que quinasas basofílicas adicionales como la quinasa 2 dependiente de la calmodulina, pueden estar implicada en la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc incluso tener un papel más prominente en la regulación de estos procesos fisiológicos.

Un estudio demostró que la vasopresina induce significativamente la fosforilación a distintos niveles, revelando que aproximadamente el 70% de todos los fosfopéptidos aumentados tras su administración contienen residuos de arginina o lisina en la posición -343-, hallazgo que corrobora la existencia de una fosforilación mediada por quinasas basófilas, incluyendo PKA. La vasopresina desencadena una señalización calcio/calmodulina-dependiente mediante la liberación de calcio intracelular por los receptores de rianodina. La quinasa dependiente de calmodulina es una de las quinasas más abundantes en el conducto colector.

Vía de señalización MAPK V2R-dependiente.¹⁶

Durante mucho tiempo se ha especulado acerca de que la vasopresina puede modular la vía de señalización MAPK.

El tratamiento con un agonista de V2R causó una disminución significativa en esta vía de fosforilación, lo que sugiere una actividad inhibida de MAPK. La disminución de la actividad MAPK tras tratamiento con vasopresina, asocia también una disminución de la fosforilación y la actividad de conocidos factores de transcripción MAPK-dependientes como el factor de transcripción 2 y la proteína p53.

Vías de señalización V2R-dependiente implicadas en el control de la apoptosis y la proliferación.¹⁶

Varias de las vías de señalización V2R canónicas y no canónicas descritas recientemente pueden tener papeles esenciales no sólo en la regulación de la proliferación celular, sino también en la supervivencia celular y en la prevención de la apoptosis.

Estudios revelaron que una fosforilación PKA-dependiente de agonistas Bcl2 (familia proapoptótica) reduce la fuerza motriz celular para la apoptosis mediante el control de la liberación de Bcl2. A su vez, la fosforilación de Stat5a se encuentra incrementada por activación de V2R (se sabe que Stat5a aumenta la expresión de Bcl2). La activación de V2R induce la fosforilación de Akt lo que puede contribuir al efecto antiapoptótico directo de la respuesta a la vasopresina.

Vía de señalización canónica Wnt V2R-dependiente.¹⁶

Por último, uno de los hallazgos de estudios que analizaron la señalización V2R-dependiente fue un aumento de la fosforilación de β -catenina en S552.

La β -catenina es un mediador esencial de la vía de señalización canónica Wnt y su disregulación se ha visto implicada en la patogénesis de enfermedades renales císticas en numerosos estudios.

Beneficios y conclusiones del antagonismo V2R¹⁶

El bloqueo V2R, conducen a poliuria y por tanto a un caudal tubular alterado. Por ello, es concebible que los efectos dependientes del flujo transmitidos a través de la estimulación de las vías comentadas estén implicados en el efecto beneficioso de los antagonistas V2R. Gran parte de este efecto puede ser atribuido no sólo a la vía clásica canónica de señalización V2R, sino también, al resultado de modular otras vías no canónicas como el sistema de señalización Wnt. El empleo de la inhibición V2R podría ser aún más potente una vez identificadas vías no canónicas.

En vistas futuras se espera alcanzar una mejor comprensión de estas vías con el objetivo de encontrar respuestas a las incógnitas de ¿cuáles son las redes de señalización que se ven afectadas por la inhibición de V2R en pacientes con PQRAD? o ¿cuáles son los componentes moleculares del cambio fenotípico en respuesta al AMPc? y poder así desarrollar nuevas terapias adicionales.

Criterios de inclusión a tratamiento con Tolvaptán¹⁷

Volviendo a la definición que da la EMA para iniciar una terapia con Tolvaptán:

“Tolvaptán está indicado para retardar la progresión del desarrollo del quiste y de la insuficiencia renal en pacientes con PQRAD adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 1-3 y evidencia de una enfermedad rápidamente progresiva al inicio del tratamiento”.

Vamos a ir analizando una por una las condiciones que debe de cumplir el paciente con PQRAD para ser candidato a tratamiento con Tolvaptán. Lo más importante es identificar a los pacientes con progresión rápida de la enfermedad demostrada o probable progresión rápida, éstos últimos no deben iniciar el tratamiento, pero sí deben seguirse para reevaluar la indicación después de 3-5 años.

- Pacientes en estadios 1-3 de ERC. (GFR >30 ml/min/1,73m²).

En el análisis del ensayo TEMPO 3: 4 se observó una disminución de la TFG del 16, 29 y 31% en los estadios 1, 2 y 3 respectivamente, lo que muestra una baja eficacia renoprotectora del Tolvaptán en la etapa 1 de ERC que nos llevaría a excluir a estos pacientes del tratamiento si nos basáramos en un análisis coste-efectividad. No obstante es necesario recordar que la función renal puede permanecer estable durante un largo tiempo antes de progresar a fallo renal, por tanto TFG es una medida menos válida en etapas tempranas donde los pacientes son jóvenes.

Cuando se utilizó VTR no se observó un efecto menor en estadios tempranos. Actualmente, no hay indicios que sugieran que el Tolvaptán sea menos eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes con ERC etapa 1, pero es importante destacar que el uso de Tolvaptán en esta categoría de pacientes se limitará a aquellos que probablemente tengan una enfermedad de rápida progresión.

Uno de los criterios de inclusión fue un aclaramiento de creatinina $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Debido a la secreción de creatinina tubular hubo una sobreestimación de la TFG en un 20% lo que incluyó un número considerable de pacientes con GFR, $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Un análisis posterior indicó que en estos pacientes, la eficacia del tratamiento fue similar o incluso ligeramente superior que en aquellos con mayor GFR pero como el número de pacientes de estas características era reducido, no se consideró suficiente para justificar el tratamiento en este grupo. Actualmente el estudio REPRISE investiga la indicación de Tolvaptán en niveles bajos de GFR ($25-65 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

- Edad comprendida entre los 18-50 años.

Existe una prohibición de terapia con Tolvaptán en pacientes de edades inferiores a 18 años, en cambio, no existe indicación del fármaco en edades > 50 años. En este último grupo, no hay suficientes estudios que lo demuestren, y además, se ha visto que la PQRAD progresa con el tiempo, lo que obliga a interpretar los marcadores de gravedad de enfermedad y el pronóstico en relación con la edad. No obstante, estos pacientes podrían ser susceptibles a tratamiento según criterio clínico de su médico.

REPRISE es un estudio futuro que incluye a pacientes con edades de hasta 65 años con el objetivo de obtener nuevos resultados y con ellos, ampliar las indicaciones del fármaco para que un mayor número de enfermos puedan beneficiarse.

Se considera que los pacientes PQRAD con un GFR relativamente alto para su grupo de edad es poco probable que vayan a desarrollar una progresión rápida de la enfermedad.

- > 50 años con GFR $> 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ que es el nivel mínimo de GFR para el inicio del tratamiento.
- 40-50 años con cifras de GFR $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (ERC estadios 1 y 2).
- 30-40 años que tengan un eGFR $> 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (etapa1).

Siempre, en casos individuales, puede ser prudente permitir cierta flexibilidad, teniendo también en cuenta la motivación del paciente.

De aquí deducimos que Tolvaptán está indicado en pacientes PQRAD adultos con edades <50 años con etapas ERC 1-3 (eGFR >45mL/min/1,73 m²) que hayan demostrado o puedan presentar una enfermedad rápidamente progresiva, pero que el estadio de ERC debe interpretarse en relación con la edad.

Recomendamos no iniciar Tolvaptán en aquellos pacientes PQRAD que no se encuentre en fase de rápida progresión en el momento actual, destacando la importancia de realizar controles periódicos de la enfermedad en este grupo.

- Pacientes PQRAD con enfermedad rápidamente progresiva.

El principal resultado de la PQRAD es la enfermedad renal terminal (ERCT). Para definir enfermedad rápidamente progresiva nos centramos en la aparición de ERCT en edades tempranas, y como no existe una definición aceptada como tal, hablaremos de ERCT que aparece antes de la edad media de inicio de la terapia de reemplazo renal en PQRAD, en Europa por ejemplo es de alrededor de 58 años de edad.

Diferentes estudios tratan de identificar marcadores que ayuden a predecir la rápida progresión. Dos han destacado por encima de los demás: la función renal, evaluada por el GFR y el VTR.

Ya hemos comentado que el cambio de GFR en fases tempranas de la enfermedad es un valor muy limitado dado que la función renal permanece relativamente estable durante periodos prolongados de tiempo. El VTR por contra, aumenta típicamente en etapas iniciales, mucho antes de que la función renal disminuya. Cambios en el VTR predicen futuras pérdidas de GFR.

Identificar con confianza una “rápida progresión” requiere una disminución de GFR apoyada por mediciones múltiples y asegurar que se debe a PQRAD descartando relación con otras enfermedades o medicamentos tipo DM, AINES...

Una disminución anual confirmada del GFR $\geq 5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ en 1 año, y/o $\geq 2.5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$ durante un período de 5 años, define una enfermedad rápidamente progresiva.

El aumento de VTR se corresponde con un aumento en el volumen total de quistes. La resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computarizada (TAC) son los métodos más fiables y precisos, prefiriéndose la RM por motivos de seguridad. Medir VTR mediante ultrasonido es más accesible y menos costosos pero su fiabilidad es inferior.

Un aumento VTR >5% al año por mediciones repetidas (preferiblemente tres o más, cada una con al menos un intervalo de 6 meses por RM) define una enfermedad rápidamente progresiva.

Los riñones grandes se relacionan no sólo con la progresión de la enfermedad, sino también con la estatura y la edad del paciente. Un cierto VTR tiene significado diferente en pacientes con estatura grande o pequeña, jóvenes o ancianos. Esto nos obliga a ajustar el VTR por altura y edad y un ejemplo de ello es la Clasificación Mayo.

Una muestra de pacientes fue seguida durante 6 meses en los que se les determinó el GFR y clasificó en dos grupos. Por un lado, el paciente "típico" con distribución de quistes difusa y bilateral, reemplazo de leve a grave del tejido renal por quistes, y quistes que contribuyen por igual al volumen total renal. Y por otro el "atípico" que no cumple los criterios anteriores. Los pacientes "típicos" fueron a su vez subclasificados según VTR para la edad (marcados 1A-1E).

Las pendientes de GFR a lo largo del tiempo fueron significativamente diferentes entre las subclases excepto para los pacientes 1A. La frecuencia de ERCT a los 10 años aumentó 2,4% en la subclase 1A progresivamente hasta alcanzar 66,9% en 1E.

Los pacientes 1C, 1D y 1E, que se corresponden con una disminución de GFR predicha $\geq 2,5$ mL/min/1,73 m² al año, tienen una progresión rápida de la enfermedad lo que les hace susceptibles de tratamiento con Tolvaptán siempre y cuando cumplan los criterios anteriores. Los pacientes con enfermedad atípica, en general, muestran una enfermedad no rápidamente progresiva en el momento del estudio, que no justifica el tratamiento, pero sí un seguimiento cercano.

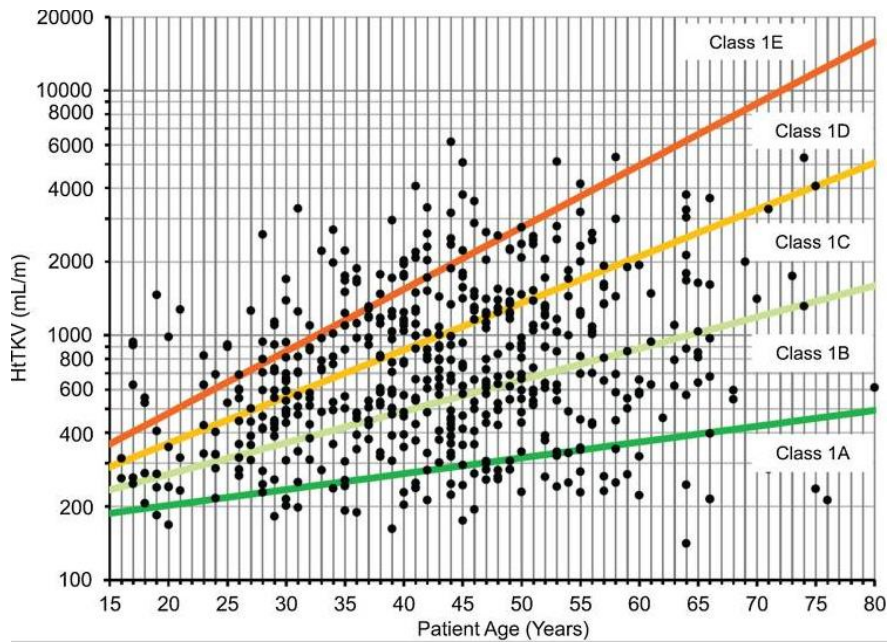


Figura 8. Clasificación de Mayo para la predicción de progresión de enfermedad en PQRAD según el VTR ajustado por altura y edad.

Paralelo a la Clasificación Mayo, estudios de CRISP sugirieron que una longitud renal de 16,5 cm medida por ultrasonido, califica a los pacientes menores de 45 años en susceptibles de enfermedad rápidamente progresiva. En este estudio, la longitud de riñón no se normalizó por altura y edad del paciente, lo que lo hace útil para identificar sujetos jóvenes PQRAD con riñones claramente aumentados o disminuidos para su altura y edad, en los que puede no ser necesaria la RM. En el resto de casos, se sugiere el uso de la RM para medir con precisión el VTR y predecir la tasa de progresión de la enfermedad.

Algoritmo para evaluar enfermos PQRAD susceptibles a tratamiento.¹⁷

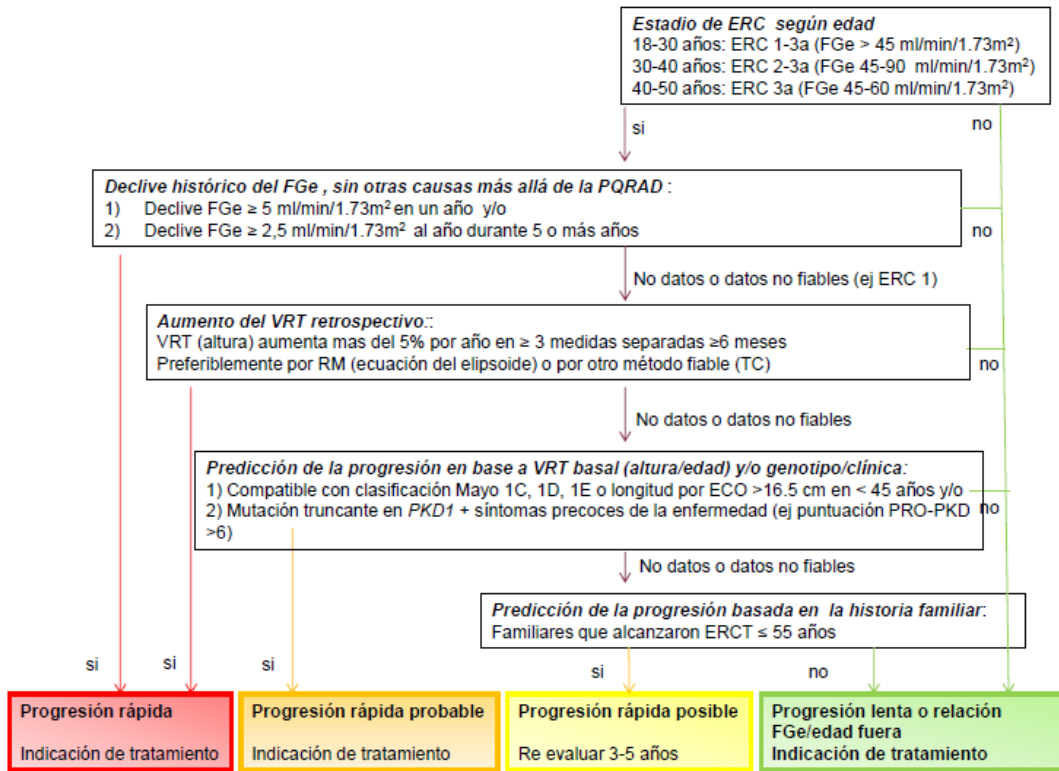


Figura 9. Algoritmo para evaluar la indicación de tratamiento en PQRAD.

Este algoritmo es otra herramienta de ayuda más para evaluar si la enfermedad está progresando rápidamente en el momento actual teniendo en cuenta la disminución documentada del GFR, el VTR y otros factores.

Se comienza evaluando los marcadores más fiables de progresión, continuando con indicadores menos definitivos en aquellos casos en los que los datos históricos sobre GFR o VTR no están disponibles o no son confiables.

El algoritmo surge como la mejor oportunidad de identificar a los pacientes con enfermedad de rápido progreso que tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia, mejorando así la relación beneficio-riesgo y la rentabilidad del tratamiento.

Indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de Tolvaptán¹⁷

Anteriormente comentábamos que la decisión de iniciar el tratamiento va más allá de los criterios de elegibilidad y que es necesario tener en cuenta otros factores como contraindicaciones, advertencias y precauciones.

Entre los efectos adversos del Tolvaptán encontramos la toxicidad hepática. Durante el uso del medicamento se observaron cifras de ALT y AST tres veces por encima de los límites normales, algunos pacientes mostraron incrementos de la bilirrubina que duplicaban la normalidad y otros presentaban aumento simultáneo de ambas lo que se consideró como señal de alto riesgo.

Casi todos los casos de anomalías en la función hepática fueron reversibles tras el cese del fármaco y se produjeron durante los primeros 18 meses de tratamiento por lo que se aconseja una monitorización mensual hepática durante estos, prolongándola hasta 3 meses después. Tan solo un 1.2% de las pérdidas del estudio fueron por efectos adversos a nivel hepático.

Más allá de lo hepático, aunque la asociación todavía es dudosa, en general se habla de precauciones especiales para el uso de Tolvaptán en enfermedad de gota, pacientes en tratamiento con diuréticos, enfermos diabéticos por riesgo de hiperglucemia y posibles problemas de disfunción/micción vesical en los que es importante una historia urológica detallada.

Por otro lado, no se dispone de datos o estos son limitados, en lo relativo al uso de Tolvaptán en mujeres embarazadas, lactantes o fértiles. Aunque estudios en animales muestran toxicidad reproductiva, excreción del fármaco en leche materna y repercusión sobre la fertilidad femenina, se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Las mujeres potencialmente fértiles deben usar métodos anticonceptivos adecuados mientras estén en tratamiento.

El bloqueo del receptor de vasopresina V2 por acción del Tolvaptán induce una fuerte respuesta de acuaporinas dosis dependiente, probando un volumen de orina promedio de 5-6 L/día en dosis de 90/30 mg. Como consecuencia los pacientes experimentan sed, sequedad de boca, poliuria y nicturna con descanso nocturno perturbado. Este fue el principal motivo de abandono del estudio, suponiendo un 8%.

Es necesario aconsejar a los pacientes que dejen de tomar Tolvaptán en caso de deshidratación inminente, por vómitos, diarrea o sudoración excesiva y recomendarles que su ingesta de líquidos sea abundante.

Un dato importante a tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento con Tolvaptán es la caída aguda del GFR al comienzo de la terapia, reversible tras su retirada. Esto obliga a interrumpir Tolvaptán a medida que los pacientes se van acercando a ERCT, permitiendo así una mejoría de su TFG y retrasando la aparición de ERCT.

En cuanto a las dosis de inicio se recomienda empezar con 45 mg por la mañana y 15 mg por la tarde e ir aumentando hasta 60/30 y 90/30 mg respectivamente conforme el paciente lo tolere.

Los resultados del ensayo TEMPO 3: 4 muestran que el efecto del Tolvaptán sobre la tasa de crecimiento del tamaño renal fue mayor durante el primer año que durante el segundo y tercer año de tratamiento, pero no indican disminución de la eficacia respecto a cifras de FG a lo largo de los 3 años que duró el ensayo, por lo que a día de hoy se considera racional prolongar el tratamiento más allá de los tres años de estudio hasta que se demuestre lo contrario.

No obstante, el ensayo TEMPO 4: 4 que prolonga dos años más el seguimiento de los pacientes incluidos en TEMPO 3: 4, está en marcha y a la espera de futuros resultados próximamente.

5 OBJETIVOS

El **objetivo principal** del estudio es seleccionar qué pacientes, del total de enfermos con PQRAD del Sector III (Área del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza), cumplen criterios de “enfermedad rápidamente progresiva” y por tanto son susceptibles de recibir tratamiento con un nuevo fármaco aprobado recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tras publicarse los resultados del ensayo TEMPO 3: 4.

El fármaco a estudio es Tolvaptán, un antagonista del receptor de vasopresina V2 que previene el crecimiento de quistes en el riñón de estos pacientes con la intención de mejorar la calidad de vida y ralentizar el curso de la enfermedad.

Entre los **objetivos secundarios** del presente trabajo encontramos:

- Proceder al inicio del Registro Nacional de PQRAD en Aragón
- Conocer la epidemiología de la PQRAD en nuestro entorno
- Filiar y conocer las familias con PQRAD en la población de Aragón

6 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Hemos diseñado un estudio descriptivo observacional con componente retrospectivo dado que la recolección de datos se ha centrado en la historia clínica del paciente, y a su vez prospectivo, pues durante todo el periodo de duración del estudio se han ido incluyendo nuevos pacientes conforme aparecían.

En este estudio hemos trabajado con el Registro Nacional de PQRAD, que inauguramos en Aragón, concretamente en Zaragoza, en Enero de 2017 a raíz del presente trabajo.

En el registro, desde su comienzo hasta la fecha actual, tenemos identificados 48 pacientes, con edades entre 17 y 88 años, de los cuales, 25 son mujeres y los 23 restantes son hombres. Del total, un 31,25% está recibiendo o ha recibido algún tipo de TRS y el 68.75% restante presentan ERC en diferentes estadios.

La base de datos recoge información variada de los pacientes, por un lado datos generales como nombre y apellidos y fecha de nacimiento del enfermo, y por otro, datos específicos de la patología a estudio: edad al diagnóstico y motivo de consulta, antecedentes familiares, y en caso de haberlos, tipo de parentesco, edad actual del familiar y edad al diagnóstico de su ERCT o éxitus.

También hemos recopilado datos clínicos: cifra de creatinina al diagnóstico, tipo de TRS en caso de haberse sometido, antecedentes personales de HTA y edad al diagnóstico de ésta, infección de quistes o eventos de hematuria macroscópica, presencia de quistes a nivel hepático con o sin hepatomegalia, historia de ECV o aneurismas cerebrales, y por último tipo de mutación de PQRAD si se conoce.

02_500016_524 - -

NHC	Nombre	Apellido 1	Apellido 2	Sexo	Fecha nac.	Edad	Fecha éxitus
Estatura (cm)	Raza negra	Teléfonos		eMail	Provincia	Municipio	
	<input type="checkbox"/>				ZARAGOZA	ZARAGOZA	

Historia de la enfermedad | Seguimiento | Observaciones

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO Blesa - Pablo Javier Iñigo Gil

Historia | Familiares afectados

Diagnóstico		Función renal en el momento del diagnóstico				Terapia renal sustitutiva inicial	
Edad	Motivo	Creatinina	MDRD	CKD-EPI	Año	Terapia	
		$\mu\text{mol/L}$	mg/dL	mL/m/1,73 m^2			

Eventos Cardiovasculares		Aneurismas intracraneales		Mutación	HTA
Año	Evento CV	Aneurismas intracraneales		Mutación	HTA
<input checked="" type="checkbox"/>					

Quistes hepáticos		Infección quística renal		Hematuria macroscópica	
Quistes hepáticos	Hepatomegalia	Año	Tratamiento	Año	Tratamiento
	Quística	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
			Antibiótico		

5.2 Población

Para el presente trabajo contamos con un total de 48 pacientes, previamente identificados en el Registro Nacional, sobre los que hemos aplicado una serie de criterios de inclusión, tras los cuales 33 de ellos han pasado a ser objeto del estudio.

La muestra la componen 33 individuos, de entre 17 y 63 años, 17 mujeres y 17 hombres, diagnosticados de PQRAD, y que a día de hoy continúan en seguimiento en Consultas Externas del HCU.

- Criterios de inclusión: Todos paciente diagnosticado de PQRAD independientemente del estadio de enfermedad renal.
- Criterios de exclusión: Aquellos enfermos sometidos en el pasado o en el presente a terapia renal sustitutiva dializadora o trasplante renal.

5.3 Variables a estudio

Género y etnia. El cálculo del filtrado glomerular (GFR) se ha llevado a cabo mediante la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Esta fórmula estima el GFR o TFG mediante el uso de niveles de creatinina en plasma y edad, pero también se sirve de variables como raza y género para un mayor ajuste. Ser varón, ayuda a una progresión rápida de la enfermedad.

$$TFG = 141 \times \min\left(\frac{Cr\ sérica}{k}, 1\right)^a \times \max\left(\frac{Cr\ sérica}{k}, 1\right)^{-1,209}$$

$$\times 0,993^{Edad} \times 1,018 \text{ si es mujer} \times 1,1,59 \text{ si es negro}$$

Figura 10. Ecuación CKD-EPI (k= 0,7 en mujer ó 0.9 en hombre; a= - 0,329 en mujeres y - 0,411 en hombres)

Edad. Es una variable a tener en cuenta a la hora de calcular GFR, y además, un criterio de inclusión al tratamiento. Pacientes con edades inferiores a 18 años quedan directamente excluidos, mientras que edades por encima de los 50 años no suponen una indicación pero tampoco una contraindicación absoluta.

Antecedentes familiares PQ. En pacientes con al menos un familiar en enfermedad renal terminal (ERCT) a edades precoces <58 años, secundaria a enfermedad poliquística, es suficiente para afirmar una progresión rápida

Cifras de Creatinina. Requisito para el cálculo del GFR.

Volumen total del riñón (VTR). VTR medido en repetidas ocasiones y preferentemente mediante RM o en su defecto TC. La longitud renal por ultrasonido se reserva para sujetos jóvenes con riñones claramente aumentados o disminuidos para su altura y edad, en los que puede no ser necesaria la RM.

HTA. El diagnóstico de HTA en edades inferiores a 35 años, supone un factor que favorece la progresión rápida de enfermedad.

Síntomas clínicos de inicio temprano. Un primer evento urológico antes de los 35 años: hematuria macroscópica, dolor en flanco o infección de un quiste, es también predictor de enfermedad rápidamente progresiva.

Tipo de mutación. Aunque en el estudio no hemos podido conocer el tipo de mutación del paciente dado la inexistencia de estudios genéticos, es de interés para estudios futuros destacar que una mutación PKD1 truncada favorece una progresión rápida, y mutaciones PKD2 orientan hacia una progresión lenta.

5.4 Análisis estadístico

Para la recogida de datos de los pacientes hemos empleado hojas Excel (versión 2013). Son pocos los datos de este estudio que requieren de tratamiento estadístico dado que ha sido una selección de pacientes. Los datos descriptivos han sido tratados mediante el uso de medias (\bar{X}) \pm desviaciones estándar (DE).

7 RESULTADOS

Los criterios para seleccionar pacientes con PQRAD susceptible a tratamiento con Tolvaptán vienen definidos por la EMA tras publicarse el ensayo TEMPO 3: 4.

“Tolvaptán está indicado para retardar la progresión del desarrollo del quiste y de la insuficiencia renal en pacientes con PQRAD adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 1-3 y evidencia de una enfermedad rápidamente progresiva al inicio del tratamiento”.

De los 48 individuos identificados en el registro el 31,25% (15) está recibiendo o ha recibido algún tipo de TRS. El 68.75% (33) restante, presenta ERC en diferentes estadios.

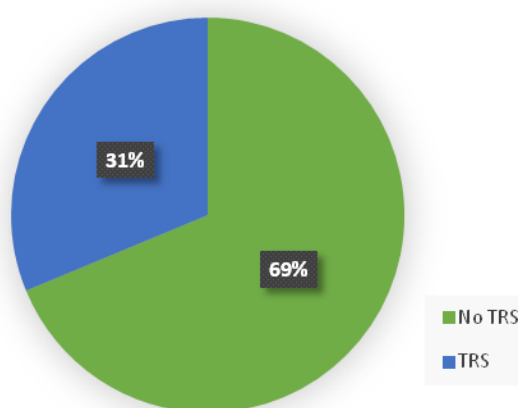


Figura 11. Clasificación de los pacientes según TRS o no TRS.

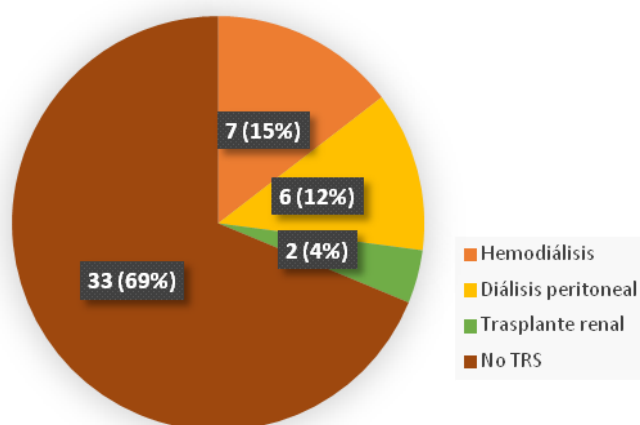


Figura 12. Distribución de pacientes según tipo TRS recibida.

Las funciones renales de todos ellos en el momento de su incorporación al estudio se muestran a continuación. (Tabla 1)

El 22,91% (11) de los enfermos presentan ERC en estadio 1 de los cuales seis son mujeres y cinco son hombres, con una media de creatinina de $110,00 \pm 10,79$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $0,81 \pm 0,13$ desviaciones estándar.

El 27,08% (13) presentan ERC en estadio 2, seis mujeres frente a siete hombres. Una media de creatinina de $72,15 \pm 8,23$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $1,09 \pm 0,2$ desviaciones estándar.

Un 20,83% (10) presentan ERC en estadio 3b, seis mujeres frente a cuatro hombres. Una media de creatinina de $37,80 \pm 3,71$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $1,76 \pm 0,30$ desviaciones estándar.

El 6,25% (3) presentan ERC en estadio 4, tres mujeres y ningún hombre, con una media de creatinina de $23,00 \pm 6,93$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $2,56 \pm 0,73$ desviaciones estándar.

El 22,91% (11) restante presentan ERC en estadio 5, cinco mujeres y seis hombres. Una media de creatinina de $6,55 \pm 2,42$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $8,03 \pm 1,92$ desviaciones estándar. De los 48 iniciales ninguno se encuentra en estadio 3a ERC.

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3a	Estadio 3b	Estadio 4	Estadio 5
Nº (%)	11(22,91%)	13(27,08%)		10(20,83%)	3 (6,25%)	11(22,91%)
Sexo (F/M)	6/5	6/7		6/4	3/0	5/6
$\bar{X} \pm DE$ (Creat)	$110 \pm 10,79$	$72,15 \pm 8,23$		$37,80 \pm 3,71$	$23, \pm 6,93$	$6,55 \pm 2,44$
$\bar{X} \pm DE$ (FG)	$0,81 \pm 0,13$	$1,09 \pm 0,2$		$1,76 \pm 0,30$	$2,56 \pm 0,73$	$8,03 \pm 1,92$

Tabla1. Distribución de la función renal del total de pacientes identificados en el registro.

Nº= número de pacientes. F/M= femenino/masculino. \bar{X} = media aritmética. DE= desviación estándar. Creat= creatinina. FG= filtrado glomerular.

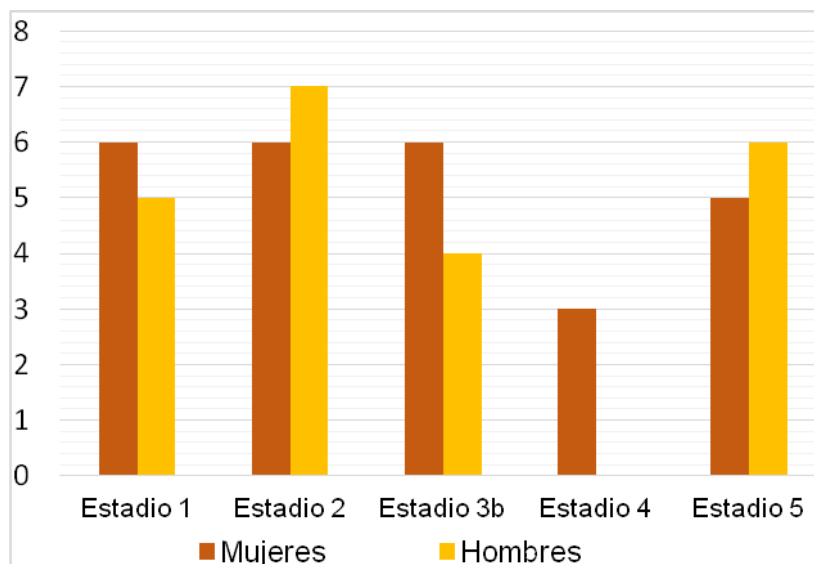


Figura 13. Distribución de los pacientes del registro según sexo y estadio de ERC

Sobre el total de pacientes pasamos a aplicar los criterios de inclusión y exclusión a la muestra. Son objeto del presente estudio todos los pacientes diagnosticados PQRAD independientemente del estadio de enfermedad renal, quedando excluidos aquellos enfermos sometidos en el pasado o en el presente a TRS.

Tras esta primera selección se identifican 33 individuos con probabilidad de recibir Tolvaptán. La función renal de este grupo viene reflejada en la tabla 2.

El 30,33% (10) de los enfermos presentan ERC en estadio 1, cinco mujeres y cinco hombres, con una media de creatinina de $109,99 \pm 11,37$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $0,82 \pm 0,13$ desviaciones estándar.

El 36,36% (12) presentan ERC en estadio 2, cinco mujeres frente a siete hombres. Una media de creatinina de $72,00 \pm 8,58$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $1,10 \pm 0,20$ desviaciones estándar.

El 27,27% (9) presentan ERC en estadio 3b, cinco mujeres y cuatro hombres. Una media de creatinina de $37,22 \pm 3,42$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $1,81 \pm 0,27$ desviaciones estándar.

El 6,06% (2) restante presentan ERC en estadio 4, dos mujeres con una media de creatinina de $27,00 \pm 0,00$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $2,15 \pm 0,11$ desviaciones estándar.

De los 33 pacientes seleccionados en la muestra ninguno presenta enfermedad renal crónica en estadio 5.

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3a	Estadio 3b	Estadio 4	Estadio 5
Nº (%)	10(30,33%)	12(36,36%)		9 (27,27%)	2 (6,06%)	
Sexo (F/M)	5/5	5/7		5/4	2/0	
$\bar{X} \pm DE$ (Creat)	109,99 \pm 11,37	72 \pm 8,58		37,22 \pm 3,42	27 \pm 0	
$\bar{X} \pm DE$ (FG)	0,82 \pm 0,13	1,10 \pm 0,20		1,81 \pm 0,27	2,15 \pm 0,11	

Tabla 2. Distribución de la función renal en los pacientes incluidos en la muestra.

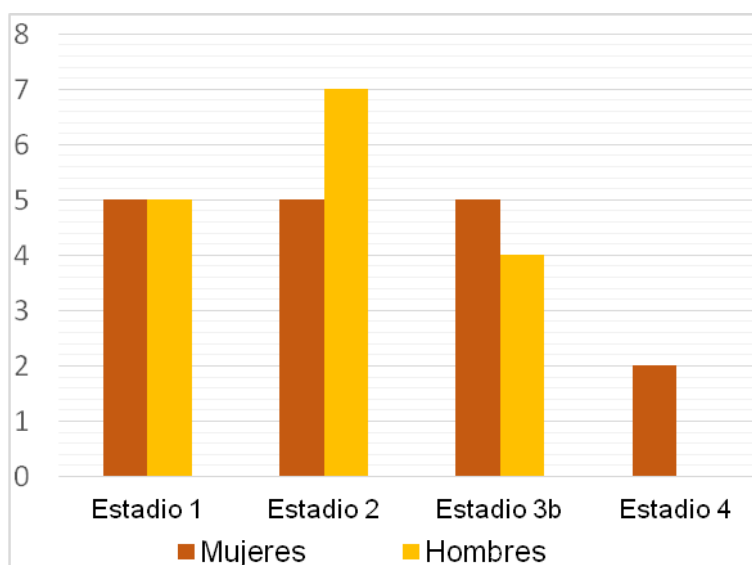


Figura 14. Distribución de pacientes incluidos en la muestra según sexo y estadio de ERC.

A continuación, para seleccionar los pacientes susceptibles de Tolvaptán aplicamos los criterios de inclusión al tratamiento siguiendo el algoritmo ya mencionado en apartados anteriores y que aparece a continuación. (Figura 9)

De esta manera hemos podido incorporar y excluir pacientes hasta quedarnos con aquellos que son partidarios de iniciar tratamiento con el fármaco a estudio.

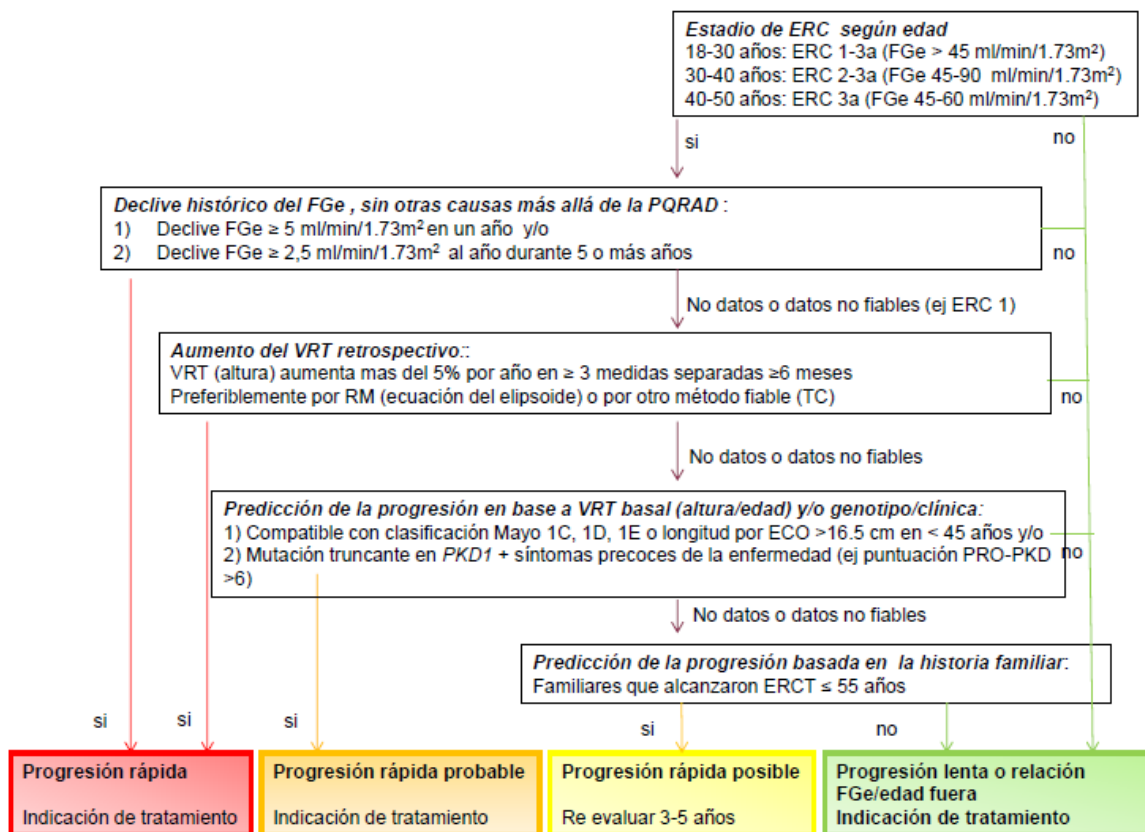


Figura 9. Algoritmo para evaluar la indicación de tratamiento en PQRAD.

Una vez finalizado el análisis, se observa que del total de los 33 pacientes de la muestra, tan solo 13 enfermos presentan una enfermedad rápidamente progresiva en el momento actual. Las funciones renales de este grupo aparecen reflejadas en la siguiente tabla. (Tabla 3).

El 23,08% (3) de los enfermos presentan ERC en estadio 1. Una mujer frente a dos varones con una media de creatinina de $104,00 \pm 17,06$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $0,86 \pm 0,17$ desviaciones estándar.

El 61,53% (8) presentan ERC en estadio 2. Cuatro mujeres y cuatro hombre con una media de creatinina de $73,25 \pm 9,35$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $1,08 \pm 0,24$ desviaciones estándar.

Por último, un 45,38% (2) presentan ERC en estadio 3b. Se trata de dos mujeres con una media de creatinina de $37,00 \pm 2,83$ desviaciones estándar y un filtrado glomerular de $1,53 \pm 0,06$ desviaciones estándar.

Como se puede observar, ningún rápido progresador se encuentra en estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica.

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3a	Estadio 3b	Estadio 4	Estadio 5
Nº (%)	3 (23,08%)	8 (61,53%)		2 (15,38%)		
Sexo (F/M)	1/2	4/4		2/0		
$\bar{X} \pm DE$ (Creat)	104 \pm 17,06	73,25 \pm 9,35		37 \pm 2,83		
$\bar{X} \pm DE$ (FG)	0,86 \pm 0,17	1,08 \pm 0,24		1,53 \pm 0,06		

Tabla 3. Distribución de la función renal en pacientes susceptibles de Tolvaptán.

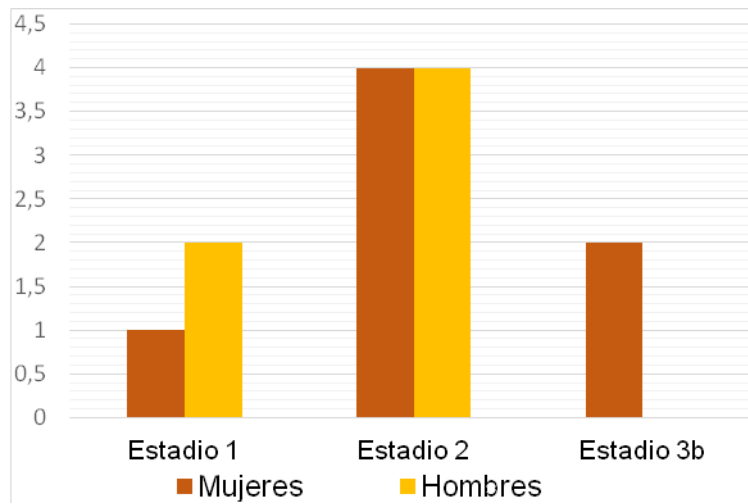


Figura 15. Distribución de pacientes susceptibles de Tolvaptán según sexo y estadio de ERC.

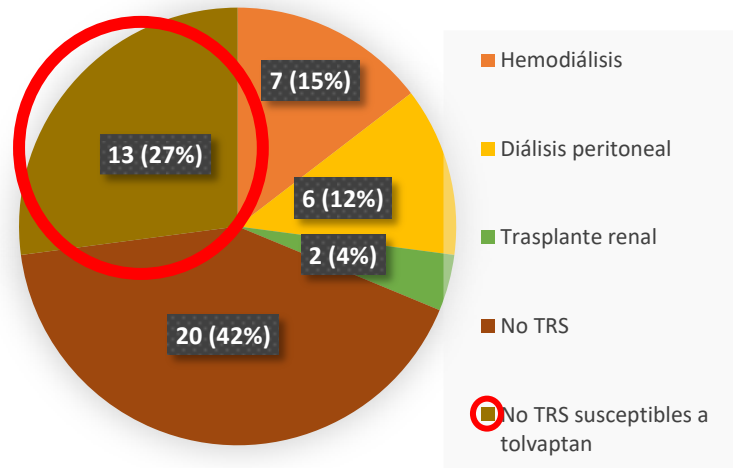


Figura 16. Total de pacientes identificados en el Registro Nacional de PQRAD: Pacientes susceptibles de Tolvaptán.

8 DISCUSIÓN

El objetivo final del trabajo es conocer los pacientes con PQRAD del área del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, susceptibles de recibir terapia con Tolvaptán. Para llevar a cabo la selección hemos aplicado los criterios de inclusión al tratamiento, entre los que cabe destacar la importancia de una enfermedad rápidamente progresiva.

Diferentes estudios tratan de identificar marcadores que ayuden a predecir esa rápida progresión, a día de hoy dos destacan por encima de los demás, el GFR y el VTR medido por RM o TAC. Medir VTR mediante ultrasonido es más accesible y menos costosos pero su fiabilidad es inferior.

Conocer el tipo de mutación o la existencia de antecedentes familiares de PQRAD y antecedentes personales de síntomas precoces de enfermedad, son indicadores menos definitivos a los que recurrir en aquellos casos en los que los datos históricos sobre función renal o VTR no estén disponibles o no sean confiables.

El presente estudio parte de los 48 pacientes recogidos en el Registro Nacional de PQRAD. Sobre ellos aplicamos los criterios de inclusión y exclusión a la muestra de trabajo, quedando excluidos 15 que recibían en el presente o en el pasado algún tipo TRS, y pasando los 33 restantes a ser objeto del trabajo. Éstos últimos fueron sometidos al algoritmo de selección y tan solo 13 resultaron presentar enfermedad rápida en ese momento y por tanto ser susceptibles de Tolvaptán.

Las funciones renales en los distintos grupos han ido oscilando conforme perdían participantes. Los 48 iniciales presentaban una ERC distribuida de la siguiente manera: E1: 22,91% (11), E2: 27,08% (13), E3b: 20,83% (10), E4: 6,25% (3) E5: 22,91% (11).

En los 33 seleccionados la enfermedad renal crónica quedó representada así: E1: 30,33% (10), E2: 36,36% (12), E3b: 27,27% (9), E4: 6,06% (2). Ninguno de ellos se encuentra en estadio 5 y esto se debe a que el total ERC en estadio 5 del grupo inicial se corresponde con pacientes sometidos a TRS, lo que supone un criterio de exclusión al estudio.

Por último, de los 13 pacientes susceptibles de recibir tratamiento con Tolvaptán el 23,08% (3) presentó ERC en estadio 1, el 61,53% (8) en estadio 2 y el 45,38% (2) en estadio 3b.

Como se puede observar, ningún rápido progresador se encuentra en estadios 4 y 5 de su enfermedad renal, lo que apoya una correcta aplicación de los criterios de inclusión al fármaco entre los que aparece éste. (Pacientes en estadios 1-3 de ERC).

Todas las variaciones que acabo de comentar pueden observarse en la siguiente figura. (Figura 17)

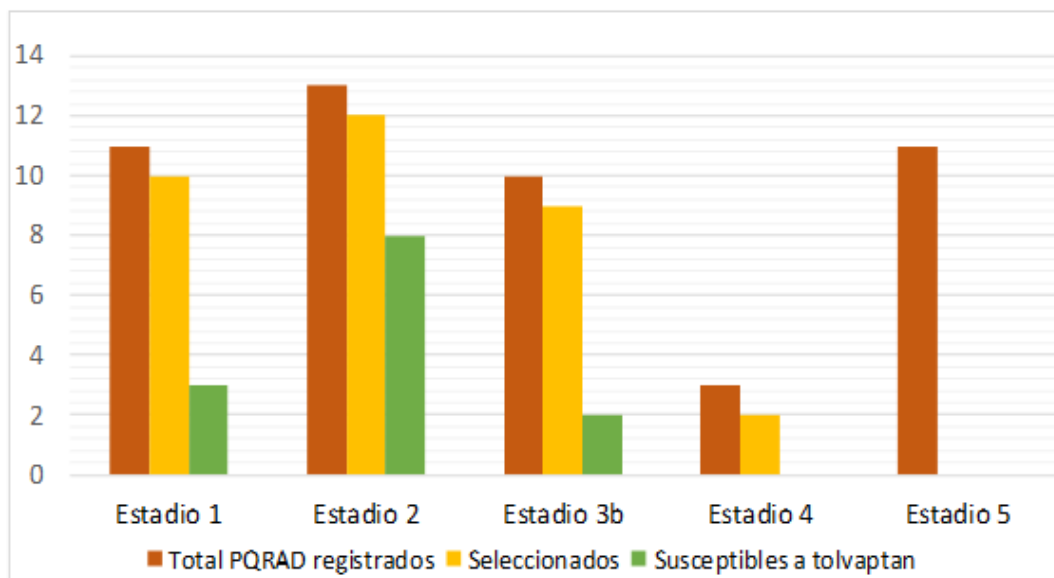


Figura 17. Distribución de pacientes PQRAD según estadio ERC.

A la hora de llevar los conceptos teóricos a la práctica y analizando el trabajo realizado, me he dado cuenta de que nuestra selección de pacientes se ha basado fundamentalmente en cifras analíticas (función renal) y no en pruebas de imagen como apoyan las guías, lo que ha supuesto un motivo de exclusión al tratamiento.

La función renal (GFR) permanece relativamente estable durante largos periodos de enfermedad, y no se deteriora hasta pasado un tiempo de progresión, el VTR por contra, aumenta típicamente en etapas iniciales, mucho antes de que la función renal disminuya.

Cambios en el VTR predicen futuras pérdidas de función renal, lo que nos lleva a afirmar que mediciones sucesivas de ese volumen anticiparían la progresión de la enfermedad proporcionándonos un margen de actuación del que se beneficiarían nuestros pacientes, y del que en estos momentos no disponemos.

Una publicación de este mismo año aporta peso a lo que acabamos de comentar. Se realizó un seguimiento en pacientes con ERC a los que se dividió en cuatro grupos en función de las cifras de GFR y VTR.¹⁹ (Figura 18)

- En rojo GFR <50 ml/min, separados a su vez: GFR <50 ml/min con VTR <1L y GFR <50 ml/min con VTR ≥1L.
- En azul GFR ≥50 ml/min, separados a su vez: GFR ≥50 ml/min con VTR <1L y GFR ≥50 ml/min con VTR ≥1L.

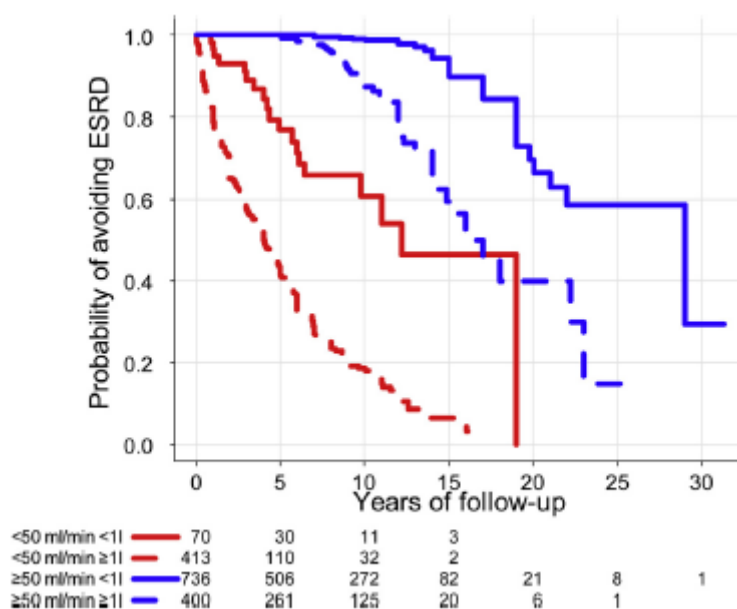


Figura 18. Velocidad de progresión a ERCT en función de GFR y VTR

Los resultados del estudio mostraron un rápido deterioro de la función renal en pacientes con VTR >1 litro independientemente de las cifras de GFR.

Los enfermos con GFR <50 ml/min y VTR <1L evolucionaban más lentamente a ERCT que aquellos con VTR ≥1 L cuya progresión era superior. Lo mismo ocurría en el grupo de GFR ≥50 ml/min, aquellos que presentaban además un VTR <1L sufrían un proceso más lento hacia ERCT que los VTR ≥1 L.

Llevar a cabo una rigurosa identificación y un seguimiento continuo de estos pacientes es a día de hoy algo innovador, que emerge poco a poco y que necesita de un tiempo de difusión, que puede verse favorecido por programas emprendedores de concienciación que busquen enseñar a equipos de radiología y nefrología a trabajar conjuntamente, con protocolos que seguir para ayudar así a la toma de decisiones.

A lo largo el estudio hemos mencionado en varias ocasiones que la terapia con Tolvaptán ha demostrado un retraso en el crecimiento del VTR y en la disminución del GFR, y que por cada cuatro años de tratamiento, se lograba posponer en uno la inclusión del paciente en TRS, de lo que derivan los beneficios colaterales que menciono a continuación.

El paciente PQRAD que progresa, va a terminar en lista de espera de trasplante renal y mientras tanto a recibir una terapia dializadora casi diaria. Si por cada cuatro años de tratamiento, conseguimos posponer en uno la inclusión en diálisis, quizá le ahorremos al enfermo la necesidad de una nefrectomía pre-trasplante, con el objetivo de liberar espacio para el nuevo riñón, y probablemente los últimos días de vida de ese paciente serán mucho más confortables.

Partimos de que un paciente dializado suele seguir el siguiente esquema:

Diálisis (2-3años) → 1º trasplante renal (15años) → nueva terapia dializadora (3-4 a) → 2º trasplante renal... y así sucesivamente.

Si el paciente pospone su entrada a diálisis, puede que los últimos meses de vida los pase trasplantado, en su casa y sin necesidad de las continuas idas y venidas al hospital. Si no intentamos alargar la incorporación a TRS, es muy probable que el paciente vaya a necesitar una nueva incorporación a diálisis y lo que ello supone en estos pacientes teniendo en cuenta su deteriorado estado general.

9 CONCLUSIONES

1. Tolvaptán frena la tasa de crecimiento del VTR y el deterioro del GFR mejorando la calidad de vida y ralentizando el curso de la enfermedad en estos pacientes.
2. Son pocos los pacientes PQRAD que cumplen criterios de inclusión al tratamiento, de ahí el interés en seleccionar rigurosamente a este grupo. La decisión de iniciar Tolvaptán debe de ir más allá de los criterios de elegibilidad y tener en cuenta el tipo de paciente que tenemos delante, su estado general y su autonomía con la intención de disminuir los efectos secundarios que derivan de su terapia.
3. Existe una falta de seguimiento de la evolución quística por imagen para detectar progresión rápida por función renal y también por VTR; por lo tanto, la implicación del servicio de radiología es crucial y requiere de un proyecto de mejora para que ecografías y RM sean cuantificadas siguiendo los criterios de la Clínica Mayo.
4. La función renal permanece relativamente estable durante largos periodos de enfermedad, y no se deteriora hasta pasado un tiempo de progresión, el VTR por contra, aumenta típicamente en etapas iniciales, mucho antes de que la función renal disminuya. Cambios en el VTR predicen futuras pérdidas de función renal, lo que nos lleva a afirmar que mediciones sucesivas de ese volumen anticiparían la progresión de la enfermedad proporcionándonos un margen de actuación del que se beneficiarían nuestros pacientes, y del que en estos momentos no disponemos.
5. De los 48 pacientes iniciales tan sólo 13 han resultado ser susceptibles de Tolvaptán. El estudio no acaba aquí, tenemos seleccionados a los sujetos, ahora se inicia el proceso de inclusión y tratamiento de los primeros pacientes.
6. Aunque los efectos beneficiosos de Tolvaptán son sólidos, lo importante en estos momentos es ver cómo se desarrolla su aplicación en la práctica clínica habitual, cómo lo tolera el paciente, y cuánto repercute en la vida diaria limitando o no sus actividades.
7. A día de hoy los conocimientos que se tienen acerca del tratamiento de la PQRAD son todavía limitados, continuamente aparecen nuevos ensayos que buscan esclarecer dudas y encontrar respuestas a las incógnitas del presente.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Dehesa López E. Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. *Medigraphic Artemisa* 2008; 3(3): 73-78.
2. Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: the quest for refinements. *Kidney Int* 2007; 72: 1183-1185.
3. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
4. Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-259.
5. Soriano CS. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo para enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004; 24(Suplemento 6): 27-34.
6. De Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JI, Llisterri JI, Marín R, Martínez Castela A. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología* 2007; 27(Suplemento 3): 300-312.
7. Amato D, Álvarez AC, Castañeda LR, Rodríguez E, Ávila DM, Arreola F et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 97): S11-S17.
8. Soriano CS. Definición y clasificación de los estadios de la ERC. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo para enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004; 24(Suplemento 6): 21-26, 47-61.
9. M Liu, X-C Li, L Lu, Y Cao, R-R Sun, S Chen, P-Y Zhang. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 2918-2926
10. Hudaifa A, Asad T, Nihad T. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol* 2014 November 6; 3(4): 156-168.
11. Torres Zamudio C. Insuficiencia renal Crónica. *Rev Med Hered* 2003;14(1): 1-4.
12. Kurokawa K, Nangaku M, Saito A, et al. Current issues and future perspectives of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 53-56
13. Patricia D. Wilson, Ph D. Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151-64.

14. Jared J, Grantham MD, Vicente E, Torres MD, Arlene B, Chapman MD, Lisa M, Guay-Woodford MD et al. Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-30.
15. Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of Polycystic Kidney Disease. *Curr Opin Nephrol HypERTens* 2009; 18(2): 99.
16. Rinschen M, Schermer B, Benzing T. Vasopressin-2 Receptor Signaling and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Bench to Bedside and Back Again. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(6): 1140–1147.
17. Gansevoort R, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, Devuyst O, Drechsler C, Eckardt K-U, Emma F, Knebelmann B et al. Recommendations for the use of Tolvaptán 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): 337–348.
18. Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología (SCALN) para el tratamiento de la PQRAD (PQRAD). 2016; 1: 3-14.
19. Perrone D, Mouksassi MS, Romero K, Czerwiec F, Chapman A, Gitomer B, Torres V, Miskulin D, Broadbent S, Marier J. Total Kidney Volume Is a Prognostic Biomarker of Renal Function Decline and Progression to End-Stage Renal Disease in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 442–450.