



PROTOCOLO DE USO DE TOLVAPTÁN EN POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)

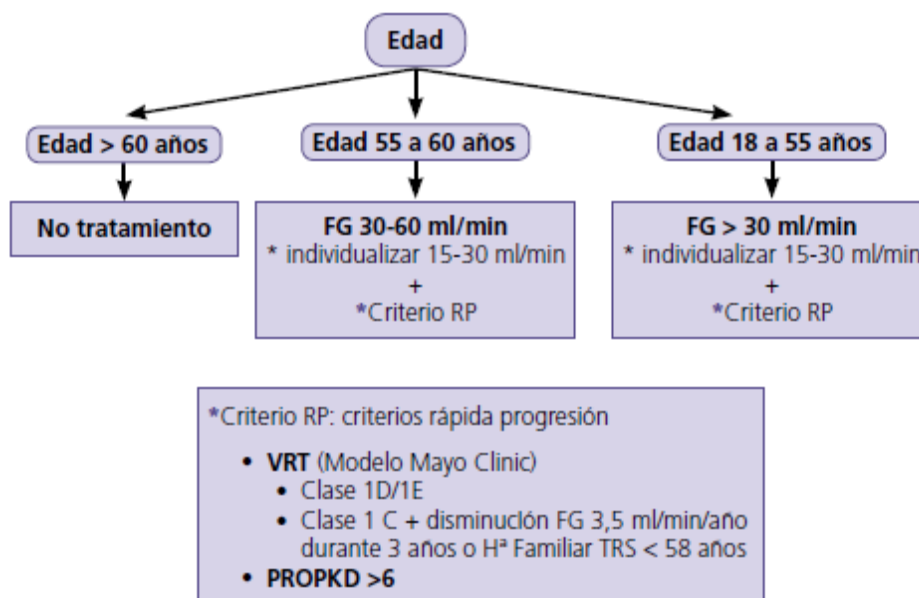
Nombre y apellidos:

NHC:

Fecha de nacimiento:

CRITERIOS DE USO

Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de PQRAD, con **criterios de rápida progresión** y que al inicio del tratamiento presenten **ERC estadio 1-3b**, según:



RECOMENDACIONES

- La indicación de tratamiento debe ser compartida entre paciente y nefrólogo una vez valoradas las características clínicas y estilo de vida del paciente.
- Se deben valorar los efectos adversos, sobre todo la hepatotoxicidad durante el tratamiento.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con 45 mg en la mañana y 15 mg a las 8 h de la dosis matutina, y aumentar hasta alcanzar 90/30 mg con la mayor dosis tolerable.
- Se aconseja evaluar la osmolaridad urinaria en la 1ª orina de la mañana y tanto al inicio como en el seguimiento del tratamiento con tolvaptán, con el fin de confirmar el cumplimiento y eficacia del mismo.

CONTRAINDICACIONES

- ALT o AST > 8 veces el LSN
- ALT o AST > 5 veces el LSN durante > 2 sem
- ALT o AST > 3 veces el LSN y BT > 2 veces el LSN o INR > 1,5 o signos de daño hepático
- Hipersensibilidad a tolvaptán o a excipientes
- Hipovolemia
- Hipernatremia
- Incapacidad para percibir o responder a la sensación de sed
- Embarazo o lactancia
- Pacientes anúricos

DATOS CLINICOS Y RADIOLÓGICOS

*El inicio y continuación de tratamiento se debe ajustar a las indicaciones establecidas y a criterios que incluyan valoración de la adherencia del paciente al tratamiento previo al inicio del tratamiento. Antes del inicio y para la continuación es necesario realizar determinaciones basales y controles periódicos (cada mes durante 18 meses y posteriormente cada 3 meses)

	VALORES BASALES. Fecha:	
GOT		
GPT		
Cr		
TFGe		
Na		Valorar equilibrio hidroelectrolítico
K		Valorar equilibrio hidroelectrolítico
Glucosa sérica		
Ácido úrico		
INR		
Bilirrubina		
Osm urinaria		
VRT (ajustado a altura)	RMN	
Longitud renal	Ecografía:	
	RMN:	
SCORE Clínica Mayo (ver anexo)		

DATOS EXPLORACIÓN CLÍNICA

	Fecha
Talla	
Peso	

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Signos o síntomas de daño hepático | <input type="checkbox"/> Fiebre |
| <input type="checkbox"/> Fatiga | <input type="checkbox"/> Erupción cutánea |
| <input type="checkbox"/> Anorexia | <input type="checkbox"/> Prurito |
| <input type="checkbox"/> Náuseas | <input type="checkbox"/> Ictericia |
| <input type="checkbox"/> Molestias en la parte superior derecha del abdomen | <input type="checkbox"/> Orina oscura |
| <input type="checkbox"/> Vómitos | <input type="checkbox"/> Hepatitis icterica |

COMORBILIDADES

- Diabetes mellitus
- Obstrucción parcial del flujo urinario. Causa:
- Cirrosis.
Score Child-Pugh: _____, Score MELD: _____
- Alteración hepática grave (clase C de Child-Pugh)
- Insuficiencia renal grave
- Otras

DOSIS

	Fecha:
60 mg/día (45 mg 30 min antes de desayunar y 15 mg 8 horas después con o sin alimentos)	
90 mg/día (60 mg 30 min antes de desayunar y 30 mg 8 horas después con o sin alimentos)	
120 mg/día (90 mg 30 min antes de desayunar y 30 mg 8 horas después con o sin alimentos)	

***Escalado: mínimo 1 semana entre cada ajuste de dosis.**

Nefrólogo/a _____

Fecha _____ Firma _____



AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES

TRATADOS CON INHIBIDORES POTENTES

DEL CYP3A4. La dosis de tolvaptán se debe reducir.

Dosis diaria dividida de tolvaptán	Dosis reducida (una vez al día)
90 + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
60 + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
45 + 15 mg	15 mg

AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES

TRATADOS CON INHIBIDORES MODERADOS

DEL CYP3A4. La dosis de tolvaptán se debe reducir.

Dosis diaria dividida de tolvaptán	Dosis reducida
90 + 30 mg	45 + 15 mg
60 + 30 mg	30 + 15 mg
45 + 15 mg	15 + 15 mg

INTERACCIONES

Inhibidores del CYP3A	Su uso concomitante, aumenta la exposición al tolvaptán, y por ello su toxicidad. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibidores moderados (<i>amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo</i>) ✓ Inhibidores potentes (<i>itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina, zumo de pomelo</i>).
Inductores del CYP3A	Su uso concomitante disminuye la exposición al tolvaptán, así como su eficacia. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inductores potentes (<i>rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamacepina, hipérico o hierba de San Juan, zumo de pomelo</i>).
Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio	Puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar hipernatremia.
Diuréticos	No parece haber un efecto sinérgico o aditivo en el uso concomitante de tolvaptán con diuréticos del asa y tiazídicos, cada clase de agente tiene el potencial de dar lugar a deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Digoxina u otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (<i>dabigatrán</i>): deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con tolvaptán. <p>No se recomienda la administración de tolvaptán con análogos de la vasopresina.</p>

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

- Mensualmente durante los primeros 18 meses.
- Posteriormente, cada 3 meses.

MANTENIMIENTO

- Se mantendrá el tratamiento si el paciente lo tolera y si no se produce disminución de la TFGe respecto al valor basal (determinar valor, determinaciones periódicas) en los primeros meses de tratamiento.

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

- Alergia al medicamento
- Paciente no adherente
- Hábitos de vida inadecuados, consumo de tóxicos y perfil metabólico inadecuado
- Paciente con la capacidad para beber o el acceso al agua estén limitados.
- Situación de enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4-5) con necesidad de preparación para tratamiento renal sustitutivo.
- Si no se produce enlentecimiento de deterioro de la función renal en el primer año (individualizar).
- Si no se produce enlentecimiento la progresión del desarrollo de quistes (individualizar).
- ALT o AST > 8 veces el LSN
- ALT o AST > 5 veces el LSN durante más de dos semanas
- ALT o AST > 3 veces el LSN y (BT > 2 veces el LSN o cociente internacional normalizado >1,5)

ANEXOS. Criterios diagnósticos

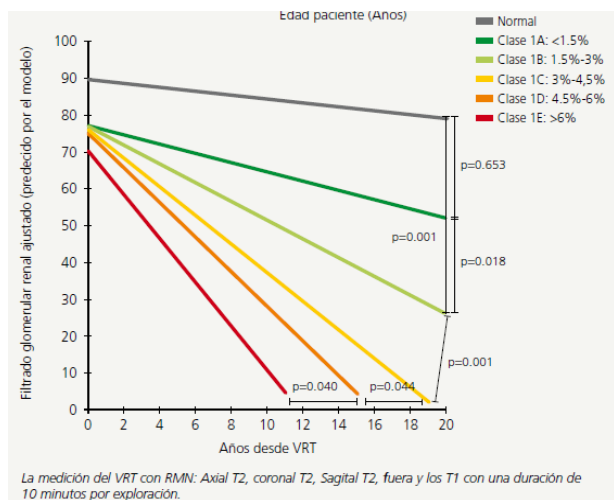
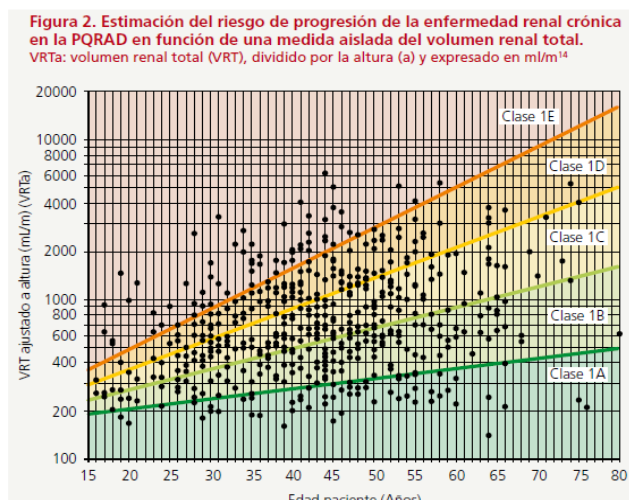
PUNTUACIÓN PRO-PKD: La puntuación PRO-PKD sugiere que los pacientes con mutaciones truncadas del gen PKD1 y aparición temprana de signos clínicos (hipertensión, hematuria macroscópica, infecciones de quistes o dolor antes de los 35 años) tienen rápida progresión de la enfermedad con inicio de terapias de reemplazo renal a edades relativamente tempranas.

Ser varón	1 punto
Hipertensión arterial antes de los 35 años	2 puntos
Primer evento urológico (hematuria macroscópica, dolor lumbar o infección quística) antes de los 35 años	2 puntos
Mutación PKD2	0 puntos
Mutación PKD1 no truncada	2 puntos
Mutación PKD1 truncada	4 puntos

- Una puntuación ≤ 3 excluye progresión a ESRD antes de los 60 años, con un valor predictivo negativo del 81,4%.
- Una puntuación > 6 predice progresión rápida con inicio de ESRD antes de los 60 años, obteniendo un valor predictivo positivo de 90,9%.
- Para aquellos con puntuación intermedia (4-6), el pronóstico es dudoso.

CLASIFICACION CLINICA MAYO:

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



Referencias

1. Ficha técnica de Jinarco®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf
2. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Poliquistosis renal autosómica dominante. Guías Clínicas Españolas. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/guia_pqradbaixa.pdf (consultado: 01/04/2017).
3. [Gansevoort RT](#), [Arici M](#), [Benzing T](#), [Birn H](#), [Capasso G](#), [Covic A](#) et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):337-48.
4. Documento de consenso de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Revisión 2020. Disponible en: https://www.senefro.org/contents/webstructure/APKD/Guias_Sociedad_Otsuka_V03.pdf (consultado el 03/03/2021)

Aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica: 20/09/2017

Autores 1ª versión: Fraga Fuentes MD. Servicio de Farmacia
García Agudo R. Servicio de Nefrología

Revisión Marzo 2021: Proy Vega B, Servicio de Farmacia
García Agudo R. Servicio de Nefrología