



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

### DATOS DEL PACIENTE

Nombre y Apellidos:

NHC:

Fecha de Nacimiento:

Edad:

### CRITERIOS DE USO

<b>Pacientes adultos de 18-50 años con PQRAD que presenten todos los siguientes criterios:</b>	
Diagnóstico de PQRAD confirmada al menos por criterios de Ravine modificados por PEI (Anexo A).	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
ERC estadios 1-3a al inicio del tratamiento con TFGe (CKD-EPI):	
18-30 años: estadio 1-3a (FGe >45ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
30-40 años: estadio 2-3a ( FGe 45-90ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) <input type="checkbox"/>	
40-50 años: estadio 3a ( FGe 45-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) <input type="checkbox"/>	
Nefromegalia importante, determinada por:	
Volumen renal total ajustado >1000 ml <input type="checkbox"/>	
o	
Longitud >16,7 cm renales en la RM <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Longitud >16,8 cm en la ecografía <input type="checkbox"/>	
Criterios de progresión rápida que justifiquen el tratamiento	
Disminución confirmada del FGe ≥5ml/min/1,73m <sup>2</sup> en un año <input type="checkbox"/>	
Aumento anual del volumen renal total (VRT) >5% medido por RMN ≥ 3 veces separadas por 6 meses <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Si ausencia de datos de FGe y VRT pacientes clasificados según el modelo predictivo de la clínica Mayo en los grupos 1D y 1E <input type="checkbox"/>	
Mutación truncada del gen PKD1 y aparición precoz de síntomas clínicos con al menos una puntuación de 7 en el modelo predictivo PRO-PKD	
Puntuación: _____ Fecha: _____	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Contraindicaciones</b>	
ALT o AST >8 veces LSN	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
ALT o AST >5 veces el LSN durante más de dos semanas	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
ALT o AST > 3 veces el LSN y BT >2 veces el LSN o INR >1,5 o signos daño hepático	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Hipersensibilidad a tolvapatan o a excipientes	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Hipovolemia	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Hipernatremia	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Incapacidad para percibir o responder a la sensación de sed	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Embarazo o lactancia	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Pacientes anúricos	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>



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)

### Datos clínicos y radiológicos

	Valores basales Fecha:		Observaciones
ALT			
AST			
Cr			
TFGe			
Na+			Valorar equilibrio hidroelectrolítico
K+			Valorar equilibrio hidroelectrolítico
Glucosa sérica			
Acido úrico			
Cociente internacional normalizado			
Bilirrubina			
Osmolaridad urinaria			
VTR	RMN:		
Aumento % VRT	RMN: Fecha: Fecha: Fecha:		Medir tres o más veces (separadas seis meses) con RMN
Longitud renal	Ecografía:	RMN	
SCORE Clínica Mayo (Anexo)			

### Datos de la exploración clínica

	Fecha:		
Talla			
Peso			
Signos o síntomas de daño hepático	SI	NO	Fecha:
Fatiga			
Anorexia			
Naúseas			
Molestias en la parte superior derecha del abdomen			
Vómitos			
Fiebre			
Erupción cutánea			
Prurito			
Ictericia			
Orina oscura			
Hepatitis icterica			

### Comorbilidades

	Sí	No	Tipo/puntuación/Fecha
Diabetes mellitus			
Obstrucción parcial del flujo urinario Causa:			
Cirrosis			Score Child-Pugh: Score MELD:
Alteración hepática grave (clase C Child-Pugh)			
Insuficiencia renal grave			
Otras			

### Dosis

	Fecha:
60 mg al día (45 mg mañana y 15 mg 8 horas después)	
90 mg al día (60 mg mañana y 30 mg 8 horas después)	
120 mg al día (90 mg mañana y y 30 mg 8 horas después)	
15 mg (por interacciones)	
30 mg (por interacciones)	

Médico \_\_\_\_\_

Servicio \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Firma.....



## Dosis

- La dosis inicial es de 60 mg de tolvaptán al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg (45 mg al levantarse, 30 minutos antes de desayunar, y 15 mg 8 horas después).
- La dosis inicial se puede ajustar al alza hasta un régimen de dosis dividida de 90 mg de tolvaptán (60 mg + 30 mg) al día y, a partir de ahí, a un régimen de dosis dividida de 120 mg de tolvaptán (90 mg + 30 mg) al día, si se toleran, con un intervalo de al menos una semana entre cada ajuste de dosis.

La dosis se debe ajustar con cuidado, para asegurarse de que no haya una mala tolerancia a dosis altas como consecuencia de un ajuste al alza demasiado rápido. La dosis se podrá volver a ajustar a la baja dependiendo de la tolerabilidad. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de tolvaptán que puedan tolerar.

La dosis matutina se debe tomar al menos 30 minutos antes del desayuno. La segunda dosis diaria se podrá tomar con o sin alimentos. Se debe interrumpir el tratamiento cuando la capacidad para beber o el acceso al agua estén limitados. Tolvaptán no se debe tomar con zumo de pomelo. Se debe indicar a los pacientes que beban una cantidad suficiente de agua u otros líquidos acuosos.

**Ajuste de la dosis en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A** En pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A, las dosis de tolvaptán se deben reducir de la siguiente manera:

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 la dosis en pacientes tratados con inhibidores moderados del CYP3A** En pacientes que tomen inhibidores moderados del CYP3A, las dosis de tolvaptán se deben reducir de la siguiente manera:

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

Se tienen que considerar nuevas reducciones de dosis si los pacientes no toleran bien las dosis reducidas de tolvaptán.

Con el fin de evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, se debe indicar a los pacientes que beban en abundancia agua u otros líquidos acuosos al primer signo de sed. Además, los pacientes deben beber de 1 a 2 vasos de líquido antes de acostarse, con independencia de la sensación de sed que experimenten, y deben volver a beber tras cada micción nocturna.

## Interacciones

### Inhibidores del CYP3A

El uso concomitante de medicamentos inhibidores **moderados** (p. ej. **amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo**) o **potentes** (p. ej. **itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina**) del CYP3A, aumenta la exposición al tolvaptán. La administración concomitante de tolvaptán junto con **zumo de pomelo**, un inhibidor del CYP3A entre moderado y potente, dobló el pico de las concentraciones (C<sub>máx</sub>) de tolvaptán.

Se recomienda reducir la dosis de tolvaptán en los pacientes que estén siendo tratados con inhibidores entre moderados y potentes del CYP3A. Los pacientes que reciban inhibidores moderados o potentes del CYP3A deben ser tratados con precaución, especialmente si los inhibidores se toman más de una vez al día.

### **Inductores del CYP3A**

El uso concomitante de medicamentos inductores potentes del CYP3A (p. ej. rifampicina) disminuirá la exposición al tolvaptán así como su eficacia. Se debe evitar administrar de forma concomitante tolvaptán con inductores potentes del CYP3A (p. ej. rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamacepina e hipérico o hierba de San Juan).

### **Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio**

No se recomienda el uso concomitante de tolvaptán junto con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio, ya que puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar.

### **Diuréticos**

El uso de tolvaptán en combinación con diuréticos para el tratamiento de pacientes con ADPKD no ha sido ampliamente estudiado; si bien 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. En caso de manifestarse deshidratación o disfunción renal, se deben tomar las medidas adecuadas, lo que puede incluir la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán y/o diuréticos así como de aumentar la ingesta de líquidos. Se debe evaluar y tratar otras posibles causas de disfunción renal o deshidratación.

### **Otros**

Los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (p. ej. dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con tolvaptán.

No se recomienda la administración de tolvaptán con análogos de la vasopresina

## **Valoración de respuesta**

Valorar mensualmente durante los primeros 18 meses y posteriormente cada 3 meses

## **Mantenimiento**

- Se mantendrá tratamiento si el paciente lo tolera
- Si no se produce disminución del FG respecto al valor basal (determinar valor, determinaciones periódicas)
- Si no se produce aumento del VRT (determinar valor)

## **Suspensión del tratamiento**

- 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)
- Enfermedad renal crónica estadio 4
- Alergia al medicamento
- Si paciente no es adherente
- Si no se produce enlentecimiento de deterioro de la función renal en el primer año
- Si no se produce enlentecimiento la progresión del desarrollo de quistes
- Valorar suspender si disminución del FG o aumento del VRT (evaluar según nueva evidencia)
- Valorar suspender o no iniciar en pacientes con hábitos de vida inadecuados, consumo de tóxicos y perfil metabólico inadecuado.

## ANEXO AI. Criterios diagnósticos

Criterios de Ravine modificados por Pei y algoritmo para diagnóstico de PQRAD (tabla y figura de la Guía española de PQRAD (2014))

**Tabla 2. Criterios diagnósticos ecográficos para la PQRAD**

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

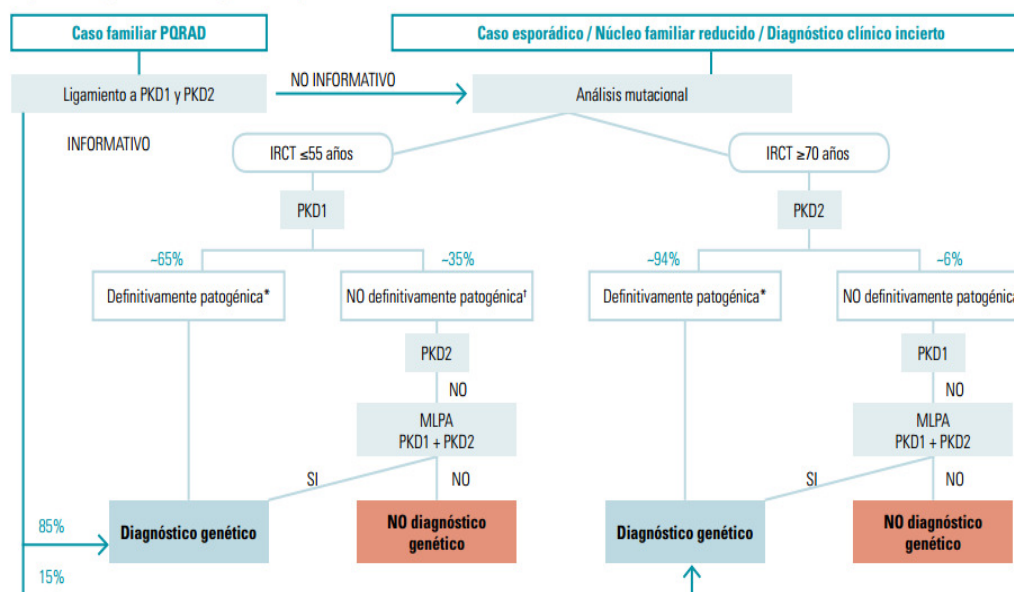
- Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1 quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años.
- Por lo menos 2 quistes en cada riñón en pacientes con edades entre 30-59 años.
- Al menos 4 quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o mayores.

**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 1. Algoritmo de diagnóstico genético de PQRAD**



\*Definitivamente patogénicas: Frameshift, nonsense, canonic splicing

†No definitivamente patogénicas: missense, non canonic splicing

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.

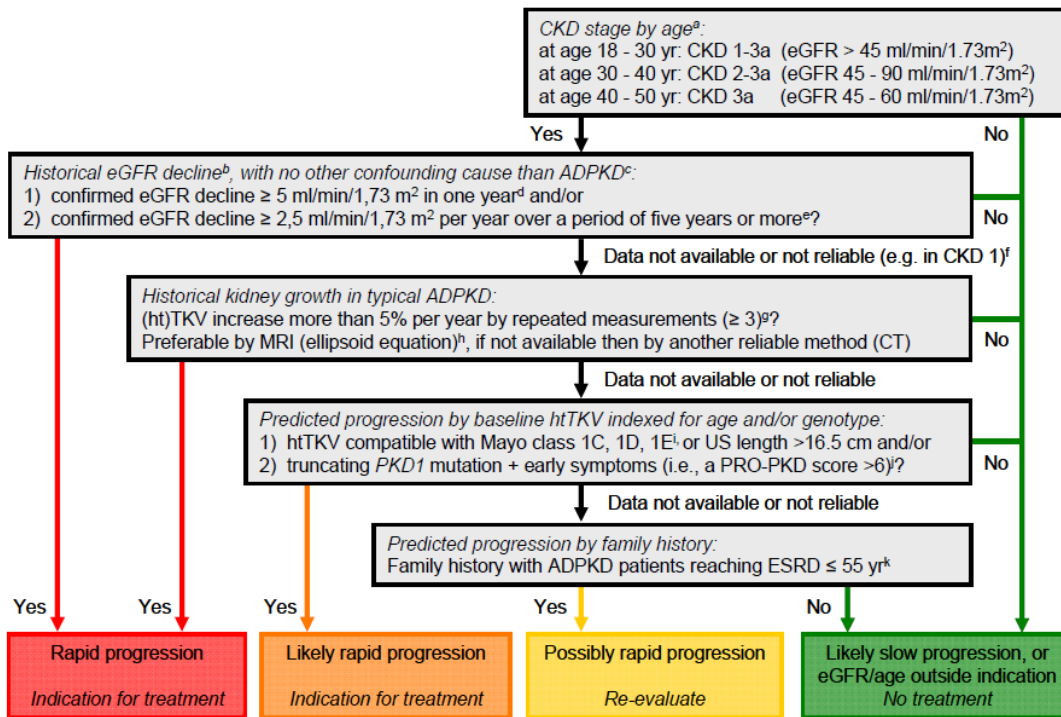
- Ser varón: 1 punto
- Hipertensión arterial antes de los 35 años: 2 puntos
- Primer evento urológico (hematuria macroscópica, dolor lumbar o infección quística) antes de los 35 años: 2 puntos
- Mutación PKD2: 0 puntos
- Mutación PKD1 no truncada: 2 puntos
- Mutación PKD1 truncada: 4 puntos

-Una puntuación  $\leq 3$  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.

Traducido de [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.



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

### Clasificación de la Clínica Mayo

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

## **Referencias**

1. Ficha técnica de Jinarc®. 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](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\\_pgradbaixa.pdf](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/guia_pgradbaixa.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.

**Autores: Fraga Fuentes MD. Servicio de Farmacia  
García Agudo R. Servicio de Nefrología**

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