

Venglustat, Acetato de Lanreotida y Tolvaptan como opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante

Venglustat, Lanreotide Acetate, and Tolvaptan as therapeutic options for the treatment of autosomic dominant polychistic kidney disease: a narrative review

Juan Sebastián Valencia-Quintero, Diana Andrea Castillo-Jimenez

¹ Red de salud de ladera E.S.E, Cali, Colombia

Correspondencia: juansebastianval@gmail.com

Recibido: 7 octubre 2020

Aceptado: 24 noviembre 2020

Publicado: 28 diciembre 2020

Palabras clave: Enfermedad poliquística renal autosómica dominante, ADPKD, enfermedad poliquística renal, Tolvaptan, antagonistas receptores V2, Venglustat, inhibidor de la glucosilceramida sintasa, acetato de lanreotida, análogo de somatostatina.

Keywords: Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD, polycystic kidney disease, Tolvaptan, V2 receptor antagonists, Venglustat, glucosylceramide synthase inhibitor, lanreotide acetate, somatostatin analog

Citación: Valencia-Quintero JS, Castillo-Jimenez DA. Venglustat, Lanreotide Acetate, and Tolvaptan as therapeutic options for the treatment of autosomic dominant polychistic kidney disease: a narrative review. *ijEPH*. 2020; 3(2): e-7059. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.7059.

Conflicto de interés: Los autores declaran no presentar conflictos de interés

Contribución: Los investigadores tuvieron participación similar en lo relacionado a diseño del estudio, revisión de literatura, recolección de la información, análisis cualitativo y formulación de conclusiones.

Resumen

Introducción: La enfermedad poliquística renal autosómica (ADPKD), es considerada huérfana hereditaria. Con una prevalencia mundial de 2.7/100,000 hab. Presenta graves complicaciones con desenlaces fatales. Hasta hace poco, el tratamiento se limitó al control de las manifestaciones clínicas; con la aparición del tolvaptan, se empezó a manejar la enfermedad. La introducción terapéutica del inhibidor de glucosilceramida sintetasa (venglustat) y el acetato de lanreotida hacen necesario revisar el estado de estas opciones terapéuticas para estos pacientes.

Métodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura en PubMed, Cochrane Library, OVID, EBSCO y Google Scholar.

Resultados: Se obtuvieron 92 artículos, de los cuales 5 fueron incluidos en el análisis cualitativo. El Ensayo CLINICO TEMPO 3:4, demostró que el tolvaptan redujo la tasa de crecimiento anual en el volumen total de riñón (TKV) del 5.5% al 2.8% y la tasa anual de filtración glomerular estimada (eGFR) disminuyó de -3.70 a -2.72 mL/min/1.73-m². El estudio THE DIPAK-1 evidenció que el acetato de lanreotida reduce el volumen renal total (4.2% frente al control: 5.6%; diferencia: -1.4% por año; sin diferencias significativas para la incidencia de empeoramiento de la función renal. Los ensayos clínicos con venglustat evidenciaron mejoría preliminar en la TKV y la eGFR, acorde a los resultados de los estudios preclínicos, sin embargo, aún se encuentran en estudio.

Conclusiones: La ADPKD, es una patología con pocas opciones terapéuticas y con recientes tratamientos incorporados, actualmente en investigación. Este artículo establece las bases para un futuro diseño de un estudio cuantitativo.

Abstract

Introduction: Autosomal polycystic kidney disease (ADPKD) is a hereditary orphan disease, with an average world prevalence of 2.7 per 100,000 inhabitants. Until recently, treatment was limited to the control of clinical manifestations, but since 2015 with the appearance of tolvaptan, the disease has been managed and the introduction of venglustat and lanreotide acetate as treatment makes it necessary to review therapeutic options.

Methods: Narrative review in PubMed, Cochrane Library, OVID, EBSCO and Google Scholar.

Results: Were obtained 92 articles in the search strategy, of which five were included in the qualitative analysis. The TEMPO 3: 4 Study showed that tolvaptan reduced the annual growth rate in the total kidney volume from 5.5% to 2.8% (p <0.001), reducing the deterioration of the filtration rate. Glomerular tissue estimated at -3.70 to -2.72 mL/min/1.73 m² (p <0.001) compared to placebo. THE DIPAK 1: evidence that lanreotide reduces kidney volume compared to placebo (4.15% vs. 5.56%; per year; 95% CI: -2.41% to -0.24%; p= 0.02). Venglustat clinical trials showed preliminary improvement in the annualized rate of change in total kidney volume (TKV) and estimated glomerular filtration rate (eGFR), according to the results of preclinical studies, however, they are still in study.

Conclusions: ADPKD is a pathology with few therapeutic options and with recent treatments incorporated, currently under investigation. This article sets the guide for future study design quantitative.

Contribución clave del estudio

Objetivo	Evaluar el efecto sobre la reducción del deterioro de la tasa de filtración glomerular de nuevas tecnologías como el acetato de Lanreotide, venglustat y Tolvaptan, en pacientes con enfermedad poliquística renal autosómica dominante.
Diseño del estudio	Revisión Narrativa
Fuente de información	Artículos en inglés de las siguientes Bases de datos: PubMed, Cochrane Library, OVID, EBSCO y el buscador Google Scholar
Principales hallazgos	La enfermedad renal poliquística autosómica dominante, es una patología con pocas opciones terapéuticas y de recientes tecnologías incorporadas al mercado que se encuentran actualmente en investigación.

Introducción

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD- por sus siglas en inglés), corresponde a la enfermedad renal hereditaria mendeliana más común en todo el mundo y actualmente es considerada huérfana. Con una prevalencia promedio de 2.7:10,000 habitantes (1), se caracteriza por el desarrollo focal y progreso quístico que conlleva a la distorsión de la arquitectura renal y, en última instancia, a la enfermedad renal crónica en estadio terminal en la mayoría de sus portadores (2). La ADPKD se asocia a complicaciones extrarrenales importantes, incluida la formación de quistes en otros órganos (hígado, páncreas, vesícula seminal), valvulopatía y formación de aneurismas intracraneales. La formación aneurismática intracraneal en pacientes con enfermedad poliquística renal es mayor que la de la población general (9-12% vs 2-3%), y la ruptura del aneurisma que causa hemorragia subaracnoidea o intracerebral es una de las complicaciones más graves (3). Los costos de atención médica y la carga económica de la enfermedad renal crónica en estadio terminal son enormes para las personas afectadas y para los gobiernos o las empresas privadas, incluso en los países desarrollados (4). Los costos totales de atención médica en Estados Unidos para estos pacientes fueron de aproximadamente \$ 4,254 U.S. por paciente por mes o \$ 51,048 U.S. por paciente año (5).

Hasta hace poco las estrategias para el tratamiento se limitaban a controlar sus manifestaciones clínicas, como hipertensión arterial, dolor, infección del tracto urinario y cálculos renales (6). En el año 2015 el tolvaptan (un antagonista selectivo del receptor de vasopresina v2) recibió la autorización de comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para retrasar la progresión de la ADPKD en adultos con enfermedad renal crónica (CKD) en estadio 1-3 con evidencia de un rápido progreso, además de ser el medicamento de elección para su tratamiento. En abril del 2018 recibió la autorización por la Food and Drug Administration (FDA) (7). Nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, además de nuevos ensayos clínicos en curso, han permitido evidenciar los beneficios del Venglustat (inhibidor de la glucosilceramida sintasa) y el acetato de lanreotida (análogo de somatostatina) para el tratamiento de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante aprobado por EMA (8,9).

Venglustat es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa (GCS) de molécula pequeña diseñado para reducir la producción de glucosilceramida (GL-1) y, por lo tanto, se espera que reduzca principalmente la formación de glucoesfingolípidos sustancia que contribuye a la cistogénesis en humanos y ratones. Se ha demostrado que la inhibición de GCS reduce la formación de quistes, mejora la concentración de orina y reduce la tasa de deterioro de la función renal en tres modelos genéticos de enfermedad renal poliquística, incluido el modelo de ratón con ADPKD, que respalda la investigación de venglustat en la enfermedad poliquística renal (10).

La somatostatina es un péptido secretado por las células del páncreas, el sistema nervioso, el tracto gastrointestinal, la glándula tiroides y otros órganos. Cuando se une al receptor de la somatostatina, inhibe la adenilil ciclasa, la enzima que produce el monofosfato de adenosina cíclico en las células de los

túbulos renales. En modelos de enfermedad poliquística renal, se demostró que los análogos de somatostatina (Acetato de lanreotida) son renoprotectores. Además, los ensayos clínicos en pacientes con ADPKD sugirieron que los análogos de la somatostatina mejoraron la tasa de crecimiento del volumen renal total (TKV) (11).

Para esta revisión, evaluaremos el efecto sobre la reducción del deterioro de la tasa de filtración glomerular de nuevas tecnologías como el acetato de lanreotida, venglustat y Tolvaptan, en pacientes con enfermedad poliquística renal autosómica dominante.

Métodos

Se realizó una estrategia de búsqueda estructurada para las bases de datos PubMed, Cochrane Library, OVID, EBSCO y el buscador Google Scholar. Se utilizaron los términos MeSH:

Kidney, Polycystic, Autosomal Dominant; Polycystic Kidney Disease, Adult; Adult Polycystic Kidney Disease; Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant; Autosomal Dominant Polycystic Kidney; ADPKD; Polycystic Kidney, Type 2 Autosomal Dominant Disease; Polycystic Kidney Disease, Adult, Type II; Polycystic Kidney Disease, Type 2; Polycystic Kidney Disease, Adult Type 2; Adult Polycystic Kidney Disease Type 2; Polycystic Kidney Disease 2; Polycystic Kidney, Type 1 Autosomal Dominant Disease; Adult Polycystic Kidney Disease Type 1.

Tolvaptan

7-Chloro-5-hydroxy-1-(2-methyl-4-(2-methylbenzoylamino)benzoyl)2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine; Samsca; OPC 41061; OPC-41061; OPC41061.

Venglustat

Genz-682452; GZ-SAR402671

Acetato de lanreotida

Lanreotide acetate; Somatulin; Somatuline; Somatulina.

Como criterios de selección se incluyeron los artículos que tuvieran un diseño de ensayo clínico aleatorizado, que evaluara uno de los dos medicamentos en comparación con otro medicamento o placebo. Se excluyeron los artículos en idiomas diferentes al inglés o español, además de aquellos que no tuvieran los desenlaces de interés para la revisión.

Una vez obtenidos los resultados de las diferentes bases de datos, se unificaron los artículos obtenidos en un archivo de Excel y se procedió a eliminar los artículos duplicados. Posteriormente, se aplicaron los criterios de selección a los títulos y resúmenes de los artículos, detallando la razón por la cual eran excluidos, en cumplimiento a la guía PRISMA extensión ScR para revisiones narrativas. Los artículos seleccionados fueron nuevamente filtrados con los criterios de selección aplicados al texto completo de los mismos, detallando nuevamente la razón por la cual eran excluidos.

Los artículos incluidos no se sometieron a evaluación de riesgo de sesgo, dada la naturaleza cualitativa de esta revisión en particular. De estos artículos se extrajeron los datos de interés para la

construcción del análisis cualitativo, enfocado en los desenlaces de interés para la revisión.

Resultados

Se obtuvieron como resultado de la búsqueda bibliográfica 92 artículos, que fueron filtrados en una primera fase por el título y el resumen; posteriormente se seleccionaron los artículos más relevantes, obteniendo el siguiente diagrama de flujo Prisma extensión ScR.

El estudio TEMPO 3:4 evaluó una reducción del crecimiento quístico en un 45% y disminución del deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) en 26% en pacientes con diagnóstico temprano. En los pacientes con deterioro avanzado de la eGFR se disminuyó en un 35%, dicho deterioro (12). Durante el seguimiento de tres años, el tolvaptan, redujo la tasa anual de crecimiento en el volumen total de riñón (TKV) del 5.5% al 2.8% ($p < 0.001$) y la tasa anual de tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se disminuyó de -3.70 a -2.72 mL/min/1.73 m² ($p < 0.001$) en comparación con el placebo (13). Realizando un análisis exploratorio post hoc del ensayo TEMPO 3:4 se informó un 50.9% de pacientes con antecedente de dolor renal al inicio del estudio y asociados significativamente ($p < 0.001$) a una historia de infección del tracto urinario, a cálculos renales o hematuria; el uso de tolvaptan resultó en una incidencia significativamente menor de eventos de dolor renal en comparación con el placebo: 10.1% versus 16.8% ($p < 0.001$), con una reducción del riesgo del

36% (HR: 0.64; IC 95%: 0.48 a 0.86). El efecto del tolvaptan se explicó al menos en parte por una disminución en la incidencia de infecciones del tracto urinario, de cálculos renales y de hematuria en comparación con el placebo, en la Tabla 1 se muestra las principales características del estudio (14).

El Estudio REPRISÉ fue diseñado como un ensayo clínico de asignación aleatoria para limitar las interrupciones tempranas debido al efecto secundario acuarético. Se acepta que la reducción en el deterioro de la eGFR disminuyó en 1.27 mL/min/1.73 m² por año. Los individuos que se ajustan a los criterios de inclusión del ensayo probablemente serían adecuados para la consideración del tratamiento. Diferentes recomendaciones de mejores prácticas han propuesto límites para el uso de tolvaptán de la siguiente manera: edad de 18-55 años; enfermedad renal crónica estadio 1-4 (eGFR > 25 mL/min/1.73 m²); alto riesgo medido por las puntuaciones de riesgo disponibles (p. Ej., Clasificación de imágenes de Mayo de 1C, 1D o 1E, volumen renal total > 750 mL o puntuación PROPKD > 6); y un historial de disminución de la eGFR equivalente o superior a 5 mL/min/1.73 m² en 1 año o al menos 2.5 mL/min/1.73 m² por año durante 5 años (15).

El estudio The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial evaluó 309 pacientes que fueron aleatorizados (edad media 48,4 \pm 7.3 años; 53.4% mujeres), 261 pacientes (85.6%) completaron el ensayo. La tasa anual de disminución de la eGFR para el grupo de lanreótida frente al grupo de control fue de -3.53 frente a -3.46 mL/min/1.73 m² por año

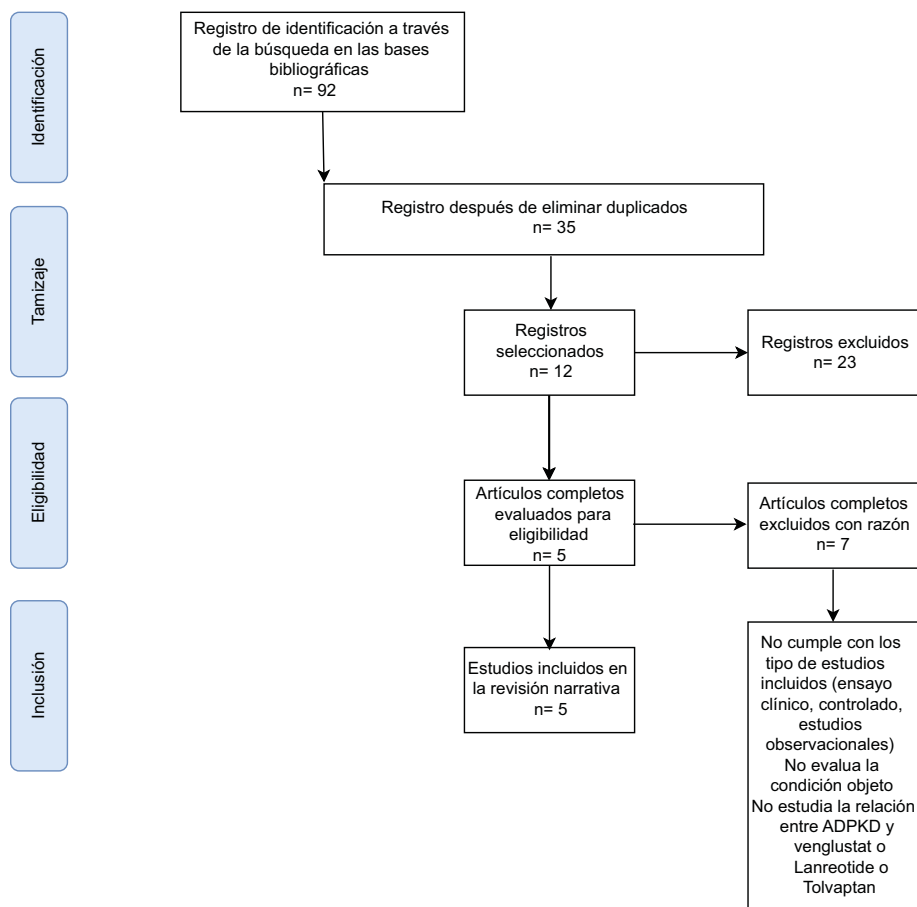


Figura 1. Diagrama de Flujo para la selección de los artículos

Tabla 1. Estudios que evalúan el uso de Tolvaptan, Lanreotida o Venglustat para la ADPKD

Nombre	Autor	Año	Población	Tipo de estudio y No. de Paciente	Objetivo	Resultados
Rationale and Design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) 3-4 Study	Bae et al (13)	2011	Pacientes con ADPKD con eCCR >60 ml/min, >18 años <50 años	Ensayo clinico aleatorizado, Fase 3. Cuádruple ciego 1,445 pacientes Tolvaptan (n= 961) vs placebo (n= 484)	Examinar la efectividad del tolvaptán en pacientes en etapas relativamente tempranas de ADPKD.	Durante el seguimiento de 3 años, el tolvaptan, redujo la tasa anual de crecimiento en el volumen total de riñón (TKV) del 5.5% al 2,8% (p <0.001) y la tasa anual de tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) disminuyó de -3.70 a -2.72 mL/min/1.73 m ² (p <0.001) en comparación con el placebo
REPRISÉ: tolvaptan in advanced polycystic kidney disease	Wyatt et al (15)	2017	Pacientes con ADPKD con eGFR 25-65 ml/in	Ensayo clinico aleatorizado, fase 3 Cuádruple ciego 1370 pacientes Tolvaptan (n= 683) vs placebo (n= 687)	Mostrar la eficacia del Tolvaptan en disminuir el deterioro de la eGFR y la progresión quística. En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada	Se acepta que la reducción en deterioro de la eGFR disminuyó en 1,27 mL/min/1.73 m ² , Por año, Sobre la base de los resultados del ensayo, la FDA aprueba el medicamento para ADPKD de rápida progresión
Effect of Lanreotide on Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The DIPA K 1 Randomized Clinical Trial	Meijer et al (11)	2018	Pacientes con ADPKD entre 18-60 años con eGFR de 30-60 ml/min	Ensayo clinico aleatorizado doble ciego 309 individuos evaluados, Lanreotide (n= 153) vs placebo (n= 152)	Examinar el efecto del análogo de la somatostatina lanreótida sobre la tasa de pérdida de la función renal en pacientes con ADPKD en etapa avanzada.	La tasa anual de disminución de la eGFR para el grupo de lanreótida frente al grupo de control fue de -3.53 frente a -3.46 ml/min/1.73 m ² por año (diferencia, -0.08 p= 0.81). No hubo diferencias significativas para la incidencia de empeoramiento de la función renal
Association of plasma somatostatin with disease severity and progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease	Messchendorp et al (16)	2018	Pacientes adultos con ADPKD	Estudio observacional donde midieron las concentraciones en ayunas de Somatostatina 127 pacientes	Evaluar la concentración plasmática de Somatostatina endógena está asociada con la gravedad y la progresión de ADPKD, y si las concentraciones plasmáticas de somatostatina cambian durante el tratamiento con un antagonista del receptor de vasopresina V2 o un análogo de la somatostatina.	La tasa anual de disminución de la eGFR fue de 3,17 ± 2,99 ml / min / 1,73 m ² por año y la tasa anual de crecimiento de TKV fue de 6,37 ± 5,70% por año. La concentración basal de somatostatina no se asoció significativamente con el cambio anual en la eGFR o en el TKV
Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Two Stage Study to Characterize the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GZ/SAR402671 in Patients at Risk of Rapidly Progressive Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	Genzyme (17)	2018	Adultos de 18-55 años con ADPKD con 30-90 ml/ min, CKD estadio 1 y 2	Ensayo clinico controlado triple ciego, multicéntrico en 640 pacientes	Evaluar Tasa anualizada de cambio en el volumen total del riñón (TKV) basada en la resonancia magnética (MRI) desde el inicio hasta los 18 meses y Tasa anualizada de cambio en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) desde el inicio hasta los 24 meses	Preliminar, no reportados

(diferencia: -0.08; IC 95%: -0.71 a 0.56; p= 0.81). No hubo diferencias significativas para la incidencia de empeoramiento de la función renal (razón de riesgo: 0.87; IC 95%: 0.49 a 1.52; p= 0.87), cambio en la eGFR (-3.58 frente a -3.45; diferencia: -0.13 ml/min/1.73 m² por año; IC 95%: -1.76 a 1.50; p= 0.88) y cambio en la calidad de vida (0.05 vs 0.07; diferencia: -0.03 unidades por año; IC 95%: -0.13 a 0.08; p= 0.67). La tasa de crecimiento del volumen renal total fue menor en el grupo de lanreotida que en el grupo control (4.15% frente a 5.56%; diferencia: -1.33% por año; IC 95%: -2.41% a -0.24%; p= 0.02). Concluyendo que el tratamiento con lanreotida en pacientes con ADPKD avanzada comparado con la atención estándar, no frena el descenso de la función renal por más de 2.5 años de seguimiento (11).

En un estudio observacional midieron la somatostatina plasmática en 127 pacientes con ADPKD para análisis transversal, además del efecto del acetato de lanreotida en su disminución, su resultado sobre la enfermedad renal y progresión de la enfermedad. La tasa anual de disminución de la eGFR fue de 3.17 ± 2.99 ml/min/1.73 m² por año y la tasa anual de crecimiento de TKV fue de $6.37 \pm 5.70\%$ por año. La concentración basal de somatostatina no se asoció significativamente con el cambio anual en la eGFR o en el TKV, estos hallazgos sugieren que la concentración sistémica de Somatostatina en plasma no está involucrada en la fisiopatología de la ADPKD. La terapia con lanreotida 90 mg alcanzó concentraciones plasmáticas medias de 4,455 pg/ml reflejando la disminución de los niveles de la somatostatina plasmática, pudiendo disminuir la progresión de la enfermedad, sin embargo, aún se encuentra en estudios para definir esta hipótesis (16).

El ensayo multicéntrico, de GZ/SAR402671 evidenció una mejoría preliminar en la tasa anual de cambio en el volumen total del riñón (TKV) basada en una resonancia magnética (MRI), desde el inicio hasta los 18 meses, y la tasa anual de cambio en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) desde el inicio hasta los 24 meses (17). El venglustat tiene una designación para el tratamiento de ADPKD, según ensayos clínicos en modelos de ratones con enfermedad poliquística renal autosómica, mejorando la función y progresión de la enfermedad (18).

Discusión

Los hallazgos clave evidencian que el tratamiento con análogos de somatostatina redujo la tasa de aumento de TVK en un 1.33% frente al grupo placebo en un año de seguimiento, pero no tuvo ningún efecto sobre la progresión de la eGFR (16). El tratamiento con tolvaptán durante 36 meses redujo la tasa anual de aumento de TKV al 2.8% en comparación con el grupo de placebo con una mejora en la disminución de la eGFR. El estudio de eficacia y seguridad del tolvaptán en el tratamiento de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante y sus resultados (TEMPO 3: 4) ha sido el ensayo clínico más grande realizado en pacientes con ADPKD hasta la fecha y también el de mayor duración, proporcionando un punto de referencia para ensayos futuros (13). Los principales efectos adversos se correlacionan con acuaresis y aumento de las enzimas hepáticas. Por lo cual, la tasa de interrupción fue mayor en el grupo de tolvaptan. Además, se requiere precaución en la administración medicamentosa, no se pueden recomendar los antagonistas de los receptores V2 para el tratamiento de la ADPKD en pacientes con trastornos hepáticos (15).

Por otro lado a pesar de varios estudios preclínicos que demuestran la eficacia del inhibidor de la glucosilceramida sintasa venglustat, aun no se encuentran disponibles ensayos clínicos aleatorizados que evidencien su beneficio en los humanos, el actual ensayo (Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Two Stage Study to Characterize the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GZ/SAR402671 in Patients at Risk of Rapidly Progressive Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease – ADPKD) se encuentra en proceso con resultados prometedores, los resultados finales se publicaran 2023 por el grupo Sanofi (17).

Una revisión sistemática realizada en 2014 donde se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados comparando inhibidores del complejo de rapamicina 1 (TORC1) (5 ensayos n= 619), los cuales no mostraron cambios significativos en TKV (p= 0.21), o eGFR (p= 0.22). Los análogos de la somatostatina (tres ensayos n= 157) redujeron el TKV en un 9% (IC 95%: -10.33 a -7.58%) pero no alteraron la TFGe. El antagonista del receptor de vasopresina (n= 1,455) atenuó el aumento de TKV al 3%/año (IC 95%: -3.48 a -2.52) y ralentizó el deterioro de la función renal durante un período de 3 años y un único ensayo (n= 41) de ácido eicosapentaenoico no alteró la progresión de la TKV (p= 0.9) ni la disfunción renal (p= 0.78). Los eventos adversos fueron significativos para las intervenciones en todos los ensayos en comparación con el placebo. Concluyendo que los análogos de la somatostatina y los antagonistas del receptor de vasopresina atenúan el aumento de TKV y el ultimo interviene en la reducción de la eGFR (19).

Nuevas terapias como los inhibidores de glucosilceramida sintetasa, han demostrado disminuir los niveles de glucosilceramida y gangliosidos en riñón, los cuales son más altos en tejido de riñón poliquístico humano y de ratón, venglustat ha logrado inhibir la acumulación de glucosilceramida ralentizando eficazmente la citogénesis en modelos de ratón ortólogos de ADPKD humana, demostrando una seguridad importante a dosis altas (18).

Conclusiones

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis no han logrado incluir esta nueva opción terapéutica, para lo cual se hace importante que futuras revisiones abarquen las nuevas tecnologías disponibles, esta revisión establece las bases para un futuro diseño de estudio cualitativo.

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante, es una patología con pocas opciones terapéuticas y de recientes tecnologías incorporadas al mercado que se encuentran actualmente en investigación.

Referencias

1. Solazzo A, Testa F, Giovannella S, Busutti M, Furci L, Carrera P, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. Remuzzi G, editor. PLoS One. 2018; 13(1): e0190430. Doi: 10.1371/journal.pone.0190430.

2. Iliuta I-A, Kalatharan V, Wang K, Cornec-Le Gall E, Conklin J, Pourafkari M, et al. Polycystic kidney disease without an apparent family history. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(9): 2768–76. doi: 10.1681/ASN.2016090938.
3. Zhou Z, Xu Y, Delcourt C, Shan J, Li Q, Xu J, et al. Is regular screening for intracranial aneurysm necessary in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease? a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2017; 44(1–2): 75–82. doi: 10.1159/000476073.
4. Lee H, Manns B, Taub K, Ghali WA, Dean S, Johnson D, et al. Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: The impact of dialysis modality and dialysis access. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(3): 611–22. doi: 10.1053/ajkd.2002.34924.
5. Brunelli SM, Blanchette CM, Claxton AJ, Roy D, Rossetti S, Gutierrez B. End-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: A comparison of dialysis-related utilization and costs with other chronic kidney diseases. *Clin Outcomes Res.* 2015; 7: 65–72. doi: 10.2147/CEOR.S76269.
6. Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet.* 2015; 385(9981): 1993–2002. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60907-2
7. McEwan P, Bennett Wilton H, Ong ACM, Ørskov B, Sandford R, Scolari F, et al. A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The ADPKD outcomes model. *BMC Nephrol.* 2018;19(1): 1–12. doi: 10.1186/s12882-017-0804-2.
8. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation Lanreotide acetate for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. EMA/COMP/432098/2015, European Medicines Agency; 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1514-public-summary-opinion-orphan-designation-lanreotide-acetate-treatment-autosomal-dominant_en.pdf.
9. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Venglustat for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. EMA/840293/2018, European Medicines Agency; 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/eu/3/18/2122-public-summary-opinion-orphan-designation-venglustat-treatment-autosomal-dominant-polycystic_en.pdf.
10. Peterschmitt MJ, Crawford NPS, Gaemers SJM, Ji AJ, Sharma J, Pham TT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of oral venglustat in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(1): 86–98. doi: 10.1002/cpdd.865.
11. Meijer E, Visser FW, Van Aerts RMM, Blijdorp CJ, Casteleijn NF, D'Agnolo HMA, et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease the DIPAK 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 320(19): 2010–9. doi: 10.1001/jama.2018.15870.
12. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29(10): 2458–70. Doi: 10.1681/ASN.2018060590
13. Bae KT, Czerwiec FS, Gansevoort RT, Ouyang JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan efficacy and safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease and its outcomes) 3-4 study. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(5): 692–9. Available from: doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.029
14. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, Czerwiec FS, Devuyst O, Higashihara E, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(2): 210–9. Available from: doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.028.
15. Wyatt CM, Le Meur Y. REPRISÉ: tolvaptan in advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93(2): 292–5. Available from: doi: 10.1016/j.kint.2017.12.002
16. Messchendorp AL, Spithoven EM, Casteleijn NF, Dam WA, Van Den Born J, Tonnis WF, et al. Association of plasma somatostatin with disease severity and progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrology.* 2018; 19: 368. Doi: 10.1186/s12882-018-1176-y.
17. Genzyme. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled two stage study to characterize the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of GZ/SAR402671 in patients at risk of rapidly progressive autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03523728; 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523728>.
18. Natoli TA, Smith LA, Rogers KA, Wang B, Komarnitsky S, Budman Y, et al. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nat Med.* 2010; 16(7): 788–92. doi: 10.1038/nm.2171.
19. Myint TM, Rangan GK, Webster AC. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nephrology.* 2014; 19(4): 217–26. doi: 10.1111/nep.12211.

©Universidad Libre 2020. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

