Revista Colombiana de Nefrología
Vol. 12, Núm. 1 (2025) - Publicación continua
http://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

Consenso

Consenso colombiano sobre la poliquistosis renal autosómica dominante

Angelica Roncallo[1,2], Marcelo Aguirre[1,3,4], Juan Carlos Conde Manotas[1], Paula Andrea Gallón Blandón[1,5], Mauricio Lopera[1,6], José Gabriel López[1,7], Andrea Mantilla[1,8], Theo Martínez[1], Orlando Olivares[9,10], Cesar Augusto Restrepo-Valencia[1,11], Alfredo Osvaldo Wassermann[12], Anderson Bermon[13] y Luis Barros[1,14]

[1]Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), Bogotá, Colombia. [2]Comité de Nefropatías Hereditarias y Enfermedades Huérfanas, Barranquilla, Colombia. [3]Comité de Nefrología Intervencionista, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, Ciudad de Panamá, Panamá. [4]Centro Médico Nefrochocó, Quibdó, Colombia. [5]Clínica Victoriana, Medellín, Colombia. [6]Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. [7]Clínica Las Vegas, Medellín, Colombia. [8]Hospital Universitario San José de Popayán, Popayán, Colombia. [9]Hospital San José, Bogotá, Colombia. [10]Fresenius Medical Care, Bogotá, Colombia. [11]Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. [12]Comité de Hipertensión Arterial, Hospital Municipal de Vicente López, Dr. Bernardo A. Houssay, Provincia de Buenos Aires, Argentina. [13]Centro de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia. [14]NefroCaribe IPS, Barranquilla, Colombia

Cómo citar: Roncallo A, Aguirre M, Conde Manotas JC, Gallón Blandón PA, Lopera M, López JG, *et al.* Consenso colombiano sobre la poliquistosis renal autosómica dominante. Rev. Colomb. Nefrol. 2025; **12**(1), **e801**. https://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

Recibido:
30/Nov/2023
Aceptado:
15/Jul/2024
Publicado:
11/Feb/2025

Resumen

Contexto: la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la causa más frecuente de nefropatía hereditaria en el adulto y de enfermedad renal crónica estadio 5 de origen genético, además, es una enfermedad heterogénea con una variabilidad fenotípica con relación a la progresión, por lo que es necesario establecer todas las medidas encaminadas a enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

Objetivo: generar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del paciente con PQRAD, definiendo los pacientes con rápida progresión de la enfermedad, guiar el tratamiento general y específico con el agente tolvaptán, y establecer recomendaciones para el acceso a terapias de reemplazo renal, incluido el trasplante, mediante un consenso de expertos.

Correspondencia: Angélica Roncallo, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), Bogotá, Colombia. Correo-e: angie.roncallo@gmail.com

E-ISSN: 2500-5006/L-ISSN: 2389-7708

Metodología: a partir de la formulación de preguntas de investigación pragmáticas relacionadas con la PQRAD, se realiza la búsqueda de evidencia en las bases de datos Pubmed, Scopus y Ovid en el periodo de enero del 2012 a julio del 2023. Los artículos se seleccionaron por medio de una revisión sistemática y a través de la metodología de consenso Delphi modificado. Luego, se aplicó la escala Oxford para cuantificar el nivel de evidencia del total de artículos científicos seleccionados. Todas las recomendaciones finales fueron categorizadas por grado según la clasificación de las guías NHS.
Resultados: se formularon en total 18 recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PQRAD, participaron un panel de 10 expertos temáticos, 1 experto metodológico y 2 revisores externos de forma activa para la elaboración del consenso.
Conclusiones: las recomendaciones basadas en evidencia y experticia clínica adaptadas al contexto colombiano permitirán orientar de manera estandarizada, a nivel nacional y regional, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con PQRAD y orientar sobre el uso y aplicación de tolvaptán.

Palabras clave: poliquistosis renal autosómica dominante, tolvaptán, enfermedad renal, quiste renal, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica.

Colombian consensus on autosomal dominant polycystic kidney disease

Abstract

Background: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common cause of inherited adult nephropathy and stage 5 chronic kidney disease of genetic origin, it is a heterogeneous disease with phenotypic variability in relation to progression. All measures aimed at slowing the progression of renal disease should be established.
Purpose: To generate evidence-based recommendations for the diagnosis, follow-up and treatment of patients with ADPKD, defining patients with rapid disease progression, guide general and specific treatment with the agent tolvaptan, establish recommendations for access to renal replacement therapies including transplantation, through an expert consensus.
Methodology: Based on the formulation of pragmatic research questions related to ADPKD, a search for evidence was conducted in Pubmed, Scopus and Ovid between January 2012 and July 2023. The articles were selected by means of a systematic review and through the modified Delphi consensus methodology. The Oxford scale was applied to quantify the level of evidence of the total selected scientific articles. All final recommendations were categorised by grade according to the NHS guidelines classification.
Results: A total of 18 recommendations were formulated for the diagnosis, treatment and follow-up of ADPKD. A panel of 10 thematic experts, a methodological expert and 2 external reviewers actively participated in the elaboration of the consensus.
Conclusions: The recommendations based on evidence and clinical expertise adapted to the Colombian context will allow standardised guidance at national and regional level, the diagnosis and treatment of patients with ADPKD and provide guidance on the use and application of tolvaptan.

Keywords: Polycystic Kidney, Autosomal Dominant, tolvaptan, Renal Disease, Kidney Diseases, Cystic, hypertension, Renal Insufficiency, Chronic.

Abreviaturas

AIC: aneurisma intracerebrales.
AMPc: adenosín monofosfato cíclico
CA 19-9: antígeno de cáncer 19-9
EPO: eritropoyetina
ERC: enfermedad renal crónica
ERC E5: enfermedad renal crónica estadio 5
HSA: hemorragia subaracnoidea
HTA: hipertensión arterial
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
ITU: infección del tracto urinario
LDL: lipoproteínas de baja densidad
NHS: National Health Service
ON: óxido nítrico
PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante
RMN: resonancia magnética nuclear
SNS: sistema nervioso simpático
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
TC: tomografía computarizada
TFGe: tasa de filtración glomerular estimada
VI: ventrículo izquierdo
VRT: volumen renal total

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la causa más frecuente de nefropatía hereditaria en el adulto y de enfermedad renal crónica estadio 5 (ERC E5) de origen genético [1, 2]. Se caracteriza por el desarrollo de quistes renales que se presentan desde etapas tempranas de la vida, aunque las complicaciones clínicas tienden a manifestarse en etapas más tardías en la tercera a cuarta década de la vida. Estos quistes se desarrollan de manera progresiva hasta afectar completamente la arquitectura del parénquima renal (cistogénesis) y lleva a la pérdida de la función renal entre la quinta y la sexta década de la vida. Se estima que el 45-70 % de los pacientes con PQRAD progresan a ERC E5 a la edad de 65 años [2].

La PQRAD es una enfermedad muy variable en términos de resultados clínicos, progresión renal, complicaciones y tratamiento, y aunque principalmente su compromiso es renal, la

PQRAD es una enfermedad multisistémica con implicaciones más allá de la salud renal del individuo [2, 3]. Sus manifestaciones sistémicas comprenden: hipertensión arterial, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares cardiacas y quistes en otros órganos [4].

Este trastorno genético ha afectado a alrededor de 12,5 millones de personas en todo el mundo, independientemente del sexo y del origen étnico. Además, es responsable de alrededor del 10 % de los pacientes que desarrollan ERC E5, los cuales pueden requerir diálisis o trasplante renal [1, 5, 6].

La tasa de prevalencia de PQRAD es variable entre los diferentes artículos revisados, encontrando reportes de tasas de 1 en 400 habitantes a 1 en 2000 habitantes, esta disparidad se debe posiblemente a fallas de registro, progresión y gravedad, lo cual varía notablemente entre los pacientes [5–7].

Se ha reportado para Colombia una prevalencia de PQRAD de 9,81 por cada 100 000 habitantes, con 4,35 casos de terapia de sustitución renal presentada en una media de 52,58 años. Estos datos suministrados por la Cuenta de Alto Costo [8] son muy inferiores a lo reportado por otros países como Brasil con una prevalencia de 1:190 habitantes [9], Estados Unidos, con 182,1 a 212,4 casos por cada 100 000 habitantes, con incidencia de 5000 casos al año, Francia con 1 en 1111, China con 1 en 1130 y Japón con 1 en 4033 [10]. Dada la gran diferencia de reporte de casos, cabe suponer que existe un alto subregistro de este diagnóstico en Colombia, dado que, al tener en cuenta el promedio de prevalencia mundial estimado en 1 por cada 2000 personas, con la actual población colombiana se estimaría que debería haber aproximadamente 25 000 personas con PQRAD.

Los dos principales genes alterados en la PQRAD son *PKD1*, localizado en el cromosoma 16 en su brazo corto 16p13.3 y *PKD2*, localizado en el cromosoma 4 en su brazo largo 4q21, dando como resultado alteraciones en las proteínas policistina-1 (PC1) y policistina-2 (PC2), respectivamente, donde la primera es más común y representa el 78 % de los casos, cuya presentación es una enfermedad con clínica severa y de peor pronóstico, mientras que la segunda representa el 15 % de los casos [1, 4, 5].

Se han identificado otros genes causantes de la enfermedad (*GANAB, DNAJB11*), en familias con poliquistosis renal leve y poliquistosis hepática variable, donde las mutaciones en el gen *GANAB* representan aproximadamente el 0,3 % del total de casos de PQRAD. Además, el gen *DNAJB11* se caracteriza por la presencia de poliquistosis renal, enfermedad renal

tubulointersticial autosómica dominante con riñones quísticos de tamaño normal y fibrosis intersticial progresiva que representa el 0,1 % de los casos [4, 6, 11, 12].

Otros genes asociados menos comunes (*ALG5, ALG9, IFT140*), identificados mediante pruebas de genética molecular, explican un pequeño número de casos con sospecha clínica de PQRAD [13].

A la fecha de sometimiento de este documento se han informado 2322 mutaciones del gen *PKD1* y 278 del gen *PKD2* en la base de datos de mutaciones de la enfermedad renal poliquística a través de la herramienta desarrollada y mantenida por la Mayo Clinic (https://pkdb.mayo.edu/variants), que incluye todas las variantes de secuencia descritas en estos genes [5, 14].

Los hijos de padres afectados tienen un 50 % de probabilidad de adquirir la mutación del gen y cerca del 5 % al 10 % de los casos aparece como una mutación espontánea [15].

La enfermedad presenta diferentes velocidades de evolución, donde la variabilidad genética influye en la gravedad de la enfermedad, encontrando que las mutaciones truncadas de *PKD1* están asociadas con una edad más temprana de aparición de la enfermedad renal (edad media de 58 años) que las mutaciones no truncadas de *PKD1* (edad media de 67 años) y las mutaciones *PKD2* (edad media de 79 años) [16].

Fisiopatología

La patología de la PQRAD es compleja e implica el mal funcionamiento de diferentes vías de señalización como AMPc, Hedgehog y MAPK/ERK, debido a la mutación de policistina-1 o policistina-2.

A nivel renal, la policistina-1 se encuentra particularmente en la nefrona distal, en los cilios primarios de las células epiteliales del conducto colector, donde su función es compleja y se ha propuesto como activador de la cascada de señalización de la janus kinasa2/STAT3, NFAT y NF-Kb [15]; mientras que la policistina-2 es un canal de iones permeable al calcio que se encuentra en la membrana del retículo endoplásmico (RE) y regula la liberación de iones de calcio desde el RE, proliferación y diferenciación celular. Además, la policistina-2 también se encuentra en la membrana celular basolateral de células epiteliales tubulares [1], donde ambas proteínas se localizan en los cilios primarios, presentes en casi todas las células del organismo.

La cistogénesis en la poliquistosis renal se genera cuando tanto las copias de PC1 o PC2 mutada causan el defecto en los cilios primarios (ciliopatía). La expresión abrupta resultante (subexpresión o sobreexpresión) de policistina-1 o policistina-2 conduce a la interrupción de varias vías de señalización intracelular, las cuales conllevan al desarrollo progresivo de quistes, debido a la desregulación de la proliferación celular y la secreción de líquidos en los quistes [1]. La pérdida de PC1 o PC2 conduce a una disminución en el calcio intracelular y posteriormente a una respuesta celular anormal de la adenilciclasa, aumentando los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), esto promueve el aumento de la secreción de líquidos y la proliferación de células epiteliales.

Se ha propuesto que la cistogénesis en PQRAD incluye dos fases: iniciación del quiste y expansión del quiste, mediado por la pérdida o reducción de la función de PC1 o PC2 [17], con la expansión de los quistes se lesiona el tejido circundante, causando inflamación y fibrosis con progresión del daño renal [1]

Las moléculas de señalización incluidas AMPc, mTOR, AMPK y los factores de crecimiento, se han implicado en la patogénesis de poliquistosis renal, donde la PC1 regula indirectamente el aumento de la actividad quinasa de la vía mTOR (por sus siglas en inglés: *mamalian target of rapamycin*) que promueve la hipertrofia, división celular y supervivencia celular [10,18].

El AMPc es uno de los componentes clave en el crecimiento quístico renal, ya que activa la proteína quinasa extracelular por vía de la quinasa regulada por señales (ERK). El receptor selectivo de vasopresina tipo 2 (V2R) se expresa principalmente en las células del conducto colector de la nefrona, donde la sobreexpresión de V2R incrementa las concentraciones de AMPc y de los receptores del factor de crecimiento endotelial (EGFR) ErbB1 y ErbB2 en la región apical, factor que estimula la cadena de señalización MAPK/ERK [15]. En este proceso, el papel de la vasopresina en la PQRAD es sustancial.

Otra vía de señalización implicada es la Hedgehog (Hh), la cual regula la proliferación celular, diferenciación y polaridad tisular en los cilios primarios.

El canal de iones de cloro (CFTR) está codificado por el gen CFTR, cuya mutación se ha relacionado con la secreción de líquido por el epitelio de paredes del quiste [15]. La figura 1 resume los mecanismos implicados en la citogénesis.

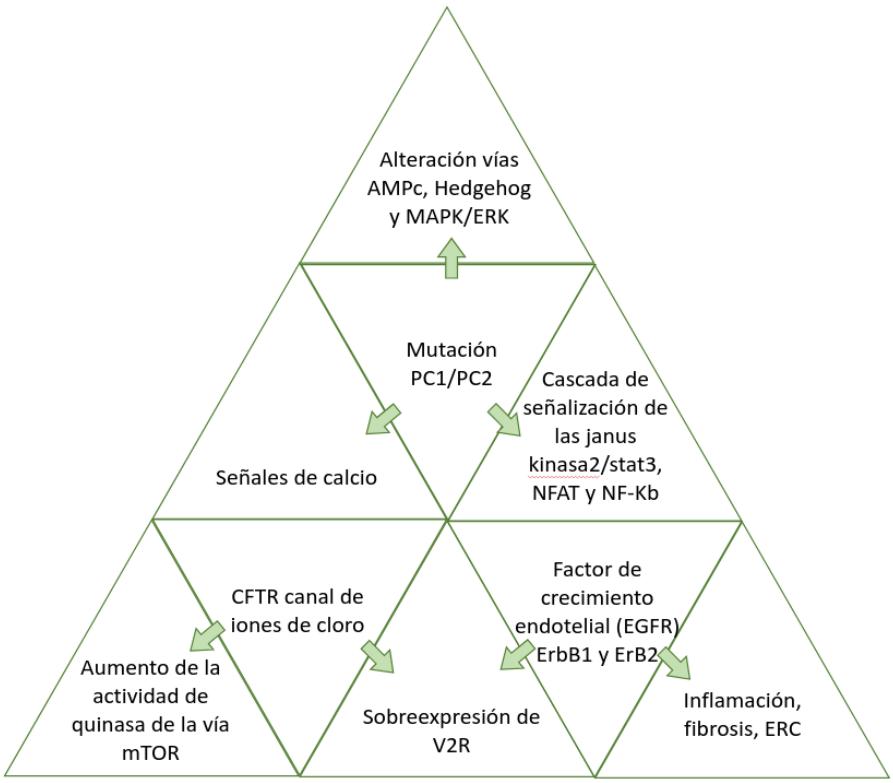

Figura 1. Mecanismos implicados en la cistogénesis

Fuente: elaboración propia.

Manifestaciones clínicas renales y extrarrenales de la PQRAD

La PQRAD es una enfermedad multisistémica, cuya sintomatología es de inicio tardío, caracterizado por la formación de quistes renales que se forman desde etapas tempranas de la vida, aunque las complicaciones se manifiestan en la tercera y cuarta década de la vida [13]. El aumento del tamaño renal es progresivo y conlleva a enfermedad renal, donde aproximadamente el 50 % de los pacientes con PQRAD desarrollan ERC E5 [19]. La PQRAD está asociada a anormalidades que afectan otros órganos: como quistes en el hígado, vesículas seminales (40 %), páncreas, membrana aracnoidea (8 %), bazo, desarrollo de divertículos de colón y anomalías vasculares (aneurismas intracraneales, dilatación de la raíz aortica y disección de la aorta torácica) [6, 12, 13].

La hipertensión arterial, la disfunción endotelial, la inflamación sistémica y la aterosclerosis acelerada son alteraciones que se encuentran en etapas tempranas de la enfermedad y son responsables de aumentar, tanto los riesgos cardiovasculares, como la progresión hacia ERC E5 [20]. En la tabla 1 se resumen las manifestaciones clínicas de la PQRAD, su frecuencia de aparición, los mecanismos implicados y sus consecuencias.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas

Manifestación clínica	Frecuencia de aparición	Mecanismo	Consecuencias
Hipertensión arterial	50-75 % [20]	• Activación del SRAA • Alteración de la vasodilatación relacionada con el ON • Aumento de la actividad del SNS • Aumento de la concentración de endotelina-1 • Resistencia a la insulina [20, 21]	• Factor de riesgo cardiovascular • Aumento de la morbilidad y mortalidad
Proteinuria /albuminuria	Sin dato	• HTA no controlada y aumento del riesgo de proteinuria [13, 22]	• Marcador de gravedad de la enfermedad [13]
Quistes hepáticos	• Se define como la presencia de al menos 20 quistes simples en el hígado [4] • Manifestación extrarrenal más común [23] • 80 % de los pacientes >de 35 años [6]	• Se desarrolla a una edad más temprana en mujeres que en hombres • Puede asociarse a la dilatación de los conductos biliares y desencadenar colangitis • Parte de las malformaciones de la placa ductal a nivel de las vías biliares intrahepáticas • Pérdida de continuidad del árbol biliar [23]	• Puede cursar asintomático o evolucionar con morbilidad significativa • Relacionado con infección y sangrado [23]

Cardiacas: • Miocardiopatía hipertrófica obstructiva • Miocardiopatía dilatada idiopática y ventrículo izquierdo no compactado • Prolapso de la válvula mitral [24] • Arritmias	• El 50 % de los pacientes hipertensos con PQRAD tiene HVI • Anomalías valvulares al 20 % [25] • Prolapso de la válvula mitral, presente hasta en el 25 %	• Hipertrofia ventricular: relacionada con la alteración de la función ciliar y la fibrosis • Arritmia: asociada a cambios en la expresión del canal de potasio • Prolapso de la válvula mitral: relacionado con cambios en la matriz extracelular [21]	• Insuficiencia cardiaca • La prevalencia de HVI es alta y la gravedad de PQRAD reflejada por VRT se asocia de forma independiente con una mayor masa del VI [26]
Litiasis	• Mayor probabilidad que la población general [27] • Presente en 20-35 % [6] de los pacientes	• Alteraciones morfológicas del riñón • Trastornos metabólicos que predisponen a la formación de cálculos (los cálculos de ácido úrico son más frecuentes que los de oxalato de calcio) [4, 27]	• Dolor • Sangrado

http://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

Anormalidades vasculares: • Aneurismas intracraneales (y dolicoectasias) • Disección de la aorta torácica • Disección de la arteria cervicocefálica • Aneurismas de las arterias coronarias • Dilatación de la raíz aórtica	• La prevalencia de AIC es aproximadamente cinco veces mayor (de 4 % a 22,5 %) [20] • La prevalencia de AIC es mayor en pacientes con antecedentes familiares de HSA o AIC (21,6 %) [6]	La edad media de rotura de los aneurismas intracraneales es menor en los individuos con PQRAD que en la población general (39 años frente a 51 años)	• Los AIC de la PQRAD son generalmente asintomáticos • 85 % se sitúa en la circulación anterior y mide menos de 7 mm • Pueden ser múltiples en un 20 % de los casos [4]
Alteraciones hematológicas • Linfopenia [24] [28, 29] • Trombocitopenia [28] • Eritrocitosis	• Linfopenia: menor número de monocitos circulantes [24, 28, 29] • Eritrocitosis: los pacientes con PQRAD son menos propensos a desarrollar anemia [24]	• Linfopenia: explicada por el aumento de la apoptosis y el secuestro renal de linfocitos o monocitos (24) • Trombocitopenia: relacionada al secuestro esplénico y la esplenomegalia [24, 30] • Eritrocitosis: correlación entre el grado de producción de EPO y el tamaño del quiste renal [24, 30] [31]	• Linfopenia, mediador de un mayor riesgo de infección (tracto urinario y respiratorio) y malignidad [24, 32, 33]

Pulmonares: Bronquiectasias	• En su mayoría leves • Compromiso del lóbulo inferior (19-37 %) • Riesgo tres veces mayor y se agrava en fumadores [24] [34]	• Mecanismo exacto aún incierto • Resultado disfunción de cilios respiratorios [24]	• Mayor riesgo de infección
Alteraciones en el metabolismo de la glucosa	• Riesgo de desarrollar 2 a 3 veces diabetes después del trasplante [33, 35, 36]	• Disfunción de la célula beta • Disminución de la secreción de insulina • Aumento de la resistencia a la insulina [24, 33]	• Riesgo de desarrollar diabetes
En investigación bajo recambio óseo	Sin datos	Fenotipo óseo particular que es atribuible al papel de la policistina en la fisiología del osteocito [24, 37]	• Precaución con el uso de bifosfonatos [24]

Nota: AIC: aneurisma intracerebrales, EPO: eritropoyetina, HSA: hemorragia subaracnoidea, HTA: hipertensión arterial, HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo, ON: óxido nítrico, PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante, SNS: sistema nervioso simpático, SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona, VI: ventrículo izquierdo, VRT: volumen renal total.
Fuente: elaboración propia.

http://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

Complicaciones que se pueden presentar en el paciente con PQRAD: renales y extrarrenales

La tabla 2 describe las complicaciones de la PQRAD.

Tabla 2. Complicaciones de la PQRAD

Complicación	Frecuencia de aparición	Datos relevantes
Dolor	Relacionado con el tamaño de los quistes [6]	Dolor lumbar y abdominal Obesidad: mayor riesgo de dolor lumbar y radicular [38] Las etiologías del dolor: hemorragia del quiste, nefrolitiasis, infección del quiste y (raramente) tumor.
Infección urinaria	Presente en 30-70 % [24] de los pacientes	Pielonefritis: más común en pacientes con ERC E5 por PQRAD (16 %) [24] Los factores anatómicos están implicados en la predisposición a ITU
Hemorragia quística	Presente hasta en un 60 % [6]	Hematuria Dolor Infección Descenso de valor de hemoglobina
Infección quística	Del 30 % al 50 % de los pacientes con PQRAD pueden desarrollar al menos una infección en algún momento durante su vida. El 10 % ameritará hospitalización [39]	Dolor Fiebre PCR >5 mg/dl La elevación de fosfatasa alcalina y CA 19-9 [4]
Evento coronario	Los pacientes con PQRAD tienen mayor frecuencia de IAM [25] El IAM en pacientes con PQRAD en América se presenta hasta en un 6 % [25]	Muerte

Ruptura de aneurisma cerebral	• La rotura de un AIC causa una HSA • Aparición de cefalea súbita e intensa acompañada de pérdida de consciencia	Consecuencias: - Muerte (30-60 %) - Incapacidad grave (30 %) [4] Hay riesgo en pacientes con antecedentes familiares AIC o de ruptura de AIC [20] y la detección se realiza por angiografía por RMN, seguida de la tomografía computarizada tridimensional [40]
Complicaciones cardiovasculares	Causa más común de muerte en PQRAD [25]	Inicio temprano de HTA, edad promedio: 27 años [21]

Nota: AIC: aneurisma intracebral; CA 19-9: antígeno de cáncer 19-9; ERC E5: enfermedad renal crónica estadio 5; HSA: hemorragia subaracnoidea; HTA: hipertensión arterial; ITU: infección del tracto urinario; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante; RMN: resonancia magnética nuclear; PCR: Proteína C reactiva; IAM: Infarto agudo de miocardio.
Fuente: elaboración propia.

Materiales y métodos

Objetivo

Generar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la PQRAD, a través de un consenso de expertos.

Población objetivo del consenso

Pacientes con sospecha o diagnóstico de PQRAD, pacientes que se encuentran en proceso de trasplante por esta enfermedad o que se encuentran interesados en asesoramiento genético de la misma para tratamientos de fertilización o planificación familiar, así como familiares de pacientes con esta enfermedad e interesados en ser donantes de órganos para trasplante.

Población no incluida

El presente consenso no contempló embarazadas y lactantes.

Aspectos clínicos

Se brinda una contextualización clínica referente a la definición, la epidemiología, las características clínicas, el diagnóstico diferencial y las complicaciones de la enfermedad. El consenso se centró en preguntas referentes a diagnóstico, tratamiento, seguimiento, identificación de progresión de la enfermedad y recomendaciones referentes al trasplante renal y la asesoría genética.

Usuarios

Personal de salud multidisciplinario que interviene en el tratamiento de pacientes con PQRAD, como médicos generales, especialistas en Medicina Interna, Radiología, cirujanos entre otros.

Metodología

Se generaron las preguntas de interés por parte del grupo coordinador, conformado por una especialista en Nefrología, quien fue la líder desarrolladora del consenso y un médico epidemiólogo experto en la metodología, estos profesionales fueron seleccionados por su experiencia en el tema y brindaron el soporte técnico y metodológico del consenso a desarrollar.

Grupo desarrollador

La Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) convocó a un total de 10 especialistas en Nefrología, de acuerdo con su experiencia para realizar el presente consenso, con la participación de diferentes zonas del país como el eje cafetero, Caribe, Oriental, Centro y Pacífico, con el fin de compartir las diferentes prácticas y limitaciones que se pueden presentar en el sistema de salud colombiano al momento de tratar la PQRAD (tabla 3). El total de participantes manifestaron no tener conflictos de interés. Además, se contó con un panel revisor, quienes al ser profesionales reconocidos en el tema participaron en la revisión final del consenso.

Preguntas clínicas

Se contó con la participación de 10 especialistas en Nefrología, entre los cuales se asignó a una líder del consenso, quien realizó un listado de preguntas iniciales basadas en las necesidades prácticas para la atención de pacientes con PQRAD, las cuales fueron presentadas en su totalidad al panel de especialistas durante una sesión virtual y, por medio de la plataforma REDCap, los miembros del panel pudieron realizar una calificación referente a la pertinencia

de cada pregunta, su apreciación respecto a la forma en cómo era formulada la pregunta y las anotaciones adicionales referentes a sugerencias. El total de los resultados fueron presentados en una sesión virtual, donde se realizó votación y según el 100 % de acuerdo se definieron las preguntas a desarrollar. Se obtuvo un total de 18 preguntas a resolver de acuerdo con la experiencia profesional del panel evaluador (anexo A).

Tabla 3. Equipo desarrollador

Papel en la elaboración de la guía	Participante y ciudad	Perfil profesional	Agremiación institucional
Líder	Angélica Roncallo **Barranquilla**	Médico/internista/ nefrólogo	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), Bogotá, Colombia
Experto clínico	Marcelo Aguirre **Quibdó**	Médico/internista/ nefrólogo/ epidemiólogo/ ultrasonido e intervencionismo/ máster en Patología Renal/Gerencia en Seguridad Social y Proyectos de Salud	- Comité de Intervencionismo y Medios de Contraste - Comité de la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) - Comité de Nefrología Intervencionista de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología -SLANH - ISN-ACP-ACMI - Nefrochocó
Experto clínico	Luis Barros **Barranquilla**	Médico/internista/ nefrólogo	- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) - Nefrocaribe
Experto clínico	Juan Carlos Conde-Manotas **Barranquilla**	Médico/internista/ nefrólogo/Cuidado Crítico	- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) - Universidad Simón Bolívar

Experto clínico	Paula Gallón Blandón **Medellín**	Médico/internista/ nefrólogo	- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) - Clínica Victoriana
Experto clínico	Mauricio Lopera **Medellín**	Médico/internista/ nefrólogo	- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) - Comité de Diabetes, Metabolismo y Obesidad - Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial - Hospital Pablo Tobón Uribe
Experto clínico	José Gabriel López **Medellín**	Médico/internista/ nefrólogo	- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) - Clínica Las Vegas
Experto clínico	Andrea Mantilla **Popayán**	Médico/internista/ nefrólogo clínico	- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef) - Hospital Universitario San José de Popayán
Experto clínico	Theo Martínez **Popayán**	Médico/internista/ nefrólogo	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef)
Experto clínico	Orlando Olivares **Bogotá**	Médico/internista/ nefrólogo	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef)
Experto metodológico	Anderson Bermon **Bucaramanga**	Médico/ epidemiólogo/(c)PhD en Epidemiología y Bioestadística	Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV)

Asesor externo	Cesar Augusto Restrepo Valencia **Manizales**	Médico/internista/ nefrólogo clínico e intervencionista	- Universidad de Caldas - Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef)
Asesor externo	Alfredo Osvaldo Wassermann **Buenos Aires (Argentina)**	Médico/especialista en Nefrología y Medio Interno/Diplomado en Gestión de Calidad	Comité de Hipertensión Arterial - Hospital Municipal de Vicente López

Fuente: elaboración propia.

Búsqueda de la evidencia

Se realizó una búsqueda de literatura (anexo B) en las bases de datos PubMed, Scopus y Ovid, utilizando palabras clave como: "Polycystic Kidney, Autosomal Dominant"[Mesh] y utilizando los siguientes filtros: Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, Humans, English, French, Portuguese, Spanish.

Además, para Scopus se utilizó la siguiente consulta: (TITLE (adpkd) OR TITLE ("Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Consensus") OR TITLE-ABS-KEY ("Practice Guideline") OR TITLE-ABS-KEY ("Controlled Trial") OR TITLE-ABS-KEY ("Clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY ("Meta-Analysis") OR TITLE-ABS-KEY ("Pragmatic Clinical Trial")) AND PUBYEAR >2012 AND PUBYEAR <2024 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French")) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Adult")) y para Ovid "Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease".ti. and (Consensus or Practice Guideline or Clinical trial or Meta-Analysis).ab.).

Tamización y selección de la evidencia

Un total de 508 artículos que fueron identificados y evaluados desde el título y el resumen de manera independiente por el grupo desarrollador, se descartaron inicialmente 43 por no estar enfocados en la pregunta de investigación. En una segunda valoración, realizada nuevamente por el grupo desarrollador, se tuvo en cuenta el total de documentos, se descartaron inicialmente 85 artículos por estar repetidos y 305 por cumplir criterios de exclusión los cuales eran no enfocarse en alguna de las preguntas de investigación, no presentar el nivel o la

información con evidencia requerida, que la población de estudio fuera pediátrica, que el tema principal no fuera de implicaciones renales, que el enfoque del estudio fuera desde las ciencias básicas, y tuviera estudios con biomodelos y presentación de protocolos de estudios a realizar en un futuro. Finalmente, 75 artículos fueron los escogidos para la construcción del consenso (figura 2).

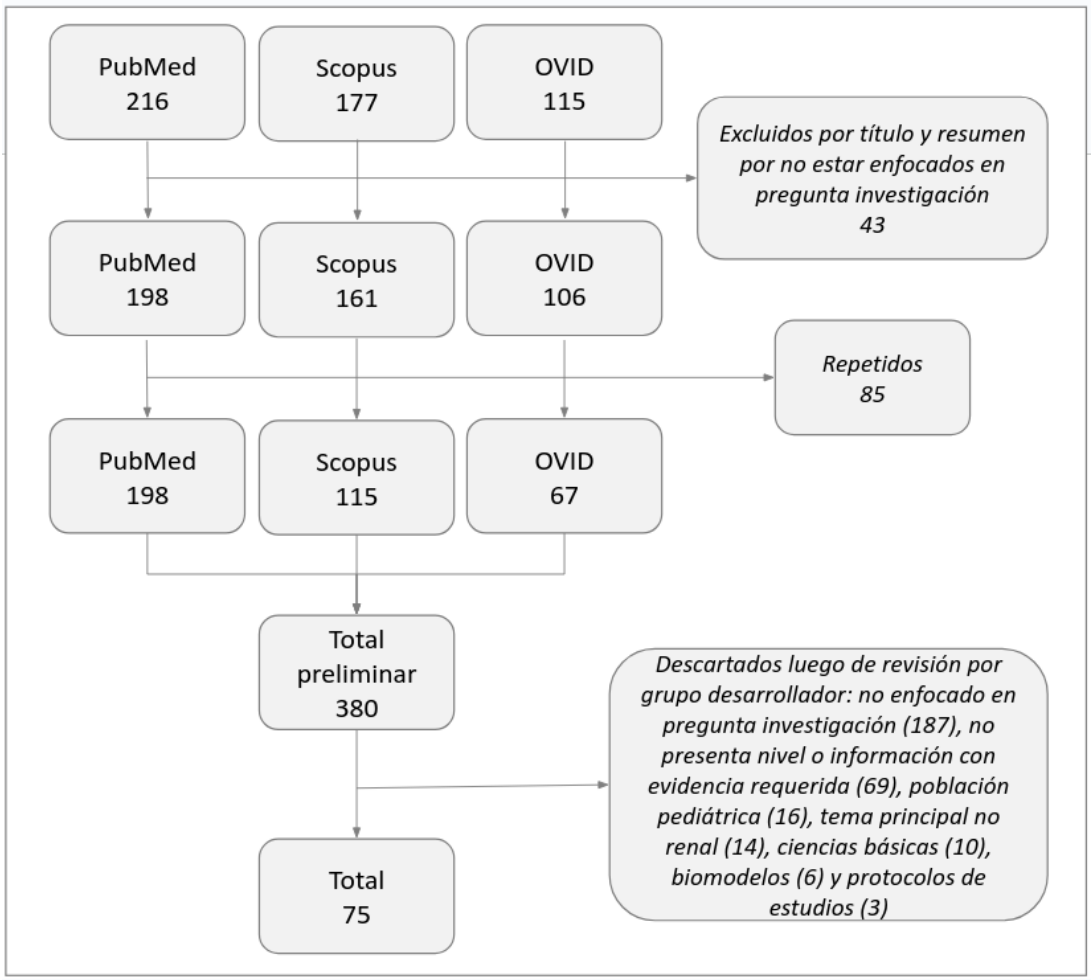

Figura 2. Proceso de selección de artículos

Fuente: elaboración propia.

Los artículos revisados se presentan en el anexo C, discriminando su nivel de evidencia según la escala de Oxford [41].

Consenso formal de expertos

Las preguntas fueron distribuidas entre el total de miembros del grupo desarrollador, para realizar la revisión y generación de síntesis narrativas. Se realizaron videollamadas semanales para presentar estos textos y en construcción en conjunta se realizaban los cambios del caso.

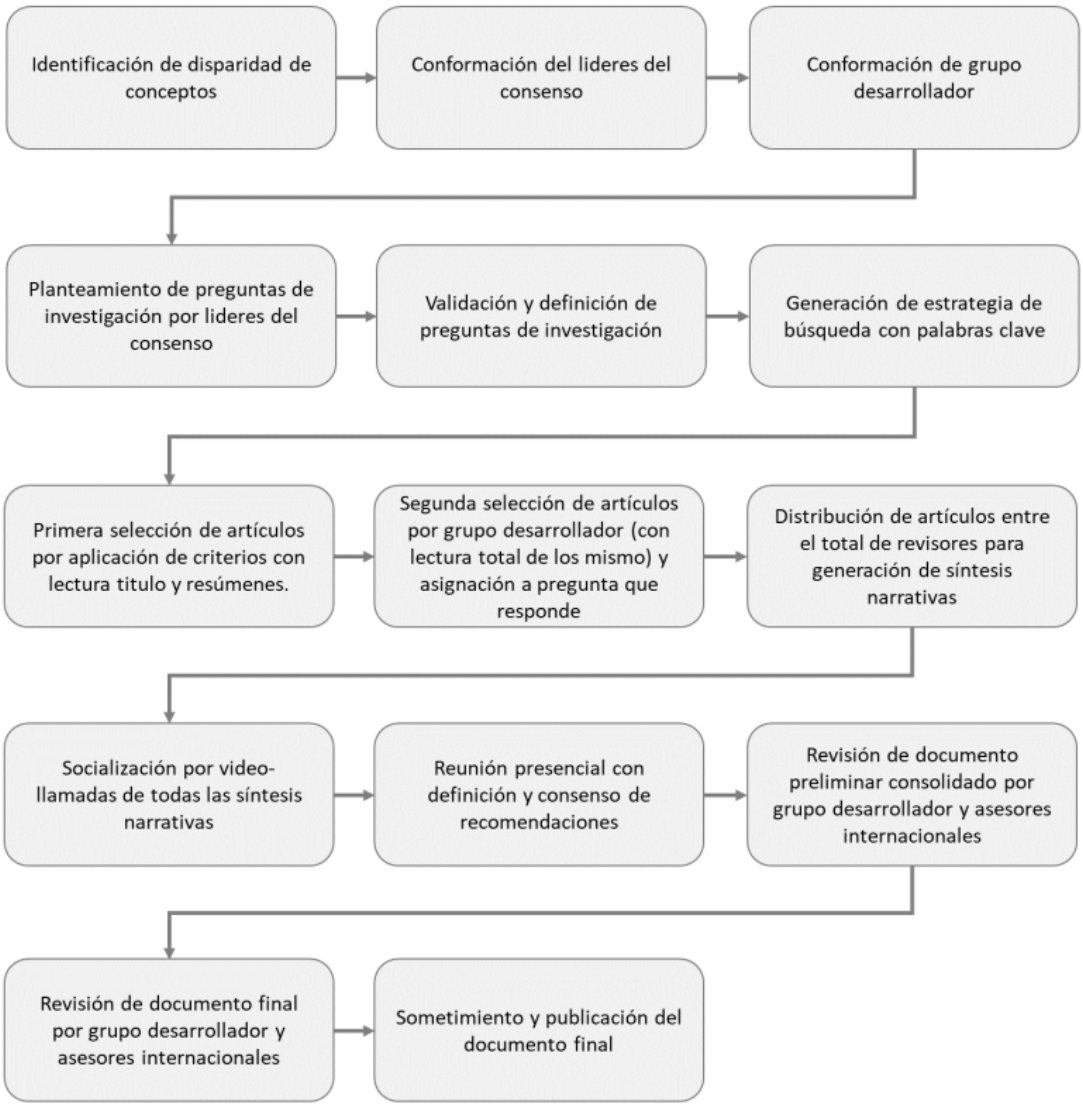

Figura 3. Proceso de elaboración del documento

Fuente: elaboración propia.

Una vez finalizadas las síntesis narrativas, se realizó una reunión presencial con el total de los miembros para realizar las recomendaciones para cada una de las preguntas. Una vez se contó con las recomendaciones, se realizó una primera versión del documento, la cual fue sometida para la evaluación de asesores externos, los cuales fueron escogidos por su experiencia y experticia en el tema, quienes manifestaron no tener conflictos de interés. Se suministró un enlace por REDCap para diligenciar la evaluación, que contó con una evaluación de pertinencia de las preguntas, valoración de la síntesis narrativa y porcentaje de acuerdo con la recomendación.

Se realizaron las correcciones finales adoptando las recomendaciones de los expertos y este documento final fue sometido a publicación (figura 3).

Graduación de las recomendaciones

Se realizó una reunión presencial tomando como parámetro la metodología Delphi, donde cada miembro del grupo desarrollador manifestó su nivel de acuerdo con cada una de las recomendaciones, siendo de 100 % el acuerdo entre todos los especialistas al finalizar las discusiones. Además, las recomendaciones contaron con soporte bibliográfico de artículos con el mayor nivel de evidencia encontrado y se categorizaron según el grado de recomendación de las guías del NHS (anexo C).

Resultados

Pregunta 1. ¿Cómo se diagnóstica la PQRAD?

La primera presunción diagnóstica debe guiarse por la historia familiar de primer grado de consanguinidad. El diagnóstico de los casos esporádicos, que representan el 10 % de los pacientes, se basa en los hallazgos imagenológicos y las características clínicas de la enfermedad, pero a veces es preciso un estudio genético, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad [4]. En algunos casos, el diagnóstico de la PQRAD debe fundarse en genética y en ayudas imagenológicas.

Estudio genético

Genéticamente la PQRAD es heterogénea, con dos genes identificados: el *PKD1* y el *PKD2* y se sabe que los efectos modificadores de los genes contribuyen a la alta variabilidad fenotípica de la PQRAD [12].

El análisis de ligamientos de ADN busca identificar la presencia de un segmento del cromosoma en el locus *PKD1* o *PKD2* que se segrega completamente con la enfermedad. Por lo tanto, no hay necesidad de identificar la mutación PQRAD exacta, ya que se está rastreando la presencia de estos marcadores y no las mutaciones en sí. La detección de mutaciones basadas en genes es el método más utilizado para el diagnóstico genético de PQRAD. Así, este enfoque busca identificar la mutación exacta en los genes *PKD1* y *PKD2* [42]. Se estima que aproximadamente el 10 % de los pacientes no tienen una mutación identificable, por lo que estos pacientes suelen tener un fenotipo menor de PQRAD [43].

Aunque las pruebas genéticas para mutaciones de PQRAD están indicadas en algunos casos, estas no deben realizarse a todos los pacientes; y cuando no son necesarias, se puede hacer un diagnóstico certero con imágenes, manifestaciones clínicas y antecedentes familiares. Por otra parte, sí se debe considerar la realización de pruebas genéticas en posibles donantes vivos emparentados, para confirmar la ausencia de cualquier mutación para la PQRAD, lo mismo en pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD (si la presentación imagenológica y síntomas extrarrenales son atípicos, la enfermedad renal es leve o se requiere información pronóstica), en familias con patrones imagenológicos atípicos de quistes renales, en familias afectadas por enfermedad poliquística de inicio temprano y en pacientes que desean un diagnóstico prenatal o preimplantacional [43, 44].

La opinión de los expertos sugiere que el agrandamiento renal bilateral con innumerables quistes renales (>10 quistes por riñón) proporciona un diagnóstico "probable de PQRAD" y, en estas situaciones, las pruebas genéticas moleculares serían prudentes para confirmar el diagnóstico. A medida que la detección genética esté cada vez más disponible, es probable que las indicaciones para la prueba sean más inclusivas, ya que estos resultados enriquecen el pronóstico en la PQRAD. Hasta que las pruebas genéticas sean universalmente accesibles, se considerarán las siguientes indicaciones:

1. Confirmar el diagnóstico de PQRAD en el contexto de antecedentes familiares negativos.
2. Determinar el diagnóstico si las manifestaciones extrarrenales son sugestivas de síndromes distintos a la PQRAD o si la carga quística no es congruente con la función renal.
3. Excluir la PQRAD en donantes de riñón potenciales jóvenes que están en riesgo de PQRAD.
4. Confirmar el diagnóstico y descartar ciliopatías en el contexto de aparición temprana o muy temprana de la enfermedad [12].

Imagenología renal

Varias técnicas de imagen están actualmente disponibles para el diagnóstico y la evaluación de la progresión de PQRAD. Actualmente, la ultrasonografía renal es el método de diagnóstico electivo inicial de tamizaje o incidental para detectar y diagnosticar la enfermedad en pacientes con un familiar afectado, ya que es un enfoque práctico y rentable, sin embargo, existe la preocupación que, en comparación con la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), la ultrasonografía depende del operador y tiene una mayor variabilidad, lo que dificulta la obtención de resultados precisos y reproducibles. Así, la RMN es la mejor técnica de imagen para definir el volumen renal total (VRT), especialmente

de forma repetida, al no exponer al paciente a radiación. Para la determinación del VRT ajustado por altura, la estereología por RMN se considera la modalidad de imagen preferida, siendo incluso el estándar de oro por tener mayor exactitud y precisión en comparación con las otras técnicas. En caso de no contar con la estereología por RMN, se suele hacer el cálculo del VRT ajustado por la altura, mediante la fórmula de planimetría por RMN o ecuación de elipsoide por RMN. El cálculo del VRT por ecuación de elipsoide también se ha validado con estudios de imagen por TC. Recientemente, se ha informado que los métodos automatizados de determinación de VRT producen resultados similares a la estereología; para estas medidas, los pacientes se clasifican en función del VRT ajustada por altura y la edad [4, 44].

Las nuevas técnicas ecográficas, incluida la ultrasonografía tridimensional y de alta resolución, tienen algunos datos en el diagnóstico de PQRAD, pero estas modalidades no están ampliamente disponibles y su desempeño en la determinación del tamaño no ha sido evaluado [44].

Criterios clínicos (síntomas y antecedentes familiares)

Es una enfermedad sistémica caracterizada por el desarrollo temprano de quistes renales que crecen inexorablemente con el tiempo, lo que lleva a la destrucción del parénquima renal y la pérdida de la función renal. La tabla 1 (manifestaciones clínicas) describe los criterios clínicos de la enfermedad.

Recomendación:

1. El diagnóstico de PQRAD se establece por imágenes, la presencia de riñones quísticos de tamaño normal o aumentado es suficiente para hacer un diagnóstico, de acuerdo con la edad, cantidad y distribución de los quistes. Los “quistes hepáticos y la historia familiar de primer grado de consanguinidad es altamente sugestiva”. En tanto que la “disminución del filtrado glomerular estimado (TFGe) y la hipertensión arterial (HTA)” son complicaciones evolutivas. Ciertamente, el diagnóstico se realiza en la consulta por estas complicaciones.
2. Las pruebas genéticas se recomiendan para:
    - Confirmar el diagnóstico de PQRAD en el contexto de antecedentes familiares negativos.
    - Determinar el diagnóstico si las manifestaciones extrarrenales son sugestivas de síndromes distintos a la PQRAD o si la carga quística no es congruente con la función renal.

- Excluir la PQRAD en donantes de riñón potenciales jóvenes que están en riesgo de PQRAD (ver pregunta 17).
- Confirmar el diagnóstico y descartar ciliopatías en el contexto de aparición temprana o muy temprana de la enfermedad.

3. Deben evitarse los retrasos de inicio del tratamiento en espera de la prueba genética.

Pregunta 2. ¿Cuáles son los criterios imagenológicos para el diagnóstico de PQRAD (por ultrasonografía, tomografía y resonancia)?

Las imágenes en PQRAD se pueden clasificar en dos categorías: imágenes renales para el diagnóstico e imágenes para el pronóstico y la progresión de la enfermedad. El método preferido para confirmar la presencia de PQRAD en pacientes con antecedentes familiares es la ultrasonografía y el uso de los criterios unificados (el cual discrimina según genotipo *PKD1, PKD2* o para genotipo desconocido y según rango de edad) (tabla 4). En ausencia de antecedentes familiares, no existen criterios validados para diagnosticar PQRAD basado en imágenes de ultrasonografía renal. En circunstancias seleccionadas, como por ejemplo la falta de antecedentes familiares y pacientes jóvenes, el diagnóstico de PQRAD puede requerir imágenes de mayor sensibilidad, además de la evaluación de manifestaciones extrarrenales y pruebas genéticas. Además, existen criterios descritos por RMN que permiten el diagnóstico específico a una edad temprana y son especialmente útiles cuando los resultados de la ecografía son equívocos [45, 46] (tabla 5).

La sensibilidad de la ultrasonografía clásica para pacientes con *PKD1* es significativamente mayor que en los pacientes con *PKD2.*

Recomendaciones de diagnósticos por imagen

La ultrasonografía renal es el método de diagnóstico electivo inicial (tamizaje) para detectar y diagnosticar PQRAD. En pacientes con antecedentes familiares se recomienda el uso de criterios unificados (tabla 4).
En ausencia de antecedentes familiares y pacientes jóvenes, el diagnóstico de PQRAD puede requerir imágenes de mayor sensibilidad, por lo que sugerimos el uso de la RMN, la evaluación de manifestaciones clínicas y una prueba genética (tabla 5).

Tabla 4. Criterios unificados de ultrasonografía para el diagnóstico de PQRAD en personas con un riesgo del 50 % de padecer PQRAD según los antecedentes familiares

Edad en años	PKD 1	PKD2	Tipo de gen PQRAD desconocido
15-29	$\geq$ 3 quistes[a] VPP: 100 % SEN: 94,3 %	$\geq$ 3 quistes[a] VPP: 100 % SEN: 69,5 %	$\geq$ 3 quistes[a] VPP: 100 % SEN: 81,7 %
30-39	$\geq$ 3 quistes[a] VPP: 100 % SEN: 96,6 %	$\geq$ 3 quistes[a] VPP: 100 % SEN:94,9 %	$\geq$ 3 quistes[a] VPP: 100 % SEN: 95,5 %
40-59	$\geq$ 2 quistes en cada riñón VPP: 100 %	$\geq$ 2 quistes en cada riñón VPP: 100 %	$\geq$ 2 quistes en cada riñón VPP: 100 % SEN: 90,0 %
SEN: 92,6 %		SEN: 88,8 %	

Nota: pacientes $\geq$ 60 años, con $\geq$ 4 quistes en cada riñón es un criterio diagnóstico; además, todos los valores son presentados en promedios; PPV: valor predictivo positivo; SEN: sensibilidad.
[a]Unilateral o bilateral
Fuente: [46].

Tabla 5. Criterios de resonancia magnética para el diagnóstico de PQRAD en personas con un riesgo del 50 % de padecer PQRAD según los antecedentes familiares

Criterios diagnósticos por resonancia magnética para PQRAD	
Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de presentar PQRAD:	• >10 quistes entre los dos riñones: PQRAD • <10 quistes entre los dos riñones: no PQRAD
Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de presentar PQRAD y que deseen ser donantes renales	• <5 quistes entre los dos riñones: aceptable como donante.
Ante un resultado no concluyente de las pruebas de imagen, se recomienda realizar un estudio genético.	

Fuente: [45].

Pregunta 3. De acuerdo con el criterio imagenológico, ¿cómo se clasifica la PQRAD?

Las imágenes renales se pueden usar para caracterizar la PQRAD como una presentación típica o atípica usando la clasificación de la Mayo Clinic (tabla 6). De acuerdo con este sistema,

los pacientes con una típica distribución simétrica, bilateral y difusa de los quistes se clasifican como clase 1 (aproximadamente el 90 % de los pacientes) y los pacientes con distribución atípica, asimétrica o segmentaria de los quistes, que se clasifican como clase 2 [43] (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de la PQRAD basada en caracterización imagenológica de acuerdo con la clasificación de Mayo Clinic

Clase, subclase y término	Descripción
1. PQRAD típica	Distribución bilateral y difusa, con reemplazo leve, moderado o severo del tejido renal por quistes, donde todos los quistes contribuyen de manera similar al VRT
2. PQRAD atípica	
Unilateral	Afectación quística difusa de un riñón que causa agrandamiento renal marcado con un riñón contralateral normal, definido por un volumen renal normal (<275 ml en hombres; <244 ml en mujeres) y tener 0-2 quistes.
Segmentaria	Enfermedad quística que afecta solo a un polo de uno o ambos riñones y que respeta el tejido renal restante.
Asimétrica	Compromiso quístico difuso de un riñón que causa agrandamiento renal marcado con compromiso difuso segmentario leve o mínimo del riñón contralateral, definido por una pequeña cantidad de quistes (>2 pero <10) y volumen que representa <30 % de VRT.
Desequilibrada	Distribución bilateral de quistes renales con reemplazo leve de tejido renal con quistes atípicos donde $\leq$ 5 quistes representan $\geq$ 50 % VRT (el diámetro de quiste más grande se usa para estimar el volumen de quiste individual).
Presentación bilateral con atrofia unilateral adquirida	Compromiso quístico difuso de un riñón que causa agrandamiento renal de moderado a severo con atrofia adquirida contralateral.
Presentación bilateral con atrofia bilateral	Deterioro de la función renal (creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl) sin agrandamiento significativo de los riñones, definido por una

Fuente: [43].

La RMN o la TC para calcular el VRT ajustado a la altura y la edad son actualmente los métodos recomendados para la evaluación del tamaño renal en pacientes con PQRAD.

Cuando las imágenes por RMN no están disponibles, las imágenes por TC se pueden usar para medir el VRT. Si no se dispone de imágenes por RMN y TC, el uso de la longitud renal medido por ultrasonografía renal es un sustituto que puede llegar a usarse.

El VRT ajustado por altura y edad se realiza para la evaluación inicial de pacientes con PQRAD, donde la imagen de RMN ponderada en T2 permite medir el VRT mediante la ecuación elipsoide basada en la longitud, el ancho y el grosor ortogonales del riñón. La ecuación del elipsoide es: para cada riñón $= \pi \times l \times w \times t/6$, donde l = largo, t = espesor y w = ancho. La clasificación de imágenes de la Mayo Clinic facilita el uso de VRT [22]. El método del elipsoide estima el VRT y proporciona una herramienta práctica que le permite al nefrólogo medir el VRT en minutos.

Por otra parte, las imágenes abdominales generales mediante RMN son útiles para obtener imágenes de referencia del hígado, el bazo y el páncreas para controlar los cambios en los quistes hepáticos o el crecimiento de quistes pancreáticos o esplénicos [43].

Las imágenes renales, junto con la clasificación de la Mayo Clinic, se utiliza con fines pronósticos. Además, tienen implicaciones en la selección de pacientes que pueden beneficiarse del inicio de tratamiento farmacológico dirigido. Al integrar el VRT, ajustado para la altura más la edad, se pueden dividir los pacientes de clase 1 en las subclases de la A a la E, donde las clases 1C, 1D y 1E muestran la más alta tendencia a desarrollar enfermedad renal de aparición temprana; mientras que los pacientes de clase 2 generalmente no tienen riesgo de progresión rápida de la enfermedad. Una vez que los pacientes se clasifican de acuerdo con los criterios de la Mayo Clinic, se puede predecir la progresión de su enfermedad a lo largo del tiempo. Sólo los pacientes con presentación típica y edades entre 15 y 80 años aplican en el calculador de la Mayo Clinic para evaluar por RMN o TC el VRT ajustado a la altura y edad. Esta herramienta está disponible en el sitio educativo de la Clínica Mayo bajo el nombre “Imaging classification of ADPKD: A simple model for selecting patients for clinical trials”, bajo el enlace https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754, que fue consultado el 28 de noviembre del 2024. La herramienta también permite clasificar a los pacientes si previamente se calculó el VRT por estereología.

Recomendaciones

1. Se recomienda caracterizar la poliquistosis renal entre una presentación típica o atípica, usando la clasificación de la Mayo Clinic (tabla 6). La RMN es el estándar de oro para medir el VRT, mientras que la TC se puede utilizar cuando no esté disponible la resonancia.

2. Las imágenes renales junto con la clasificación de la Mayo Clinic se usan con fines pronósticos, al integrar el VRT ajustado a la altura y la edad.
3. Las imágenes renales junto con la clasificación de la Mayo Clinic se usan con fines pronósticos, al integrar el VRT ajustado a la altura y la edad.

Pregunta 4. ¿Cuáles son las indicaciones para solicitar estudio genético en pacientes con PQRAD?

En la actualidad hay acceso a la realización del estudio genético para el diagnóstico de PQRAD, sin embargo, tiene un costo elevado, por lo que no está indicado si el diagnóstico clínico e imagenológico es claro.

El análisis mutacional requiere ser realizado en laboratorios de experiencia, ya que esta técnica tiene dificultades por la gran heterogeneidad de los alelos de los genes. En la actualidad, se conocen más de 100 genes vinculados a quistes renales.

El método más utilizado para el diagnóstico genético de PQRAD es la secuenciación clásica de Sanger o la secuenciación masiva, aunque tiene una limitación, ya que la sensibilidad es inferior al 100 %, por lo que no confirma y tampoco descarta la sospecha diagnóstica en caso de no tener el resultado mutacional [47, 48].

La secuenciación clásica de Sanger es el análisis secuencial (no simultáneo) de los 46 exones y regiones flanqueantes de *PKD1*, que es el más frecuentemente mutado en la PQRAD y los 15 de *PKD2* se realizan cuando algún familiar presenta ERC E5 con necesidad de diálisis después de los 70 años [49].

Si la secuenciación no identifica ninguna variante patogénica (truncante) o una variante claramente patogénica, debe realizarse la técnica MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), ya que esta detecta deleciones y duplicaciones en un 4 % de los casos [50].

La secuenciación masiva permite la secuenciación de *PKD1, PKD2, GANAB* y *DNAJB11* de forma simultánea con otros genes asociados a enfermedades renales quísticas, lo que genera información de fenotipos poco frecuentes y reduce el tiempo para el diagnóstico [51].

Por otra parte, existe el análisis mutacional de ligamiento en familias, actualmente utilizado únicamente en los casos familiares con clínica de PQRAD absolutamente certera,

en los que en la secuencia de genes causantes de la PQRAD no se han identificado variantes patogénicas. Esta técnica requiere de la intervención de algunos miembros de la familia con diagnóstico de PQRAD y no se recomienda en pacientes sin antecedentes familiares, ni en pacientes con clínica dudosa de PQRAD [52, 53].

También existen indicaciones para la realización del estudio genético en pacientes con:

- HTA previa a los 35 años o presencia de síntomas urológicos, con el objetivo de determinar el riesgo de rápida progresión y justificar el tratamiento específico. En los pacientes con presencia de mutación en *PKD1*, se puede aplicar el PROPKD *score* de riesgo (ver más adelante).

- En familiares de pacientes con PQRAD y que son candidatos a donante vivo con ultrasonografía no concluyente, diagnóstico de PQRAD por imagen atípico como poliquistosis renal asimétrica e insuficiencia renal sin significativo agrandamiento renal, gravedad de la enfermedad muy discordante entre miembros de una misma familia y diagnóstico de PQRAD leve o de inicio temprano, muy grave o con características sindrómicas [47].

- Pacientes que desean asesoría genética preconcepcional.

- En personas con presentación típica de PQRAD, pero con un familiar con presentación muy precoz. En estos casos el estudio genético puede identificar un alelo hipomórfico además del alelo con la mutación patogénica o un alelo hipomórfico en ambas copias de *PKD1* [47].

- En pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y en los que no se han identificado mutaciones en el gen *PKHD1* (causante de la poliquistosis renal autosómica recesiva) o con características imagenológicas de PQRAD.

- Ante un resultado no concluyente de las pruebas de imagen y en pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD jóvenes o con diagnóstico clínico incierto.

- Familias con múltiples sujetos con quistes renales con patrón imagenológico atípico de PQRAD, candidatos a un diagnóstico diferencial de otras enfermedades renales quísticas [4].

El diagnóstico genético para identificar el gen causante de la enfermedad es cuestionado por la variabilidad clínica que genera cada mutación asociada al gen, no obstante, se describen asociaciones entre genotipo-fenotipo y su peso en la decisión de inicio de tratamiento [54].

Recomendaciones

La recomendación del consenso es realizar las pruebas genéticas a:

1. Pacientes con enfermedad quística renal *de novo* sin antecedentes familiares de PQRAD.
2. Familiares de pacientes con PQRAD que sean potenciales donantes vivos de trasplante renal.
3. Pacientes que desean asesoría genética preconcepcional.
4. Ante un resultado no concluyente de las pruebas de imagen en jóvenes (<35 años) con diagnóstico clínico incierto (formas atípicas) y que presentan hipertensión arterial, dolor, hematuria o urolitiasis.
5. Pacientes susceptibles de tratamiento farmacológico con clasificación 1C de la Mayo Clinic, se puede requerir información adicional de prueba genética para identificar mutación en *PKD1.*

Pregunta 5. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de la PQRAD?

Las personas con PQRAD con frecuencia tienen antecedentes familiares de dicha enfermedad, sin embargo, existen pacientes sin antecedentes familiares, lo cual requiere un cuidadoso trabajo diagnóstico para diferenciar entre PQRAD y otras enfermedades renales quísticas [55].

Presentamos la tabla 7 con las condiciones para diagnóstico diferencial, con sus características genéticas y clínicas relevantes.

Pregunta 6. ¿Cómo evaluar la progresión de la enfermedad PQRAD?

Al considerar la característica multifactorial de las condiciones de riesgo de susceptibilidad, inicio y progresión de la enfermedad renal crónica, sin especificar su etiología individual, se debe entender que no existen herramientas de uso clínico o estudios paraclínicos que permitan desagregar claramente la progresión de la PQRAD *per se*, versus la aparición, el desarrollo y la progresión de la comorbilidad o las complicaciones cerebrocardiovasculares en cada caso individual (figura 4).

Tabla 7. Condiciones para un diagnóstico diferencial

Condición / trastorno / enfermedad	Gen	Herencia	Historia familiar	Prevalencia	Características clínicas por compromiso renal / extrarrenal
Quistes renales simples benignos múltiples	N/A	Adquirida	Ninguna	Común	Relativamente común en población general; aumento en número y tamaño con la edad (<30 años: poco común, raramente bilateral; 30-59 años: poco común tener al menos 2 quistes en cada riñón; >60 años: poco común, tener >4 quistes en cada riñón).
Enfermedad renal quística adquirida	N/A	Adquirida	Ninguna	Común	Hay ERC avanzada, particularmente en pacientes con diálisis; los quistes son pequeños, bilaterales y múltiples (>4 quistes en cada riñón); los riñones son entre pequeños y normales.
Riñón en esponja medular (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease)	Desconocido	Poco claro; autosómico dominante en algunos casos	Agrupación familiar	1 en 5000	Malformación de los túbulos colectores distales, deterioro de la función renal, acidosis tubular, infecciones recurrentes del tracto urinario. Nefrocalcinosis medular, numerosos quistes diminutos dentro de la médula renal y compromiso bilateral de las lesiones.

Complejo esclerosis tuberosa	TSC 1-2	Autosómica dominante	Ausente de 2/3 casos	1 en 10 000	La deleción contigua de PKD1/TSC2 da como resultado poliquistosis grave de inicio temprano con ERC E5 durante las primeras dos décadas de vida. Lesiones cutáneas (angiofibromas faciales, fibroma periungueal, máculas hipomelanóticas y parche de Shagreen); hamartomas en piel, SNC, pulmón, hueso, retina; tubérculo cortical; astrocitoma subependimario de células gigantes; rabdomioma cardiaco; linfangioleiomiomatosis pulmonar. Numerosos quistes renales bilaterales (14-32 %). Triada de síntomas clínicos clásicos: angiofibroma facial, retraso mental y epilepsia.
Nefronoptisis	NPHP1-6, DZIP1L, NPHP1-20, NPHP1L, NPHP2L, TRAF31P1, AH11, CC2D2A	Autosómica recesiva		1 en 10 000 - 1 en 50 000	Riñones de tamaño normal con quistes en la unión corticomedular; nefritis tubulointersticial crónica; trastorno en la concentración urinaria.
Enfermedad renal Poliquística autosómica recesiva	PKDH1	Autosómica recesiva	25 % concordancia entre hermanos	1 en 20000	Riñón temprano en la vida, quístico, aumentado de tamaño y ecogénico. Con la edad, los riñones son más pequeños, con quistes macroscópicos, nefrocalcinosis o pequeñas calcificaciones medulares comunes; oligohidramnios (fenotipo de Potter) e hipoplasia pulmonar intrauterina, siempre fibrosis hepática congénita y enfermedad de Caroli.

http://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

Síndrome Von Hippel-Lindau	HVL	Autosómica dominante	∼20 % de novo	1 en 5000 - 1 en 36 000	Numerosos quistes de tamaño variado en más del 50 % de los pacientes (59-63 %), acompañados de lesiones sólidas. Hemangioblastomas cerebeloso y espinal, de retina, quistes pancreáticos, adenomas quísticos, tumores neuroendocrinos pancreáticos, feocromocitoma, cistoadenomas epididimarios.
Síndrome Bardet-Biedl (es una variante de la nefronoptis)	BBS 1-12	Autosómica recesiva		1 en 140 000	Degeneración retiniana, obesidad infantil, retraso mental, malformaciones del tracto urogenital y polidactilia.
Síndrome orofaciodigital tipo 1	OFD1	Dominante ligada a X		1 en 250 000	Varón embrionario letal, paladar hendido, lengua bífida, frenillo hiperplásico, hipertelorismo, cresta nasal ensanchada, anomalías digitales que incluyen sindactilia, malformaciones del SNC. Solo afecta a mujeres.
Enfermedad renal quística medular	MCKD1-2	Autosómica dominante	Rara	Desconocida	Fibrosis intersticial. Numerosos quistes en la interfaz entre la médula renal y la corteza, y dentro de la médula renal.
Quistes renales y síndrome de diabetes (RCAD/MODY5/HNF-1Bb)	HNF1B	Autosómica dominante	Mutaciones espontáneas (a menudo deleciones) en un 50 % de los casos	Desconocida	Quistes o malformaciones renales en el 90 %, diabetes mellitus en el 45 % de los casos, hipomagnesemia en el 40 %, anomalías del tracto genital en el 20 %, hiperuricemia en el 20 % y enzimas hepáticas elevadas en un 15 %.
Riñón displásico multiquístico	N/A	N/A	N/A	1/1000 - 1/4000	Unos pocos (es decir, carcinoma quístico de células renales, nefroma quístico, nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado, tumor mixto epitelial y estromal).

Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en genes UMOD/MUC1	UMOD/ MUC1	Autosómica dominante	N/A	Sin datos	Nefropatía tubulointersticial, gota frecuente o hiperuricemia, a veces quistes en la unión cortico-medular.
Nefropatía Tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en gen REN	REN	Autosómica dominante	N/A	Sin datos	Hipotensión, hiperuricemia e hiperpotasemia.
Enfermedad renal en tubulointersticial y autosómica dominante	UMOD, MUC1, REN, HNF1B, SEC61A, DNAJB11	Autosómica dominante	N/A	Desconocida	Fibrogénesis tubulointersticial y deterioro lento progresivo de la función renal. Pequeños quistes renales sin agrandamiento del riñón. Anomalías circulatorias tipo AIC, agrandamiento de la aorta torácica y disociación de la arteria carótida.
Síndrome Meckel-Gruber	MGS1-6	Autosómica recesiva		1/13 250 - 1/140 000	Encefalocele occipital y polidactilia postaxial
Poliquistosis hepática autosómica dominante	PRKCSH, SEC63, LRP5 ADPLD-GANAB, ALG8 y SEC61B	Autosómica dominante			Poliquistosis renal autosómica dominante, enfermedad renal crónica y poliquistosis hepática.

Nota: ERC: enfermedad renal crónica; ERC E5: enfermedad renal crónica estadio 5; N/A: no aplica; SNC: Sistema nervioso central. **Fuente:** elaboración propia.

http://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

Recomendaciones

Dentro del diagnóstico diferencial es procedente descartar el listado de enfermedades quísticas que pueden semejar a poliquistosis renal y que se mencionan en la tabla 7.

Los factores relacionados con la progresión de la PQRAD son:

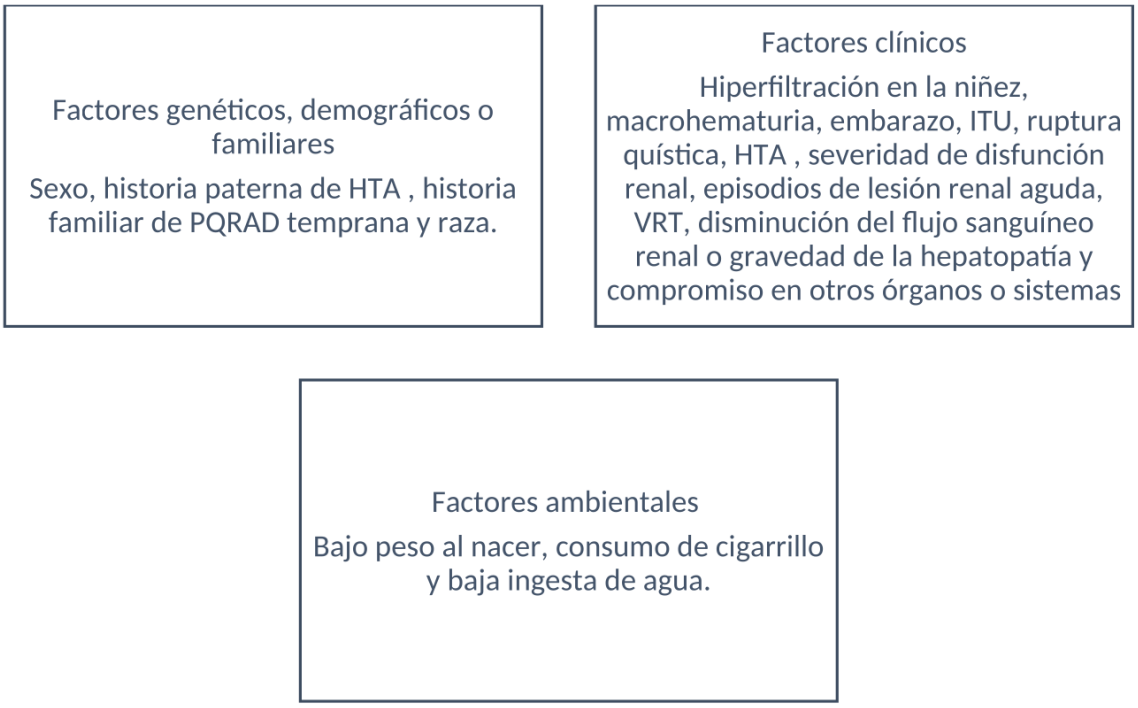

Figura 4. Factores relacionados con la progresión de la PQRAD

Fuente: elaborado en consenso por los autores con base en [56].

Al identificar estos factores se da por entendida la pertinencia de solicitar estudios paraclínicos por imagen, biomarcadores séricos y urinarios, copeptina, análisis en orina casual o de 24 horas para albuminuria y proteinuria [56].

Progresión de la PQRAD

La tasa de filtración glomerular permanece normal durante años debido a la filtración glomerular adaptativa en las nefronas restantes [57], por lo que esta medida al inicio de la enfermedad no es un buen marcador de progresión [43].

Las mutaciones de *PKD1* (particularmente truncada), hipertensión arterial, proteinuria y el VRT ajustado por la altura y edad se han identificado como predictores principales de la progresión de la PQRAD [58].

Un estudio diseñado en Francia creó un modelo predictivo basado en genética para predecir la progresión de los pacientes con PQRAD, llamado *Score* PRO-PKD. En él se incluye la presencia de la mutación *PKD1* truncada (4 puntos), el género (masculino 1 punto), la aparición de la hipertensión arterial antes de los 30 años (2 puntos) y las complicaciones urológicas antes de los 35 años (hematuria macroscópica, dolor en flanco e infección de quistes) (2 puntos). Los pacientes con un *score* mayor a 6 puntos experimentan una rápida progresión y deben ser tratados. Con un *score* menor de 3 hay una lenta progresión y no se requiere tratamiento. Si el *score* está entre 3 y 6, el pronóstico no es claro [54, 59].

Al referirnos a los factores genéticos implicados en la progresión de la PQRAD, se debe considerar: heterogeneidad de locus y heterogeneidad alélica: tipo de mutación y localización, alelos hipomórficos y genes modificadores que condicionan una forma más grave de PQRAD [53, 56, 60–64].

Se han identificado nuevos biomarcadores pronósticos que varían desde la evaluación de la gravedad de la enfermedad basada en la capacidad de concentración de orina en pacientes después de la privación de agua, hasta la observación de proteínas séricas y urinarias, péptidos y metabolitos [65–67]. Está claro que los biomarcadores de líquidos (suero y orina) pueden ser prometedores desde una perspectiva de respuesta pronóstica y potencialmente terapéutica [68, 69].

Otros factores pronósticos

En el estudio CRISP (*Consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease*), los niveles más altos de actividad de la vasopresina (medida utilizando la osmolalidad de la orina de 24 horas como marcador sustituto) estuvieron asociados con una mayor disminución en la TFG del año 1 al 6 [43, 70].

Por otro lado, los niveles elevados de ácido úrico en suero se asociaron con una progresión de la enfermedad y se ha demostrado un aumento del 5,8 % en el VRT y un aumento del 4,1 % en la relación VRT/área de superficie corporal por cada aumento de 1 mg/dl (59,5 μmol/l) de ácido úrico [43, 71], aunque esta asociación se ve comprometida al realizar ajuste al análisis de manera independiente de este biomarcador [72].

Para definir adecuadamente una rápida progresión, es necesario comprender la prolongada historia natural de la enfermedad. En la PQRAD, la función renal permanece normal durante las primeras décadas de la vida, a pesar del crecimiento del VRT, por lo cual cobra gran utilidad la valoración de este para determinar el pronóstico [4, 73].

Las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, según sus siglas en inglés) no especifican qué se entiende por rápida progresión. El Working Group of Inherited Kidney Diseases (WGIKD) de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA) junto al grupo de European Renal Best Practice Guidelines (ERBP) propusieron una definición de rápida progresión en la PQRAD que ha quedado actualmente obsoleta [4].

Respecto a la valoración de la rápida progresión de la enfermedad renal, desde el punto de vista de la TFG-e, el consenso de KDIGO la define como la pérdida de más de 5 ml/min/1,73m^2/año de TFG-e, pero esta definición parece demasiado estricta para pacientes con PQRAD [4, 74].

El VRT es el mejor predictor de la progresión de la ERC [4, 73, 75] y se afirma que los pacientes que muestran un aumento anual >5 % en VRT deben clasificarse en mayor riesgo de progresión de la enfermedad [76, 77]. Conforme aumenta el volumen renal, mayor es la velocidad de descenso de la TFG-e [4, 73].

Hay estudios que han validado los modelos de predicción de la Mayo Clinic para PQRAD, entre ellos, un estudio suizo concluyó que los modelos de predicción de la Mayo Clinic se pueden generalizar a otros entornos clínicos y proporcionan una herramienta precisa basada en predictores disponibles para identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad, con las categorías que surgen del VRT ajustado a altura y edad [78].

Las guías canadienses recomiendan que en la práctica clínica actual, los pacientes con medición de VRT ajustado a altura se clasifiquen en términos de su riesgo de progresión, según la clasificación de la Mayo Clinic y otras herramientas clínicas validadas [43].

Por otro lado, el grupo de trabajo de la Asociación Renal Europea (ERA, por sus siglas en inglés) sobre trastornos renales hereditarios, la Red Europea de Referencia de Enfermedades Renales Raras y la Asociación Internacional de Enfermedades Renales Poliquísticas recomiendan que ante una disminución anual confirmada de la TFG-e $\geq$ 3 ml/min/1,73m^2 se define una rápida progresión de la enfermedad. La estimación de la pérdida de TFG-e debe ser fiable y basarse en al menos cinco mediciones durante un periodo $\geq$ 4 años (considerando la etapa de hiperfiltración y la disminución abrupta una vez pasada esta etapa) y recomiendan que se evalúen y excluyan otras causas de disminución de la TFG-e como factores contribuyentes importantes, especialmente en casos de disminución no lineal de la TFG-e, en pacientes mayores o pacientes con múltiples comorbilidades que pueden tener un impacto en la TFG-e. Este grupo utiliza la clasificación de la Mayo Clinic como método primario para la predicción

del riesgo, donde los pacientes de clase 1C deben considerarse cuidadosamente, debido a la superposición con la enfermedad de progresión lenta y se debe buscar evidencia adicional de progresión rápida de la enfermedad en estos pacientes [76].

Por otro lado, diferentes sociedades internacionales han planteado los criterios de rápida progresión y establecen sus guías de manejo y recomendaciones para el uso de tolvaptán, en la tabla 8 se encuentra los puntos relevantes que toca cada guía. En la figura 5 se describen por dominios de los factores implicados y descritos para validar progresión en PQRAD.

Recomendación

Se considera un paciente con PQRAD de rápida progresión si se presentan los siguientes criterios:

1. Paciente con VRT ajustado por altura y edad, con afectación simétrica bilateral, por clasificación Mayo Clinic: 1D o 1E.
2. Paciente que presente VRT ajustado por altura y edad, con afectación simétrica bilateral, por clasificación Mayo Clinic de 1C y evidencia adicional de rápida progresión entre los cuales recomendamos utilizar uno o más de los siguientes criterios:
    a. Si al menos dos familiares requirieron terapia de reemplazo renal antes de los 58 años
    b. Genéticos: mutación *PKD1* truncada
    c. Inicio temprano de síntomas clínicos (signos urológicos e hipertensión) antes de los 35 años de edad
    d. Disminución confirmada, fiable y basarse en al menos cinco mediciones del declive de la TFG-e $\geq$ 3,0 ml/min por 1,73 m^2 en 1 año durante 4 años

Pregunta 7. Herramientas bioquímicas e imagenológicas validadas en el seguimiento del paciente con PQRAD

Para el seguimiento de la PQRAD los estudios imagenológicos son una herramienta útil para establecer pronóstico, progresión del compromiso renal y detectar complicaciones extrarrenales en el paciente [3]. El VRT es una medida validada para evaluar la progresión de la enfermedad renal y reconocida como un biomarcador pronóstico, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, según sus siglas en inglés) y la EMA [3].

Tabla 8. Comparación entre guías y consensos

Criterios		**España, 2020**	**Estados Unidos, 2018**	**Canadá, 2018**	**ERA-EDTA, 2021**	**Japón, 2014**	**China, 2020**
Imagen	RMN o TC para medir VRT ajustado a altura y edad	Lo incluye	Lo incluye	Lo incluye	Lo incluye	Lo incluye	Lo incluye
	MAYO 1C, 1D, 1E	Rápida progresión al 1D y 1E, y para 1C asociarse a otro criterio	Lo incluye	Lo incluye	Clase 1C de la Mayo Clinic debe considerarse cuidadosa mente	N/A	Lo incluye
	Aumento de VRT >5 % por año	N/A	N/A	Lo incluye + VRT de 750 ml	N/A	VRT $\geq$ 750ml	N/A

	Longitud del riñón evaluada por ultrasonografía renal > 16,5 cm en pacientes < 45 años	>13 cm por ultrasonografía y valorar en función de la edad	N/A	Lo incluye	Lo incluye	N/A	N/A
Genéticos	La puntuación PROPKD	Lo incluye	N/A	N/A	Lo incluye	N/A	N/A
	>35 años sin complicaciones o con información clínica faltante, adicionar estudio genético (valor pronóstico de mutación truncada PKD1)	N/A	N/A	N/A	Lo incluye	N/A	N/A

http://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

TFG-e	Declive de TFG-e 5 ml/min/1,73 m^2/ año o >2,5 ml/min/1,73 m^2/año por 5 años.	VRT ajustado por altura y edad (clasificación de Mayo Clinic 1C: si el declive de TFGe de los últimos 3 años es $\geq$ 3,5 ml/año)	N/A	Declive de TFG-R > 2,5 ml/min/1,73m^2/año.	Declive anual TFGe $\geq$ 3 ml/min/1,73 m^2/año en 5 mediciones, periodo de más de 4 años	N/A	N/A

Fuente: elaboración propia.

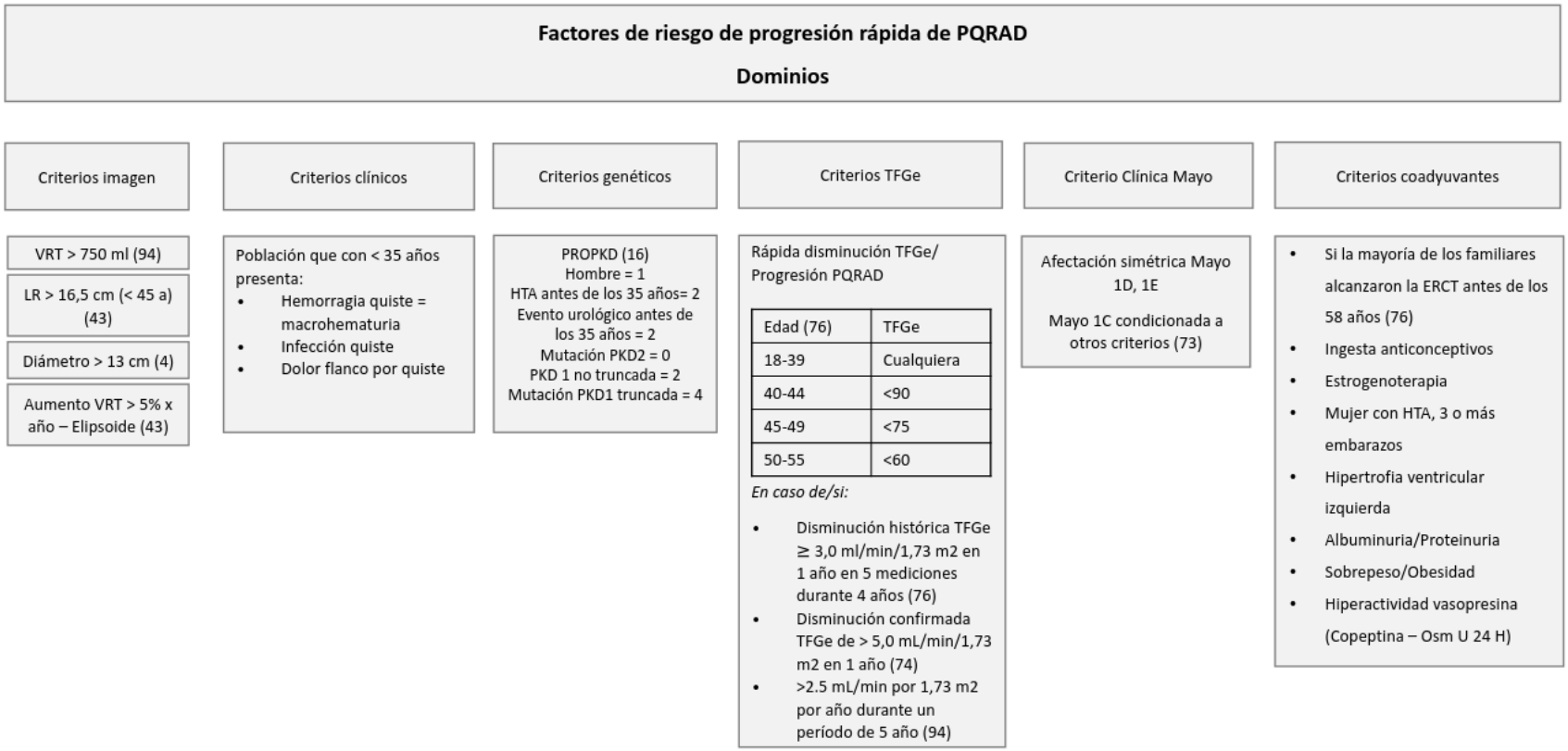

Figura 5. Factores de riesgo de progresión rápida

Fuente: elaboración propia.

http://doi.org/10.22265/acnef.12.1.801

No es necesario realizar estudios de TC y RMN de forma seriada o de rutina, o repetir las mediciones del VRT después de una prueba inicial, sino que debe haber un intervalo de al menos un año entre pruebas o idealmente más tiempo [3, 76]. Repetir imágenes en menor tiempo de seguimiento estaría recomendado cuando exista alguna circunstancia que modifique la enfermedad o ante la sospecha de otra patología como litiasis o tumores [4, 22].

Otros parámetros de seguimiento

Por lo general, la progresión de la PQRAD se controla a través de cambios en los niveles de creatinina sérica y la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG), sin embargo, estas medidas proporcionan información limitada [11]. En cambio, se debe estimar la TFGe utilizando la ecuación CKD-EPI (creada por el grupo de colaboración de epidemiología de insuficiencia renal crónica, Chronic Kidney Disease Epidemiology) para monitorear la función renal en pacientes con PQRAD [22, 79].

Proteinuria y albuminuria: deben medirse para controlar la progresión de la PQRAD [22, 79]. Aproximadamente el 25 % de los pacientes diagnosticados con PQRAD tienen proteinuria (>300 mg/día, pero generalmente no excede 1 g/día). La proteinuria se asocia con una disminución más rápida de TFGe y al desarrollo de ERC en menor tiempo; en un análisis *post hoc* del ensayo TEMPO 3, la presencia de un grado mayor de albuminuria en estadios tempranos se asoció a una mayor pérdida de TFG [76, 80]. Por otro lado, la proteinuria en rango nefrótico puede orientar sobre la coexistencia de otro trastorno renal [22].

La tabla 9 resume las pruebas de laboratorio sugeridas para pacientes con PQRAD en los diferentes estadios de la ERC.

Recomendación

Se sugiere realizar RMN o TC en pacientes con PQRAD con morfología típica para evaluar progresión como estudio inicial para medir el VRT.

En pacientes con clasificación de la Mayo Clinic A o B inicial, se sugiere realizar seguimiento cada 3-5 años, dependiendo de la condición clínica del paciente.

En pacientes con clasificación de la Mayo Clinic C, D o E, se debe repetir estudio de imágenes, solo en caso de complicaciones o sospecha de otra patología renal concomitante.

No es necesario realizar RMN o TC en forma seriada de rutina.

Estudios de laboratorio

Se recomienda incluir en el seguimiento del paciente estudios de laboratorio solicitados de acuerdo con la tabla 9.

Tabla 9. Pruebas de laboratorio sugeridas para pacientes con PQRAD

Laboratorio	Estadio 3a	Estadio 3b	Estadio 4	Estadio 5*
Creatinina, BUN, electrolitos	Cada 6 meses	Cada 3 meses	Cada 2 meses	Mensualmente
Albumina, calcio, fósforo	Cada 6 meses	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada 3 meses
PTHi	Cada 12 meses	Cada 12 meses	Cada 6 meses	Cada 3 meses
AST, ALT, GGT, bilirrubinas**	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 4 meses	Cada 3 meses
Relación albuminuria/ creatinuria (RAC)	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Ácido úrico	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 4 meses	Cada 3 meses

Nota: *Paciente con manejo médico, sin diálisis y **Cuando exista compromiso hepático; PTHi: Paratohormona intacta; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma-glutamil transferasa.
Fuente: adaptado de [3].

Pregunta 8. ¿Cuáles son las intervenciones generales y farmacológicas en el manejo de la PQRAD? (hipertensión, proteinuria, entre otros)

Intervenciones generales y farmacológicas

Recientemente, una mayor comprensión de la fisiopatología de la PQRAD y los avances genéticos han llevado a nuevos enfoques de tratamiento, dirigidos a las vías fisiológicas, que se ha demostrado que retrasan la progresión de la enfermedad.

Se puede utilizar con éxito un enfoque múltiple con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para disminuir la tasa de progresión de la PQRAD hacia la insuficiencia renal.

Las medidas de apoyo tienen como objetivo reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con las manifestaciones de la PQRAD.

Estos incluyen un control estricto de la presión arterial <110/75 mmHg en jóvenes, <130/80 mmHg en mayores de 50 años y un mayor consumo de agua, lo que puede disminuir los niveles de vasopresina, ya que está descrito que la secreción de vasopresina está controlada principalmente por la osmolaridad sérica y, en consecuencia, la ingesta de agua [81].

Estudios en humanos no han demostrado que el consumo de agua afecte la progresión de la enfermedad en PQRAD, sin embargo, el consumo de agua suprime la hormona antidiurética (ADH), lo que resulta en atenuación en el crecimiento de los quistes y proliferación de la célula quística, por lo que se recomienda una ingesta de 2,0 a 3,0 litros de agua al día, que ha demostrado conseguir una osmolalidad urinaria <280 mOsm/kg en la primera orina de la mañana. Esta recomendación debe ser tomada con cautela cuando la enfermedad renal está muy avanzada [22, 77, 82].

Una restricción moderada de sodio en la dieta (2,3-3,0 g) y una ingesta diaria de proteínas en la dieta de 0,8-1,0 g/kg de peso corporal es ideal para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica [12, 83]. En los pacientes con PQRAD, la elevada ingesta de proteínas induce la hiperfiltración y el incremento de los niveles de vasopresina, lo cual lleva al aumento de tamaño de los quistes y la declinación de la función renal. Aun cuando no existe evidencia clara de un efecto beneficioso de la restricción en la ingesta proteica en la PQRAD, parece aconsejable consumir alrededor de 0,8 mg de proteínas/kg de peso/día [82, 84].

Además, los pacientes con PQRAD deben evitar fumar y limitar el consumo de alcohol e incorporar la actividad física y el ejercicio dentro de las pautas de manejo [81, 85, 86].

Estatinas

Se conocen efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y antioxidantes de los inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) reductasa. Estos efectos se han demostrado independientemente de la reducción del colesterol [70, 87].

También se evidenció que los niveles basales de colesterol HDL en suero tenían un efecto protector contra el aumento del crecimiento renal y disminuciones más rápidas en la TFG [70, 88].

Debido a que las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomiendan el uso de estatinas para la protección cardiovascular en todos los pacientes con ERC que tienen más de 50 años y no reciben diálisis, estos medicamentos pueden desempeñar un papel secundario en pacientes con ERC con PQRAD, para ayudar a prevenir el crecimiento de quistes [74, 81].

Hipertensión

Una de las complicaciones más comunes de la PQRAD es el desarrollo de hipertensión. Los pacientes hipertensos muestran una mayor activación del SRAA, en comparación con los pacientes con hipertensión esencial de la misma edad, función renal y nivel de presión arterial [81]. Así, el tratamiento farmacológico antihipertensivo debería incluir un inhibidor del SRAA como primera opción [85, 89].

La presión arterial en pacientes con PQRAD entre 18 y 50 años de edad que están en riesgo de progresión rápida (clasificación de la Mayo Clinic de 1C, 1D o 1E) debe apuntar a menos de 110/75 mmHg, ya que este control estricto de la presión arterial podría ralentizar la tasa de crecimiento de VRT y potencialmente enlentecer la disminución de TFGe. En todos los demás pacientes con PQRAD, la presión arterial puede tener un objetivo de <110/75 mmHg en jóvenes y <130/80 mmHg en mayores de 50 años [12, 22, 59].

Tolvaptán (antagonista del receptor V2)

El tolvaptán es un antagonista del receptor V2 (V2R) de la arginina vasopresina (AVP), con evidencia como terapia primaria para retrasar la progresión de la PQRAD. Se propone que el mecanismo de estos efectos implica la inhibición del V2R y la subsiguiente disminución de las concentraciones de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina en el riñón. Se cree que el 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina elevado en el riñón promueve la acumulación de líquido en los quistes y el crecimiento de las células epiteliales, desplazando así al riñón normal y acelerando la aparición de ERC E5 [90].

El estudio de seguridad y eficacia de fase 3 de tolvaptán en PQRAD (TEMPO 3:4) demostró que el antagonismo de V2R con tolvaptán retrasó la tasa de crecimiento de VRT en un 49,2 % (de 5,5 % a 2,8 % por año). Es importante destacar que la TFGe se redujo en un 26 % (de 3,70 a 2,72 ml/min/1,73 m^2 por año) durante los 3 años de seguimiento [91–94]. Un resultado secundario mostró que había un 36 % menos de riesgo de dolor renal informado por el paciente.

El estudio TEMPO 4:4 es un ensayo abierto de extensión en el que participaron 871 pacientes que habían completado el estudio TEMPO 3:4 (60,3 % de la muestra) en 106 centros de 13 países, donde se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento durante dos años adicionales, de manera que los pacientes inicialmente tratados con tolvaptán continuaron el mismo tratamiento hasta por cinco años (grupo "tratamiento temprano") y los tratados con placebo cambiaron a tolvaptán durante dos años (grupo "tratamiento tardío"), la variable primaria fue el porcentaje de cambio desde el momento basal del estudio TEMPO 3:4 hasta

el final del estudio TEMPO 4:4. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de VRT entre el grupo de "tratamiento temprano" (29,9 %) y el grupo de "tratamiento tardío" (31,6 %) (p = 0,38). Se observaron diferencias entre ambos grupos en la variable secundaria de cambio en la tasa estimada de filtrado glomerular (diferencia de 3,15 ml/min/1,73m^2) (p <0,001), los resultados soportan el efecto de modificación de la enfermedad explicado por el tolvaptán en la TFGe [94, 95].

En el ensayo REPRISE (*Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptán Safety and Efficacy in ADPKD*), los resultados confirmaron que el tolvaptán ralentizó la progresión de la enfermedad en PQRAD [12, 93, 96]. En este estudio multicéntrico, que incluyó 21 países, aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo, se evalúo la eficacia y seguridad del tolvaptán en la reducción de la caída de la TFGe, donde se incluyó a un total de 1733 pacientes con edades entre 18 y 55 años, con una TFGe de 25 a 65 ml/min/1,73m^2 y pacientes con edades de 55 a 65 años con TFGe de 25 a 44 ml/min/1,73m^2, y encontró que al año de tratamiento con tolvaptán se presentó una reducción de la caída del TFG del 35 % (2,34 vs. 3,61 ml/min/1,73 m^2 en el grupo tratado con tolvaptán vs. placebo) [96].

El estudio REPRISE incluyó a personas en etapa avanzada de PQRAD hasta la edad de 65 años y mostró una reducción similar y significativa en la disminución de la TFG-e [76, 96]; sin embargo, un análisis de subgrupos sugirió que este no era el caso para los pacientes mayores de 55 años, lo que implica que el tolvaptán solo debe ofrecerse hasta esta edad [76]. Adicionalmente, en una reciente publicación de Chebib *et al.* [97] se realizó un análisis agrupado con 230 participantes incluidos en 8 estudios, en el que se evaluaron los efectos del tolvaptán sobre la TFGe en pacientes con edades entre 56 y 65 años con ERC G3 o G4 y un declive de la TFG $\geq$ 3 ml/min/1,73m^2/año, en comparación con el tratamiento estándar; el estudio concluyó que se presentó una eficacia similar a la observada en la indicación general en los pacientes con menor edad [97], por lo que se requiere de nuevos estudios para dar recomendaciones en este rango de edad.

Con base en el ensayo REPRISE, se ha sugerido que el umbral inferior de TFGe para el inicio del tratamiento se reduzca a 25 ml/min/1,73 m^2, ya que los análisis de subgrupos también muestran eficacia en esta etapa tardía [76].

La figura 6 sugiere un algoritmo de las intervenciones generales y farmacológicas en PQ-RAD.

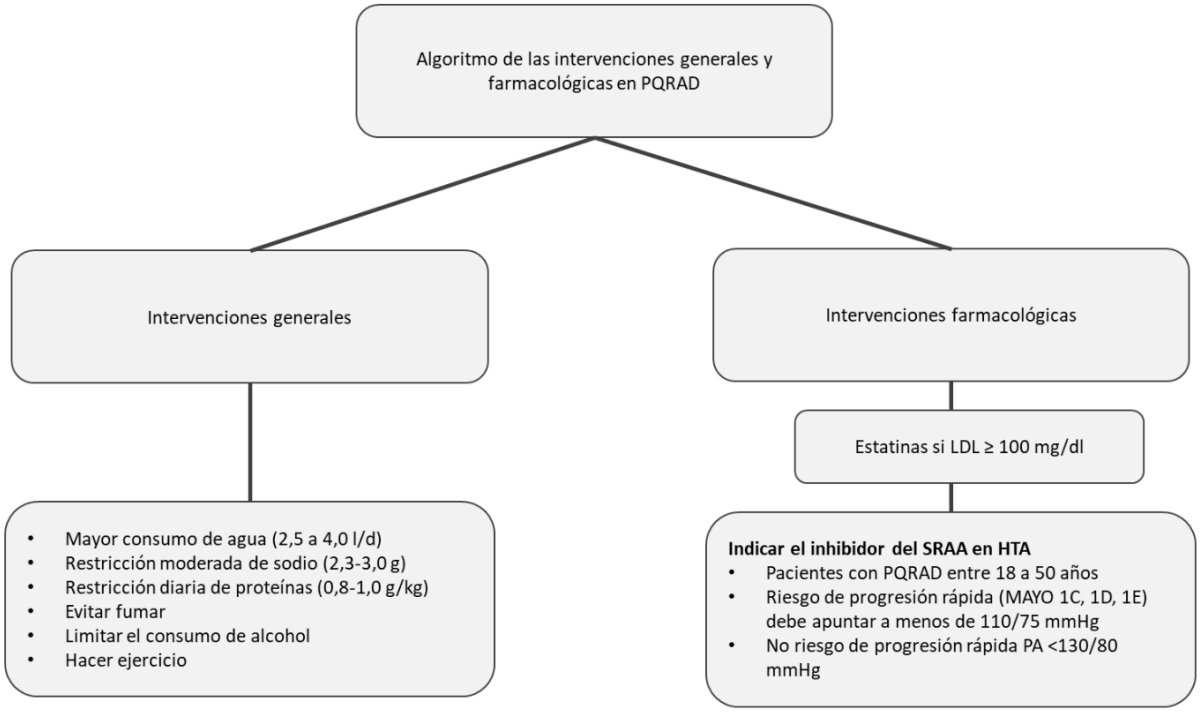

Figura 6. Algoritmo de las intervenciones generales y farmacológicas en PQRAD

Fuente: elaboración propia.

Recomendación

Puede ser necesario mantener una restricción de proteína de acuerdo con la tasa de filtración del paciente de 0,8-1,0 g/kg/día.

No se han demostrado beneficios de la restricción severa de proteínas en la PQRAD.

Se recomienda mantener una pauta de hidratación de 2,5 a 4,0 litros diarios, dependiendo de las características de cada paciente.

Intervenir con el uso de estatinas si el colesterol LDL es mayor a 100 mg/dl, teniendo en cuenta los beneficios en la protección cardiovascular.

El manejo farmacológico antihipertensivo recomendado para el paciente con PQRAD debe incluir como primera opción un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona: la meta de presión arterial para pacientes con PQRAD con edades de 18 a 50 años con riesgo de progresión rápida debe apuntar a valores <110/75 mmHg. En los demás pacientes se puede establecer una meta <130/80 mmHg.

La restricción de sodio recomendada en los pacientes con PQRAD es moderada de 2,3-3,0 gr/día.

Pregunta 9. ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento específico para la PQRAD con tolvaptán?

a clasificación de imágenes de la Mayo Clinic es una herramienta simple que utiliza el VRT ajustado a la altura y la edad, para identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión independientemente de la función renal [59].

En la mayoría de los pacientes, la ecuación elipsoide proporciona una estimación bastante precisa del VRT, la clase de imagen y la elegibilidad para el tratamiento [59].

La indicación aprobada por la FDA de tolvaptán es ralentizar el deterioro de la función renal en adultos con PQRAD rápidamente progresiva [12, 59, 98].

De acuerdo con lo descrito, se indica el tolvaptán en pacientes que tienen una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $\geq$ 25 ml/min/1,73 m^2 y se evidencian criterios de rápida progresión que han sido discutidos en la pregunta 6 [85, 99].

Con estas consideraciones ajustadas al entorno y la evidencia actual, se propone el inicio del tratamiento con tolvaptán en pacientes con las siguientes características:

- **Pacientes con edad de 18-55 años**, ERC estadio de 1 a 4 con TFGe $\geq$ 25 ml/min/1,73 m^2 y evidencia de rápida progresión de clase 1D y E (clasificación Mayo Clinic).
- **Pacientes con edad de 18-55 años**, ERC estadio de 1 a 4 con TFGe $\geq$ 25 ml/min/1,73 m^2 y **clase 1C** (clasificación Mayo Clinic), que requiere evidencia adicional de rápida progresión, entre los cuales recomendamos utilizar uno o más de los siguientes criterios:
    a. Si al menos dos familiares alcanzaron una terapia de remplazo renal antes de los 58 años.
    b. Genéticos: mutación *PKD1* truncada.
    c. Inicio de temprano de síntomas clínicos (signos urológicos e hipertensión) antes de los 35 años de edad.
    d. Disminución confirmada, fiable y basarse en al menos cinco mediciones del declive de la TFG-e $\geq$ 3,0 ml/min por 1,73 m^2 en un año durante cuatro años.
- **Paciente con PQRAD con edades de 56 a 60 años, con tasa de filtrado 25-44** ml/min/1,73 m^2 con evidencia de rápida progresión de clase 1D, 1E y 1C (clasificación Mayo Clinic) (la clase 1C con evidencia adicional de acuerdo con la recomendación descrita).

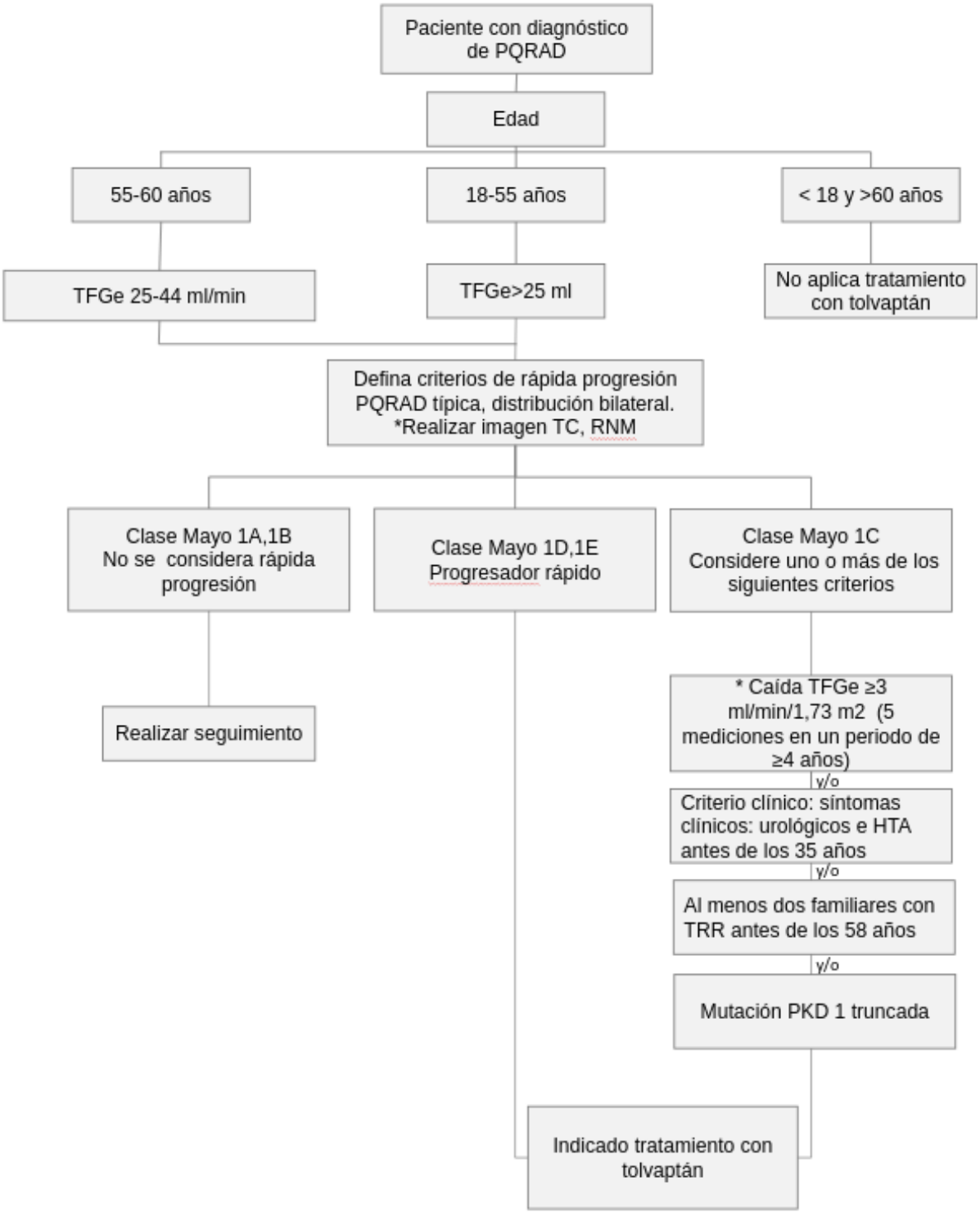

Figura 7. Algoritmo para la indicación del uso de tolvaptán

Fuente: elaboración propia.

Recomendación
Seguir las recomendaciones que aparecen en la figura 7

Dosificación

El tolvaptán debe administrarse dos veces al día. La primera dosis suministrada en la mañana debe ser al menos 30 minutos antes del desayuno y la segunda dosis 8 horas después.

Se recomienda iniciar con una dosis de 60 mg/día hasta alcanzar los 120 mg/día [93].

Titulación

Una dosis inicial de 45 mg en la mañana y 15 mg ocho horas después y antes de las 4 pm para disminuir el riesgo de nicturia severa [59].

Se debe aumentar la dosis cada 1-4 semanas, según tolerancia, a un máximo de 90 mg en la mañana y 30 mg por la tarde [59] (tabla 10).

Tabla 10. Titulación de dosis de tolvaptán según tolerancia

Dosis por semanas	30 min antes del desayuno	8 horas después (antes de las 4 pm)
Semana 1-4	45 mg	15 mg
Semana 5-8	60 mg	30 mg
Semana 9 en adelante	90 mg	30 mg

Fuente: elaboración propia.

Recomendación
Se recomienda iniciar tolvaptán a una dosis de 60 mg día, aumentar la dosis cada 1-4 semanas hasta alcanzar la dosis de 120 mg al día.

Pregunta 11. ¿En qué condiciones no se recomienda iniciar o continuar la terapia con tolvaptán?

Al tener en cuenta que el tolvaptán no está exento de efectos secundarios y que solo un grupo de pacientes cursará con una rápida progresión de la PQRAD y alcanzará una enfermedad renal avanzada, es necesario seleccionar adecuadamente qué pacientes pueden

beneficiarse del tratamiento con tolvaptán y en qué casos debe suspenderse después de ser iniciado con base en sus contraindicaciones, efectos adversos y estilos de vida [47, 59, 100, 101] (tabla 11).

Los principales efectos adversos relacionados con el tolvaptán se derivan de la acuaresis, la cual se expresa clínicamente como sed, polidipsia, poliuria, nicturia y polaquiuria (65-95 % de los casos), esta fue la principal razón para suspender el fármaco en el ensayo TEMPO 3:4, y la sed fue el evento adverso más común experimentado por más de la mitad de los pacientes [94, 96, 102], sin embargo, estos síntomas se redujeron después de una exposición prolongada a la droga [103, 104]. Con base en ello, debemos asegurarnos de que los pacientes que reciben este fármaco cuenten con un estado cognitivo que permita tener la capacidad para percibir o responder a la sensación de sed, un adecuado acceso al agua y la posibilidad de una excreción de grandes volúmenes de orina.

Un aspecto de gran importancia que debe considerarse con el uso del tolvaptán, es su potencial para inducir hepatotoxicidad idiosincrática, con elevación reversible de aminostransferasas y potencial daño hepático grave. La prevalencia de hepatotoxicidad disminuye progresivamente con la exposición a tolvaptán [105], tal como se evidenció en los estudios TEMPO, donde la hepatotoxicidad se desarrolló dentro de los 3-18 meses de iniciado el tolvaptán.

En el estudio TEMPO 3:4, la incidencia de daño hepático definido como elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) de tres veces el límite superior de la normalidad (LSN), fue del 4,4 % en los pacientes que recibieron tolvaptán vs 1,0 % de los tratados con placebo y una elevación >3 veces el LSN del aspartato aminotranferasa (AST) en el 3,1 % de los tratados con tolvaptán vs. 0,8 % del grupo placebo, siendo más frecuente estas elevaciones en los primeros 18 meses. La incidencia de eventos hepáticos fue similar en el estudio TEMPO 4:4 en el grupo de tratamiento tardío respecto al grupo de tratamiento temprano; sin embargo, hay reportes de casos que sugieren que la hepatotoxicidad idiosincrásica asociada al tratamiento con tolvaptán es más común en la práctica médica que lo reportado en la literatura [106], por lo que se debe ser estricto al monitoreo de las pruebas hepáticas.

La monitorización de marcadores de daño (transaminasas) y función hepática (bilirrubinas), permite prever el desarrollo de esta complicación, siendo necesaria realizar la medición de estos marcadores cada mes durante los primeros 18 meses de tratamiento y cada 3 meses a partir de los 18 meses [4].

Un aspecto para tener presente son las posibles interacciones farmacológicas, ya que el tolvaptán no debe ser usado de forma concomitante con inhibidores potentes de la citocromo CYP3A y su dosis debe ser reducida cuando se utilizan inhibidores moderados de este complejo enzimático. De igual forma, el tolvaptán podría elevar los niveles de los sustratos transportadores OATP1B1/3 y OAT3 y los sustratos transportadores de BCRP, por lo que su uso concomitante con dichos fármacos generalmente debería ser evitado (tabla 12) [59].

Además, se recomienda evitar el consumo de zumo de pomelo, ya que aumenta las concentraciones plasmáticas del medicamento.

Con relación a las estatinas, aproximadamente el 14 % de los pacientes asignados al azar a tolvaptán en el ensayo TEMPO 3:4 fueron tratados con estos fármacos y no se detectó asociación con toxicidad hepática, sin embargo, se deben usar las estatinas con precaución y solo cuando esté claramente indicado.

En la actualidad no hay datos suficientes para determinar el riesgo de tolvaptán para el desarrollo fetal, por lo que está contraindicado en el embarazo y la lactancia.

Tabla 11. Cuando no iniciar tolvaptán

Criterios	Condiciones
Pacientes	• Edad <18 • TFGe <25 ml/min/1,73 m^2 • Embarazo o lactancia • Hipersensibilidad a tolvaptán o a excipientes
Volumen	• Hipovolemia • Hipernatremia no corregida • Incapacidad para percibir o responder a la sensación de sed • Anuria
Bioquímicas	• ALT o AST >3 veces y BT >2 veces LSN o INR >1,5 o signos de daño hepático

Nota: ALT: alanina transaminase; AST: aspartato transaminasa; BT: bilirrubina total; CP: concentración plasmática; INR: international normalized ratio; LSN: límite superior normal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.
Fuente: elaboración propia.

Una vez iniciada la terapia con tolvaptán, las pruebas de laboratorio para evaluar su seguridad incluyen: AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, sodio, creatinina y ácido úrico. De igual forma, es necesario educar a los pacientes sobre no automedicarse o ingerir

Tabla 12. Interacciones medicamentosas relevantes

	Interacciones medicamentosas
Disminuyen CP: inductores de CYP3A4	*Rifampicina, barbituricos, rifabutina, rifapentina, fenitoina, carbamazepina, hiperico o hierba de San Juan*
Aumentan CP: inhibidores del CYP3A4	*Potentes: ketoconazol, itraconazol, lopinavir, ritonavir, indinavir y claritromicina. Moderados: amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, imatinib, fosamprenavir*
Elevación de niveles transportadores *OATP1B1/3 y OAT3*	*Estatinas, furosemida, gliburida, repaglinida, metotrexato*
Elevación sustrato transportadores *BCRP*	*Rosuvastatina*

Nota: CP: concentración plasmática.
Fuente: elaboración propia.

preparados herbales, y estar atentos de la aparición de cualquier síntoma o signo de daño hepático: fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre y erupción cutánea, lo que obligaría a la suspensión inmediata del fármaco y a repetir pruebas en 48-72 horas.

Si se resuelven las alteraciones de laboratorio, se puede reiniciar el tolvaptán con una mayor frecuencia de control (semanalmente durante el primer mes), siempre que la ALT y la AST se hayan mantenido por debajo de tres veces el LSN (límite superior normal); sin embargo, el tolvaptán debe suspenderse de forma permanente en pacientes sin evidencia de otras causas de daño hepático (hepatitis aguda o agentes hepatotóxicos concomitantes), excepto tolvaptán y con resultados de laboratorio de seguimiento: AST o ALT >3 veces el LSN y la bilirrubina >2 veces el LSN, AST o ALT >5 veces el LSN durante dos semanas o AST o ALT >8 veces el LSN [107].

En relación con la natremia, esta debe ser evaluada de manera simultánea con las pruebas de función hepática y es fundamental su seguimiento para así determinar requerimientos de ingesta de líquidos y ajuste de dosis de tolvaptán (tabla 13).

Adicionalmente, el uso de tolvaptán se ha relacionado con un aumento de los niveles séricos de ácido úrico, donde los pacientes que recibieron tolvaptán experimentaron con más frecuencia hiperuricemia (3,9 % frente a 1,9 %) y gota (2,9 % frente a 1,4 %) en comparación con el grupo de placebo, con una aumento progresivo en los niveles de ácido úrico según avanza la enfermedad renal [102].

Es probable que el uso concomitante de diuréticos y tolvaptán aumente el riesgo de gota, por lo que se debe evitar el uso concomitante de estos medicamentos [108]. Además, deben controlarse los niveles de ácido úrico sérico y se debe considerar un agente reductor del ácido úrico para disminuir el riesgo de gota si el nivel de ácido úrico supera los 10 mg/dl o para tratar la afección si se desarrolla. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para recomendar el tratamiento de la hiperuricemia asintomática [59].

Tabla 13. Indicaciones para suspender o ajustar la dosis de tolvaptán

Paciente/ ambiente	• No adherencia • Capacidad cognitiva • Difícil acceso al agua • Alergia al medicamento
TFGe	• ERC avanzada TFG <25 ml/min o en preparación para TRR
Bioquímicos	• Transitoriamente: ALT o AST >2 veces y (BT >2 veces o INR >1,5 veces). • AST o ALT >3 veces LSN y bilirrubina >2 veces LSN • AST o ALT >5 veces LSN durante dos semanas • AST o ALT >8 veces LSN • Na $\geq$ 143 mEq/l: aumentar hidratación o reducir dosis de tolvaptán • Na <143 mEq/l: reducir hidratación o incrementar dosis de tolvaptán

Nota: ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; BT: bilirrubina total; *INR= international normalized ratio*; LSN: límite superior normal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; TRR: terapia de reemplazo renal; Na: sodio.
Fuente: elaboración propia.

Recomendaciones
El consenso no recomienda el inicio de tolvaptán de acuerdo con los criterios descritos en la tabla 11.
En cuanto a la suspensión del tratamiento, esto está relacionado con la hepatotoxicidad idiosincrática, por lo que debe ser estricto el monitoreo de las pruebas hepáticas, transaminasas y bilirrubinas a lo largo del tratamiento.

Pregunta 12. ¿Cuáles son las medidas de seguimiento para pacientes en tratamiento con tolvaptán?

12a) Para evaluar progresión de la enfermedad

La eficacia del tratamiento generalmente se controla mediante la graduación de la disminución de TFGe, la tasa de crecimiento de VRT y la calidad de vida.

No se recomienda la medición rutinaria del VRT como parámetro para evaluar la eficacia del tolvaptán en el manejo de la PQRAD, sin embargo, puede ser útil obtener una RMN o TC para medir el VRT cada 3-5 años para evaluar la tasa de crecimiento de VRT al compararla con la de imagen inicial obtenida del paciente [75]. En caso de deterioro súbito de la función renal, puede considerarse la realización de una RMN para descartar otras causas que expliquen el descenso del filtrado glomerular.

Por otra parte, se recomienda la medición de la creatinina sérica para calcular la TFGe como determinante de la efectividad del tratamiento. Es importante determinar la TFGe basal al inicio del tratamiento como referente y compararla con los cambios anuales en la misma, para establecer así la tendencia del compromiso de la función renal (declinación vs. estable).

Recomendaciones
La eficacia del tratamiento se evaluará con la medición de la creatinina sérica para calcular la TFGe. Se recomienda realizar mediciones de acuerdo con el estadio de la ERC y basal al inicio del tratamiento, para compararla con los cambios anuales y determinar la declinación o estabilidad de la función renal.
No se recomienda la medición rutinaria del VRT para evaluar la eficacia del tolvaptán. En caso de deterioro súbito de la función renal, puede considerarse una imagen (RMN o TC) para descartar causas que expliquen dicho deterioro.

12b) Prevención y manejo de efectos adversos al tolvaptán (control de función hepática) Los principales efectos secundarios del tratamiento con tolvaptán incluyeron hepatotoxicidad, poliuria, polaquiuria, nicturia, sed y fatiga [103, 109].

El sodio plasmático debe mantenerse de manera óptima entre 135 y 143 mmol/l. El sodio aumenta en promedio 2,5 mEq/l, alcanzando niveles significativos (>150 mEq/l) en 4 % de los pacientes tratados con tolvaptán. Por otra parte, los pacientes deben tener acceso al agua e ingerirla aun cuando no sientan sed, además, se debe instruir al paciente en prevenir la deshidratación e ingerir en promedio cuatro litros al día para evitar la hipovolemia.

Se ha sugerido evaluar la osmolalidad urinaria en la primera orina de la mañana antes de la primera toma del tolvaptán para confirmar la ingesta de este y la obtención de su objetivo en los pacientes al inicio y en el seguimiento del tratamiento. Una reducción por debajo de 275- 280 mOsm/kg se considera ideal en la mayoría de los casos [47], donde el logro de esta osmolalidad asegura la dosis mínima para inhibir la vasopresina [59].

Los efectos menos frecuentes pero los más severos son los efectos hepáticos con aumento de las transaminasas, que implican la suspensión de la medicamento en el 2,1-3,6 % de los pacientes [43, 77] con hepatotoxicidad idiosincrática, esto ocurre generalmente durante los primeros 18 meses de tratamiento, generalmente es reversible y no debe suspenderse el tratamiento tempranamente, salvo en las recomendaciones que se han determinado para suspender (tabla 13) (pregunta 11, tabla 13). La injuria hepática e irreversible ha sido extremadamente rara y, teniendo en cuenta la posible toxicidad hepatocelular, se debe monitorear la función hepática antes de iniciar el tratamiento con tolvaptán y después a las dos y cuatro semanas, luego validar mensualmente durante 18 meses y luego cada 3 meses [107,110].

Recomendación

El sodio plasmático debe mantenerse entre 135 y 145 mml/l. Los pacientes deben tener acceso al agua y se recomienda ingerir un promedio de cuatro litros al día para prevenir la hipovolemia y deshidratación.
Monitorear la función hepática antes de iniciar el tratamiento, y después de comenzado a las dos y cuatro semanas, luego mensualmente durante 18 meses y finalmente cada 3 meses.

Pregunta 13. ¿Qué otros tratamientos farmacológicos han demostrado eficacia para evitar la progresión de la PQRAD?

Los avances significativos en la comprensión de la genética de la PQRAD y los mecanismos de crecimiento de los quistes han revelado objetivos probables adicionales para la intervención terapéutica [111]. Dentro de estas dianas terapéuticas fueron investigados:

- **Los análogos de la somatostatina** que de manera individual no demostraron impacto en la progresión de la PQRAD, en el estudio DIPAK1, aunque la tasa de crecimiento del VRT fue más baja y no mostró diferencias significativas en la disminución anual de la TFGe, además, resultados similares fueron encontrados en el estudio ALADIN 2 [13, 112, 113]; sin embargo, los análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreotida de acción prolongada (LAR)) asociados a tolvaptán tienen efectos renoprotectores en la PQRAD, que están parcialmente mediados por la mejora de la hiperfiltración glomerular compensatoria [114, 115].

- **Los agentes antiproliferativos inhibidores de los mTOR e inhibidores de la tirosin- quinasa** no mostraron cambios en el VRT ni en la TFGe [13, 116, 117].

- **La metformina** afecta la cistogénesis en modelos preclínicos de enfermedad poliquística, pudiendo ser una terapia prometedora para la investigación clínica en PQRAD. En el estudio TAME- PKD aleatorizado, doble ciego, no se encontraron diferencias significas en la disminución TFGe [118, 119]. El uso concomitante de metformina hidroclorotiazida y tolvaptán ha mostrado la reducción de la poliuria causada por tolvaptán sin afectar la nefroprotección, pero estos resultados requieren estudios complementarios, dado que el ensayo clínico solo incluyó 13 pacientes [120].

- **Activador del factor 2 relacionado con el factor eritroide 2 (Nrf2)**, el cual se encuentra en fase III de investigación con bardoxolona metil (BARD), un activador de Nrf2. La activación de Nrf2 disminuye el estrés oxidativo y se ha demostrado que es valiosa en la ERC [13].

- **El venglustat**, que es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa, en ensayos preclínicos logró inhibir el crecimiento de quistes renales y enlentecer la progresión del daño renal, sin embargo, en el estudio STAGED-PKD que fue realizado con el objetivo de determinar la seguridad y la eficacia de venglustat en pacientes con PQRAD con criterios de rápida progresión, el tratamiento a dosis de 8 mg o 15 mg no mostró cambios en la tasa de crecimiento del VRT y se evidenció una rápida disminución de la TFGe, por lo que el estudio se terminó antes de tiempo [121, 122].

Recomendación
Hasta la fecha de publicación de este consenso, a diferencia del tolvaptán, ningún medicamento ha demostrado cambios significativos en el VRT ni en la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con rápida progresión.

Pregunta 14. ¿Qué alternativas de tratamiento sustitutivo renal están indicadas en el paciente con PQRAD y qué evidencia respalda su utilización en la actualidad?

La PQRAD es la enfermedad genética que más conduce a enfermedad renal en Europa y el resto del mundo [123, 124]. Además, representa el 5-10 % de todos los pacientes que requieren terapia renal sustitutiva, entre ellas diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal [47,125].

Los pacientes con PQRAD en terapia sustitutiva tienen una supervivencia más alta que la de los pacientes no afectados de PQRAD.

La diálisis peritoneal (DP) está infrautilizada en la PQRAD, porque históricamente se ha pensado en fallas técnicas causadas por la reducción del espacio de la cavidad abdominal y el incremento de la presión intraabdominal [126]. Así lo muestra el Registro Francés REIN (*Renal Epidemiology and Information Network*), donde se comparan las características de los pacientes tratados con diálisis peritoneal vs. hemodiálisis, solo el 10,9 % de la población con PQRAD fue tratada con DP [127]. Estudios recientes han demostrado una supervivencia global similar a los pacientes tratados con DP y los que reciben hemodiálisis, y con tasa de supervivencia similar a los pacientes sin PQRAD. Además, parece ser similar con respecto a la técnica y las tasas de peritonitis en pacientes con PQRAD en comparación con individuos con ERC sin PQRAD [79]. Las guías españolas han sugerido que la diálisis peritoneal oferta un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes con PQRAD que a aquellos que no son portadores de esta enfermedad, sin embargo, en pacientes con riñones o hígados muy grandes, la ausencia de espacio puede limitar el área disponible para el intercambio peritoneal y aumentar las posibilidades de hernias abdominales e hidrotórax, en estos casos debería considerarse la hemodiálisis como mejor opción, al igual que para aquellos pacientes con diverticulitis recurrente [47].

La elección de la modalidad de diálisis debe ser individualizada, de acuerdo con los antecedentes y el deseo del paciente, al soporte social y a la comorbilidad, como se hace en las personas con otras causas de enfermedad renal [47].

El trasplante renal en pacientes con PQRAD tiene tasa de efectividad y complicaciones similares a la que presentan los pacientes trasplantados con ERC por otras causas [123, 128]. Otros grupos (*Clinical Practice Guideline for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in China*) recomiendan que el trasplante renal sea la opción óptima de terapia de reemplazo renal para pacientes con ERC E5 por PQRAD [22]. Además, el trasplante renal de donante vivo de forma preventiva se ha asociado con una mejor evolución.

Recomendación
El trasplante de riñón es la opción óptima de terapia de reemplazo renal para pacientes con ERC E5 secundaria a PQRAD.
La hemodiálisis o diálisis peritoneal son opciones para los pacientes con ERC E5, en quienes no es posible el trasplante o se encuentran en lista de espera.
La elección de hemodiálisis o diálisis peritoneal dependerá de antecedentes, soporte social y deseo del paciente.

Pregunta 15. ¿Cómo se debe preparar un paciente con PQRAD candidato a trasplante renal?

El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo, la tasa de efectividad y las complicaciones de pacientes trasplantados con PQRAD y falla renal es la misma que en los pacientes que la presentan por otras causas y no es factor de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante [15].

Durante el estudio pretrasplante del paciente con PQRAD, se sugiere considerar los siguientes puntos [15]:

1. Nefrectomía rutinaria antes del trasplante. En la actualidad, solo en menos de 1/3 de los pacientes es realizada (ver pregunta 16) y ya no se recomienda de forma rutinaria [129, 130].

2. Embolización arterial transcatéter de arterias renales. Los riñones severamente agrandados son una contraindicación para trasplante por falta de espacio disponible en la pelvis y mayores tasas de fracaso del trasplante. La nefrectomía pretrasplante proporcionará espacio dentro de la pelvis y sirve para disminuir los síntomas de compresión asociados con un riñón agrandado, sin embargo, la nefrectomía es un procedimiento quirúrgico invasivo con una gran variedad de complicaciones que incluyen hemorragias graves, hernia, desarrollo de fístulas arteriovenosas, trombosis, lesión vascular y riesgo de infección. Además, puede comprometer el acceso de diálisis peritoneal y dados estos riesgos

hay una alternativa no invasiva para reducir el volumen renal: la embolización arterial transcatéter de las arterias renales, el cual es un procedimiento no invasivo y bien tolerado con efectos secundarios mínimos [131].

3. Tamizaje para detección de aneurismas intracerebrales. Las guías australianas "CARI" de aneurismas intracerebrales recomiendan hacer tamizaje de aneurisma intracerebral en pacientes con PQRAD ante los siguientes criterios [79]:

    a. Historia familiar en al menos un pariente de primer grado que haya tenido hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral o aneurisma.

    b. Pacientes con cefalea intensa y súbita o cambios en el estado neurológico. Se realiza el tamizaje con angiografía del círculo de Willis, ya sea por RMN o TC, cada 5 o 10 años después del primer estudio con resultado negativo [15].

4. Tamizaje para detección de quistes intrahepáticos con TC o RMN y la medición de CA 19-9. Se debe determinar si los pacientes con PQRAD que son candidatos para trasplante renal reportan quistes intrahepáticos, con el fin de evaluar la posibilidad de llevar a cabo un trasplante dual renohepático, el cual es una opción en casos de colangitis recurrente o hepatomegalia dolorosa, cuando el paciente presenta TFG ajustada por altura mayor o igual a 30 ml/minuto/1,73 m^2.

5. Inicio de hemodiálisis inmediatamente después de nefrectomía, si esta se practica previa a trasplante.

Recomendaciones
Realizar nefrectomía pretrasplante en caso de espacio abdominal reducido y con síntomas compresivos, ante complicaciones urológicas graves, hemorragia, infección y cáncer.
Realizar tamizaje de detección de aneurisma intracerebral según protocolo de las guías CARI.
Realizar tamizaje para detectar quistes intrahepáticos y determinar la posibilidad de trasplante dual (hepático y renal). Considerar el inicio de hemodiálisis inmediatamente en caso de nefrectomía pretrasplante.

Pregunta 16. ¿Cuándo está indicada la nefrectomía en pacientes con PQRAD?

La nefrectomía pretrasplante está indicada cuando se requiere suficiente espacio para el implante del injerto, que generalmente se anastomosa en la fosa ilíaca derecha. Debido al gran desorden anatómico inducido por el volumen, la identificación del uréter es la

máxima prioridad para encontrar el plano adecuado para la nefrectomía [131, 132]. No hay suficiente evidencia acerca de si la nefrectomía del riñón nativo debe realizarse pretrasplante o simultánea en el acto del trasplante, y esta dependerá de si el riñón es sintomático. La nefrectomía laparoscópica es una buena opción, siempre que el centro tenga experiencia en este tipo de cirugía.

Otras indicaciones de nefrectomía antes del trasplante incluyen: dolor severo, saciedad temprana, infección severa y recurrente en los quistes renales, hemorragias recurrentes o graves, dolor intenso, nefrolitiasis sintomática y sospecha de cáncer renal [129, 131].

Recomendación
Realizar nefrectomía pretrasplante en caso de espacio abdominal reducido que comprometa el implante del injerto.
En complicaciones urológicas graves: quistes hemorrágicos recurrentes y graves, infección severa y recurrente de los quistes, nefrolitiasis sintomática y cáncer renal.

Pregunta 17. ¿Cuáles son los criterios para ser candidato a donante vivo relacionado para un paciente con PQRAD?

El trasplante renal en la PQRAD es la mejor opción de terapia de reemplazo sustitutivo y con donante vivo de forma preventiva muestra una mejor evolución.

1. Los familiares del paciente con PQRAD que quieran donar su riñón deben cumplir los siguientes criterios establecidos desde el estudio pretrasplante de donantes:

    a. Si tienen menos de 30 años deben contar con estudios genéticos que reporten un resultado negativo de la mutación *PKD1* o *PKD2* e imagen de RMN sin alteraciones.

    b. Donantes con edades entre 30 y 40 años deben tener imagen de RMN negativa para enfermedad quística.

    c. Los donantes mayores de 40 años deben de tener uno o ningún quiste renal [15].

Recomendación
Todo familiar que desee ser donante vivo relacionado de un caso de PQRAD debe ser valorado con estudios imagenológicos y el estudio genético se debe realizar en menores de 30 años.

Pregunta 18. Recomendaciones para familias con PQRAD

Recomendación de estudios genéticos

El estudio genético no está indicado a todos los pacientes, pero existen consideraciones para las familias en los siguientes casos:

a. Determinar patrón de herencia y determinar el riesgo de PQRAD en sus familiares.

b. Consejo genético para las familias con antecedentes familiares que desean tener hijos, con fines de posibilidad de pruebas de preimplantación genética.

c. Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y con hallazgos imagenológicos con características atípicas que ameriten descartar otras enfermedades quísticas.

La PQRAD es una enfermedad autosómica dominante, con un 50 % de posibilidad de que los hijos sean afectados, por lo que es natural que muchos de los familiares expresen su preocupación. El estudio genético no está indicado en todos los pacientes, pero entre los familiares que deseen consejo genético con fines de conocer el riesgo previo a tener hijos o aquellos que lo deseen para fines de preimplantación, la realización de dichas pruebas es razonable. Menos del 20 % consideraran terminación del embarazo basado en los estudios genéticos, pero el 70 % desean pruebas genéticas preimplantación para bloquear la transmisión de mutaciones de PQRAD patogénicas y disminuir la posibilidad de nacimiento de hijos afectados [22, 133].

¿Cuándo realizarse estudios de imágenes diagnósticas en los familiares de afectados?

La ultrasonografía es el estudio de tamizaje por excelencia en los familiares de pacientes con PQRAD para llegar a un diagnóstico temprano [134].

Recomendación

1. El estudio genético no está indicado en todos los pacientes, pero puede requerirse en familiares para determinar el riesgo de PQRAD.
2. Consejería genética en familiares que desean tener hijos con fines de posibilidad de pruebas de pre implantación genética o con fines de conocer el riesgo previo a tener hijos.
3. Se recomienda la ultrasonografía como técnica de tamizaje para los familiares de un caso índice de PQRAD.

Financiación

El presente estudio fue financiado por la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef).

Conflicto de intereses

Los autores manifestaron no tener conflictos de interés.

Contribución de cada uno de los autores

Angelica Roncallo: coordinación del estudio, revisión final y consolidación del texto, coordinación y consolidación de la información para el artículo final; Marcelo Aguirre: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Juan Carlos Conde Manotas: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Paula Andrea Gallón Blandón: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Mauricio Lopera: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; José Gabriel López: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Andrea Mantilla: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Theo Martínez: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Orlando Olivares: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Cesar Augusto Restrepo-Valencia: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final; Alfredo Osvaldo Wassermann: aportes en escritura del artículo y revisión final; Anderson Bermon: coordinación del estudio, revisión final y consolidación del texto, estrategia de búsqueda y la revisión de nivel de calidad del total de artículos; Luis Barros: revisión temática del consenso de recomendaciones, escritura del artículo, revisión y aprobación de versión final.

Referencias

[1] Saini AK, Saini R, Singh S. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pioglitazone for its therapy: a comprehensive review with an emphasis on the molecular pathogenesis and pharmacological aspects. Mol Med. 2020;26(1):128. https://doi.org/10.1186/s10020-020-00246-3 ↑Ver página 3, 4, 5, 6

[2] 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):37. https://doi.org/10.1186/s12882-017-0804-2 ↑Ver página 3, 4

[3] Smith JD, Johnson AB. Best practices: care of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in BC's Kidney Care Clinics. Journal of Nephrology. 2019;25(3):123-35. http://www.bcrenal.ca/resource-gallery/Documents/Best_Practices-Care_of_Patients_with_Autosomal_Dominant_Polycystic_Kidney_Disease_in_BC_Kidney_Care_Clinics.pdf ↑Ver página 4, 37, 42, 43

[4] Ars E, Bernis C, Fraga G, Furlano M, Martínez V, Martins J, *et al.* Consensus document on autosomal dominant polycystic kindey disease from the Spanish Working Group on Inherited Kindey Diseases. Review 2020. Nefrología (Engl Ed). 2022;42(4):367-89. https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2022.11.011 ↑Ver página 4, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 20, 22, 28, 35, 36, 42, 51

[5] He WB, Xiao WJ, Tan YQ, Zhao XM, Li W, Zhang QJ, *et al.* Novel mutations of PKD genes in Chinese patients suffering from autosomal dominant polycystic kidney disease and seeking assisted reproduction. BMC Med Genet. 2018;19(1):186. https://doi.org/10.1186/s12881-018-0693-7 ↑Ver página 4, 5

[6] Oh YK, Park HC, Ryu H, Kim YC, Oh KH. Clinical and genetic characteristics of korean autosomal dominant polycystic kidney disease patients. Korean J Intern Med. 2021;36(4):767-79. https://doi.org/10.3904/kjim.2021.176 ↑Ver página 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12

[7] Wilson EM, Choi J, Torres VE, Somlo S, Besse W. Large deletions in GANAB and SEC63 explain 2 cases of polycystic kidney and liver disease. Kidney Int Rep. 2020;5(5):727-31. https://doi.org/10.1016%2Fj.ekir.2020.01.009 ↑Ver página 4

[8] Camargo JT, González CA, Herrera L, Yomayusa-González N, Ibañez M, Valbuena- García AM, *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease in Colombia. BMC Nephrol. 2023;24(1):211. https://doi.org/10.1186/s12882-023-03266-3 ↑Ver página 4

[9] Fernandes Nunes AC, Milani V, Benck Porsch D, Bertolin Rossato L, Bastos Mattos C, Roisenberg I, *et al.* Frequency and clinical profile of patients with polycystic kidney disease in southern Brazil. Ren Fail. 2008;30(2):169-73. https://doi.org/10.1080/08860220701810265 ↑Ver página 4

[10] Barnawi RA, Attar RZ, Alfaer SS, Safdar OY. Is the light at the end of the tunnel nigh? A review of ADPKD focusing on the burden of disease and tolvaptán as a new treatment. Int

J Nephrol Renovasc Dis. 2018;11:53-67. https://doi.org/10.2147/ijnrd.s136359 ↑Ver página 4, 6

[11] Rastogi A, Ameen KM, Al-Baghdadi M, Shaffer K, Nobakht N, Kamgar M, *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:1041-52. https://doi.org/10.2147/tcrm.s196244 ↑Ver página 5, 42

[12] Radhakrishnan Y, Duriseti P, Chebib FT. Management of autosomal dominant polycystic kidney disease in the era of disease-modifying treatment options. Kidney Res Clin Pract. 2022;41(4):422-31. https://doi.org/10.23876/j.krcp.21.309 ↑Ver página 5, 7, 20, 21, 44, 45, 46, 48

[13] Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease, autosomal dominant. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon ra, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews. Seattle, Estados Unidos: University of Washington; 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/ ↑Ver página 5, 7, 8, 57

[14] Vasileva VY, Sultanova RF, Sudarikova AV, Ilatovskaya DV. Insights into the molecular mechanisms of polycystic kidney diseases. Front Physiol. 2021;12:693130. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693130 ↑Ver página 5

[15] Montaña A, Patiño N, Larrate C, Zambrano FA, Martínez J, Lozano H, *et al.* Actualización en enfermedad renal poliquística. Rev Fac Med. 2018;66(1):107-16. http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.60760 ↑Ver página 5, 6, 59, 60, 61

[16] Cornec-Le Gall E, Blais JD, Irazabal MV, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, et al. Can we further enrich autosomal dominant polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPKD score in the TEMPO trial. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(4):645-52. https://doi.org/10.1093/ndt/gfx188 ↑Ver página 5

[17] Kashyap S, Hein KZ, Chini CC, Lika J, Warner GM, Bale LK, *et al.* Metalloproteinase PAPP-A regulation of IGF-1 contributes to polycystic kidney disease pathogenesis. JCI Insight. 2020;5(4):e135700. https://doi.org/10.1172/jci.insight.135700 ↑Ver página 6

[18] Carullo N, Zicarelli MT, Casarella A, Nicotera R, Castagna A, Urso A, *et al.* Retarding progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease with metformin and other therapies: an update of new insights. Int J Gen Med. 2021;14:5993-6000. https://doi.org/10.2147/ijgm.s305491 ↑Ver página 6

[19] Bitarafan F, Garshasbi M. Molecular genetic analysis of polycystic kidney disease 1 and polycystic kidney disease 2 mutations in pedigrees with autosomal dominant polycystic

kidney disease. J Res Med Sci. 2019;24:44. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_835_18 ↑Ver página 7

[20] Lai S, Mangiulli M, Perrotta AM, Di Lazzaro Giraldi G, Testorio M, Rosato E, *et al.* Reduction in heart rate variability in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2019;44(5):1142-8. https://doi.org/10.1159/000502419 ↑Ver página 7, 8, 10, 13

[21] Kuo IY, Chapman AB. Polycystins, ADPKD, and Cardiovascular Disease. Kidney Int Rep. 2019;5(4):396-406. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.12.007 ↑Ver página 8, 9, 13

[22] Mei CL, Xue C, Yu SQ, Dai B, Chen JH, Li Y, *et al.* Executive summary: clinical practice guideline for autosomal dominant polycystic kidney disease in China. Kidney Dis. 2020;6(3):144-9. https://doi.org/10.1159/000506288 ↑Ver página 8, 26, 42, 44, 45, 59, 62

[23] Fukasawa H, Kaneko M, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H, Furuya R. Carbohydrate antigen 19-9 is significantly elevated in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrology. 2018;23(3):210-6. https://doi.org/10.1111/nep.12988 ↑Ver página 8

[24] Van Laecke S, Van Biesen W. Novel non-cystic features of polycystic kidney disease: Having new eyes or seeking new landscapes. Clin Kidney J. 2021;14(3):746-55. https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa138 ↑Ver página 9, 10, 11, 12

[25] Yang B, Wang Q, Wang R, Xu T. Clinical manifestation, management and prognosis of acute myocardial infarction in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2018;43(6):1806-12. https://doi.org/10.1159/000495638 ↑Ver página 9, 12, 13

[26] Ecder T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. J Am Soc Nephrol. 2001;12(1):194-200. https://doi.org/10.1681/asn.v121194 ↑Ver página 9

[27] Kalatharan V, Welk B, Nash DM, Dixon SN, Slater J, Pei Y, *et al.* Risk of hospital encounters with kidney stones in autosomal dominant polycystic kidney disease: a cohort study. Can J Kidney Health Dis. 2021;8:20543581211000227. https://doi.org/10.1177/20543581211000227 ↑Ver página 9

[28] Van Laecke S, Kerre T, Nagler EV, Maes B, Caluwe R, Schepers E, *et al.* Hereditary polycystic kidney disease is characterized by lymphopenia across all stages of kidney dysfunction: an observational study. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(3):489-96. https://doi.org/10.1093/ndt/gfx040 ↑Ver página 10

[29] Banerjee A, Chandna S, Jayasena D, Farrington K. Leucopenia in adult polycystic kidney disease patients on haemodialysis. Nephron. 2002;91(1):175-6. https://doi.org/10.1159/000057625 ↑Ver página 10

[30] Férnandez A, Hortal L, Rodríguez JC, Vega N, Plaza C, Palop L. Anemia in dialysis: its relation to acquired cystic kidney disease and serum levels of erythropoietin. Am J Nephrol. 1991;11(1):12-5. https://doi.org/10.1159/000168265 ↑Ver página 10

[31] Eckardt KU, Möllmann M, Neumann R, Brunkhorst R, Burger HU, Lonnemann G, *et al.* Erythropoietin in polycystic kidneys. J Clin Invest. 1989;84(4):1160-6. https://doi.org/10.1172/jci114280 ↑Ver página 10

[32] Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Chen CH, Yang CK, Huang ST, *et al.* Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. Lancet Oncol. 2016;17(10):1419-25. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30250-9 ↑Ver página 10

[33] Sun K, Xu D, Mei C. The association between autosomal dominant polycystic kidney disease and cancer. Int Urol Nephrol. 2019;51(1):93-100. https://doi.org/10.1007/s11255-018-1951-5 ↑Ver página 10, 11

[34] Moua T, Zand L, Hartman RP, Hartman TE, Qin D, Peikert T, *et al.* Radiologic and clinical bronchiectasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. PLoS One. 2014;9(4):e93674. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093674 ↑Ver página 11

[35] Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, *et al.* Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. Transplantation. 2011;91(7):757- 64. https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31820f0877 ↑Ver página 11

[36] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson SB. The risk for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Can J Diabetes. 2016;40(6):521-8. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.03.001 ↑Ver página 11

[37] Evenepoel P, Claes K, Cavalier E, Meijers B, Stenvinkel P, Behets G, *et al.* A distinct bone phenotype in ADPKD patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2019;95(2):412-9. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.09.018 ↑Ver página 11

[38] Nowak KL, Murray K, You Z, Gitomer B, Brosnahan G, Abebe KZ, *et al.* Pain and obesity in autosomal dominant polycystic kidney disease: a post hoc analysis of the halt progression of polycystic kidney disease (HALT-PKD) studies. Kidney Med. 2021;3(4):536-545.e1. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.03.004 ↑Ver página 12

[39] Pijl JP, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Kwee TC. 18F-FDG PET/CT in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients with Suspected Cyst Infection. J Nucl Med. 2018;59(11):1734-41. https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199448 ↑Ver página 12

[40] Masui K, Wajima D, Aketa S. Characteristics of the ruptured intracranial cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and review of literature. Interdiscip Neurosurg. 2020;22. http://dx.doi.org/10.1016/j.inat.2020.100846 ↑Ver página 13

[41] University of Oxford. OCEBM Levels of Evidence. Centre for evidence-Based Medicine; 2023 [citado 2023 abr. 22]. https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence ↑Ver página 18

[42] Molnar AO, Barua M, Konvalinka A, Schick-Makaroff K. Patient engagement in kidney research: opportunities and challenges ahead. Can J Kidney Health Dis. 2017;4:2054358117740583. https://doi.org/10.1177/2054358117740583 ↑Ver página 20

[43] Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, *et al.* Updated Canadian expert consensus on assessing risk of disease progression and pharmacological management of autosomal dominant polycystic kidney disease. Can J Kidney Health Dis. 2018;5:2054358118801589. https://doi.org/10.1177/2054358118801589 ↑Ver página 20, 21, 25, 26, 34, 35, 36, 56

[44] Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, *et al.* Assessing risk of disease progression and pharmacological management of autosomal dominant polycystic kidney disease: a canadian expert consensus. Can J Kidney Health Dis. 2017;4:2054358117695784. https://doi.org/10.1177/2054358117695784 ↑Ver página 21, 22

[45] Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, *et al.* Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2015;26(3):746-53. https://doi.org/10.1681/asn.2014030297 ↑Ver página 23, 24

[46] Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, *et al.* Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(1):205-12. https://doi.org/10.1681/asn.2008050507 ↑Ver página 23, 24

[47] Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, *et al.* Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(supl. 4):iv95-105. ↑Ver página 27, 28, 51, 56, 58

[48] Audrézet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM, Redon S, Quéré I, Creff J, *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. Hum Mutat. 2012;33(8):1239-50. https://doi.org/10.1002/humu.22103 ↑Ver página 27

[49] Torra R, Badenas C, Darnell A, Nicolau C, Volpini V, Revert L, *et al.* Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. J Am Soc Nephrol. 1996;7(10):2142-51. https://doi.org/10.1681/asn.v7102142 ↑Ver página 27

[50] Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL, *et al.* Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. Kidney Int. 2008;74(11):1468-79. https://doi.org/10.1038/ki.2008.485 ↑Ver página 27

[51] Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, *et al.* A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. Kidney Int. 2018;94(2):363-71. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.027 ↑Ver página 27

[52] Vujic M, Heyer CM, Ars E, Hopp K, Markoff A, Orndal C, *et al.* Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. J Am Soc Nephrol. 2010;21(7):1097-102. https://doi.org/10.1681/asn.2009101070 ↑Ver página 28

[53] Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, Hopp K, Roy S, Horsley SW, *et al.* Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. Kidney Int. 2009;75(8):848-55. https://doi.org/10.1038/ki.2008.686 ↑Ver página 28, 35

[54] Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, *et al.* The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2016;27(3):942-51. https://doi.org/10.1681/asn.2015010016 ↑Ver página 28, 35

[55] Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, Shikida Y, Shimazu K, Ishikawa E, *et al.* Cystic kidney diseases that require a differential diagnosis from autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). J Clin Med. 2022;11(21):6528. https://doi.org/10.3390%2Fjcm11216528 ↑Ver página 29

[56] Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, *et al.* Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. J Am Soc Nephrol. 2014;25(11):2399-418. https://doi.org/10.1681/asn.2013111184 ↑Ver página 34, 35

[57] Reiterová J, Tesař V. Autosomal dominant polycystic kidney disease: from pathophysiology of cystogenesis to advances in the treatment. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3317. https://doi.org/10.3390/ijms23063317 ↑Ver página 34

[58] Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, Heyer CM, Gainullin VG, Smith JM, *et al.* Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. Am J Hum Genet. 2018;102(5):832-44. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.03.013 ↑Ver página 34

[59] Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, *et al.* A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptán. J Am Soc Nephrol. 2018;29(10):2458-70. https://doi.org/10.1681/asn.2018060590 ↑Ver página 35, 45, 48, 50, 51, 52, 54, 56

[60] Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, *et al.* Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. J Am Soc Nephrol. 2013;24(6):1006-13. https://doi.org/10.1681/asn.2012070650 ↑Ver página 35

[61] Magistroni R, He N, Wang K, Andrew R, Johnson A, Gabow P, *et al.* Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2003;14(5):1164-74. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000061774.90975.25 ↑Ver página 35

[62] Fick-Brosnahan GM, Tran ZV, Johnson AM, Strain JD, Gabow PA. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. Kidney Int. 2001;59(5):1654-1662. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590051654.x ↑Ver página 35

[63] Pei Y, Lan Z, Wang K, Garcia-Gonzalez M, He N, Dicks E, *et al.* A missense mutation in PKD1 attenuates the severity of renal disease. Kidney Int. 2012;81(4):412-7. https://doi.org/10.1038/ki.2011.370 ↑Ver página 35

[64] Pérez-Oller L, Torra R, Badenas C, Milà M, Darnell A. Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis. 1999;34(2):273-8. https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70355-0 ↑Ver página 35

[65] Casteleijn NF, Zittema D, Bakker SJL, Boertien WE, Gaillard CA, Meijer E, *et al.* Urine and plasma osmolality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: reliable indicators of vasopressin activity and disease prognosis? Am J Nephrol. 2015;41(3):248-56. https://doi.org/10.1159/000382081 ↑Ver página 35

[66] Segarra-Medrano A, Martin M, Agraz I, Vilaprinyó M, Chamoun B, Jatem E, *et al.* Association between urinary biomarkers and disease progression in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Kidney J. 2020;13(4):607-12. https://doi.org/10.1093/ckj/sfz105 ↑Ver página 35

[67] Hallows KR, Althouse AD, Li H, Saitta B, Abebe KZ, Bae KT, *et al.* Association of baseline urinary metabolic biomarkers with ADPKD severity in TAME-PKD clinical trial participants. Kidney360. 2021;2(5):795-808. https://doi.org/10.34067/kid.0005962020 ↑Ver página 35

[68] Liebau MC, Mekahli D, Perrone R, Soyfer B, Fedeles S. Polycystic kidney disease drug development: a conference report. Kidney Med. 2022;5(3):100596. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100596 ↑Ver página 35

[69] Messchendorp AL, Meijer E, Visser FW, Engels GE, Kappert P, Losekoot M, *et al.* Rapid progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: urinary biomarkers as predictors. Am J Nephrol. 2019;50(5):375-85. https://doi.org/10.1159/000502999 ↑Ver página 35

[70] Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, *et al.* Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(3):640-7. https://doi.org/10.2215/cjn.03250410 ↑Ver página 35, 44

[71] Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW, Fick-Brosnahan GM. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(2):380-5. https://doi.org/10.1093/ndt/gfs417 ↑Ver página 35

[72] Brosnahan GM, You Z, Wang W, Gitomer BY, Chonchol M. Serum uric acid and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the HALT PKD Trials. Curr Hypertens Rev. 2021;17(3):228-37. https://doi.org/10.2174/1573402116666200817113125 ↑Ver página 35

[73] Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, *et al.* Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting

patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol. 2015;26(1):160-72. https://doi.org/10.1681/asn.2013101138 ↑Ver página 35, 36

[74] Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, *et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2015;88(1):17-27. https://doi.org/10.1038/ki.2015.59 ↑Ver página 36, 44

[75] Grantham JJ, Torres VE. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016;12(11):667-77. https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.135 ↑Ver página 36, 55

[76] Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, Capasso G, Cornec-Le Gall E, Devuyst O, *et al.* An update on the use of tolvaptán for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(5):825-39. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab312 ↑Ver página 36, 37, 42, 46

[77] Horie S, Mochizuki T, Muto S, Hanaoka K, Fukushima Y, Narita I, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. Clin Exp Nephrol. 2016;20(4):493-509. https://doi.org/10.1007/s10157-015-1219-7 ↑Ver página 36, 44, 56

[78] Girardat-Rotar L, Braun J, Puhan MA, Abraham AG, Serra AL. Temporal and geographical external validation study and extension of the Mayo Clinic prediction model to predict eGFR in the younger population of Swiss ADPKD patients. BMC Nephrol. 2017;18(1):241. https://doi.org/10.1186/s12882-017-0654-y ↑Ver página 36

[79] Rangan GK, Alexander SI, Campbell KL, Dexter MA, Lee VW, Lopez-Vargas P, *et al.* KHA-CARI guideline recommendations for the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrology. 2016;21(8):705-16. https://doi.org/10.1111/nep.12658 ↑Ver página 42, 58, 60

[80] Gansevoort RT, Meijer E, Chapman AB, Czerwiec FS, Devuyst O, Grantham JJ, *et al.* Albuminuria and tolvaptán in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 Trial. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(11):1887-94. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv422 ↑Ver página 42

[81] Nobakht N, Hanna RM, Al-Baghdadi M, Ameen KM, Arman F, Nobahkt E, *et al.* Advances in autosomal dominant polycystic kidney disease: a clinical review. Kidney Med. 2020;2(2):196-208. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2019.11.009 ↑Ver página 43, 44, 45

[82] Quiroga B, Torra R. Dietary aspects and drug-related side effects in autosomal dominant polycystic kidney disease progression. Nutrients. 2022;14(21):4651. https://doi.org/10.3390%2Fnu14214651 ↑Ver página 44

[83] Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, de Fijter JW, Gomes Neto A, Peters DJM, *et al.* Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(4):989-98. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.053 ↑Ver página 44

[84] Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, Perrone RD, Chapman AB, Yu AS, *et al.* Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2017;91(2):493-500. https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.018 ↑Ver página 44

[85] McBride L, Wilkinson C, Jesudason S. Management of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) during pregnancy: risks and challenges. Int J Womens Health. 2020;12:409-22. https://doi.org/10.2147%2FIJWH.S204997 ↑Ver página 44, 45, 48

[86] Bulent Gul C, Yildiz A, Sag S, Oruc A, Ersoy A, Gullulu S. The effect of smoking on endothelial dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with preserved renal function. Ren Fail. 2021;43(1):1124-9. https://doi.org/10.1080/0886022x.2021.1949348 ↑Ver página 44

[87] Shoaf SE, Ouyang J, Sergeyeva O, Estilo A, Li H, Leung D. A post hoc analysis of statin use in tolvaptán autosomal dominant polycystic kidney disease pivotal trials. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(5):643-50. https://doi.org/10.2215/cjn.08170719 ↑Ver página 44

[88] Kim K, Trott JF, Gao G, Chapman A, Weiss RH. Plasma metabolites and lipids associate with kidney function and kidney volume in hypertensive ADPKD patients early in the disease course. BMC Nephrol. 2019;20(1):66. https://doi.org/10.1186/s12882-019-1249-6 ↑Ver página 44

[89] Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, *et al.* Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2014;371(24):2267-76. https://doi.org/10.1056/nejmoa1402686 ↑Ver página 45

[90] Zhou JX, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease therapies on the horizon. Adv Kidney Dis Health. 2023;30(3):245-60. https://doi.org/10.1053/j.akdh.2023.01.003 ↑Ver página 45

[91] Horie S, Muto S, Kawano H, Okada T, Shibasaki Y, Nakajima K, *et al.* Preservation of kidney function irrelevant of total kidney volume growth rate with tolvaptán treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2021;25(5):467-78. https://doi.org/10.1007%2Fs10157-020-02009-0 ↑Ver página 45

[92] Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M, *et al.* Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. Circ J. 2013;77(2):439- 46. https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1059 ↑Ver página 45

[93] Mochizuki T, Muto S, Miyake M, Tanaka T, Wang W. Safety and efficacy of Tolvaptán in real-world patients with autosomal dominant polycystic kidney disease- interim results of SLOW-PKD surveillance. Clin Exp Nephrol. 2021;25(11):1231-9. https://doi.org/10.1007/s10157-021-02100-0 ↑Ver página 45, 46, 50

[94] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, *et al.* Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptán in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(3):477-89. https://doi.org/10.1093/ndt/gfx043 ↑Ver página 45, 46, 51

[95] Lu J, Xu W, Gong L, Xu M, Tang W, Jiang W, *et al.* Efficacy and safety of tolvaptán versus placebo in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2022;55(3):631-40. https://doi.org/10.1007/s11255-022-03353-8 ↑Ver página 46

[96] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, *et al.* Tolvaptán in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2017;377(20):1930-42. https://doi.org/10.1056/nejmoa1710030 ↑Ver página 46, 51

[97] Chebib FT, Zhou X, Garbinsky D, Davenport E, Nunna S, Oberdhan D, *et al.* Tolvaptán and kidney function decline in older individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease: a pooled analysis of randomized clinical trials and observational studies. Kidney Med. 2023;5(6):100639. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100639 ↑Ver página 46

[98] Li X, Li W, Li Y, Dong C, Zhu P. The safety and efficacy of tolvaptán in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Nefrologia (Engl Ed). 2023;43(6):731-41. https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2023.04.002 ↑Ver página 48

[99] Muto S, Okada T, Yasuda M, Tsubouchi H, Nakajima K, Horie S. Long-term safety profile of tolvaptán in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO extension Japan trial. Drug Healthc Patient Saf. 2017;9:93-104. https://doi.org/10.2147/dhps.s142825 ↑Ver página 48

[100] Higashihara E, Nutahara K, Itoh M, Okegawa T, Tambo M, Yamaguchi T, *et al.* Long-term outcomes of longitudinal efficacy study with tolvaptán in ADPKD. Kidney Int Rep. 2022;7(2):270-81. https://doi.org/10.1016%2Fj.ekir.2021.11.034 ↑Ver página 51

[101] Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, *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):337-48. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456 ↑Ver página 51

[102] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, *et al.* Tolvaptán in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367(25):2407-18. https://doi.org/10.1056/nejmoa1205511 ↑Ver página 51, 54

[103] Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, Blais JD. Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptán for autosomal dominant polycystic kidney disease: results from TEMPO 3:4. Kidney Int Rep. 2017;2(6):1132-40. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.004 ↑Ver página 51, 56

[104] Anderegg MA, Dhayat NA, Sommer G, Semmo M, Huynh-Do U, Vogt B, *et al.* Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients treated with tolvaptán. Kidney Med. 2020;2(2):162-71. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2019.11.008 ↑Ver página 51

[105] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Lee J, *et al.* Multicenter study of long-term safety of tolvaptán in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;16(1):48-58. https://doi.org/10.2215/cjn.10250620 ↑Ver página 51

[106] Merino Bueno MDC, Sango Merino C, Gallardo Pérez A, Rojo Alba S, Ruiz Zorrilla C, de la Torre Fernández MA, *et al.* Hepatotoxicity induced by tolvaptán: a case report. Nefrologia (Engl Ed). 2022;42(6):737-8. https://doi.org/10.1016/j.nefroe.2021.11.017 ↑Ver página 51

[107] Alpers DH, Lewis JH, Hunt CM, Freston JW, Torres VE, Li H, *et al.* Clinical pattern of tolvaptán-associated liver injury in trial participants with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): an analysis of pivotal clinical trials. Am J Kidney Dis. 2023;81(3):281-293.e1. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.012 ↑Ver página 53, 56

[108] Kramers BJ, van Gastel MDA, Meijer E, Gansevoort RT. Case report: a thiazide diuretic to treat polyuria induced by tolvaptán. BMC Nephrol. 2018;19(1):157. https://doi.org/10.1186/s12882-018-0957-7 ↑Ver página 54

[109] Sans-Atxer L, Joly D. Tolvaptán in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: Patient selection and special considerations. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018;11:41-51. https://doi.org/10.2147/ijnrd.s125942 ↑Ver página 56

[110] Thomas M, Franca Gois PH, Butcher BE, Ta MHT, Van Wyk GW. Treatment persistence to tolvaptán in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a secondary use of data analysis of patients in the IMADJIN® dataset. BMC Nephrol. 2021;22(1):400. https://doi.org/10.1186/s12882-021-02607-4 ↑Ver página 56

[111] Tsukamoto S, Urate S, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, *et al.* Comparative efficacy of pharmacological treatments for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2022;13:885457. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.885457 ↑Ver página 57

[112] Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, *et al.* Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2013;382(9903):1485-95. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61407-5 ↑Ver página 57

[113] 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. https://doi.org/10.1001/jama.2018.15870 ↑Ver página 57

[114] Trillini M, Caroli A, Perico N, Remuzzi A, Brambilla P, Villa G, *et al.* Effects of octreotide-long-acting release added-on tolvaptán in patients with autosomal dominant polycystic kid-

ney disease: pilot, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(2):223-33. https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000049 ↑Ver página 57

[115] Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, Tanbo M, Mori H, Miyazaki I, *et al.* Safety study of somatostatin analogue octreotide for autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 2015;19(4):746-52. https://doi.org/10.1007/s10157-014-1047-1 ↑Ver página 57

[116] Ruggenenti P, Gentile G, Perico N, Perna A, Barcella L, Trillini M, *et al.* Effect of sirolimus on disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 3b-4. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(5):785-94. https://doi.org/10.2215/cjn.09900915 ↑Ver página 57

[117] He Q, Lin C, Ji S, Chen J. Efficacy and safety of mTOR inhibitor therapy in patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med Sci. 2012;344(6):491-7. https://doi.org/10.1097/maj.0b013e318256754f ↑Ver página 57

[118] Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, Althouse AD, Hallows KR, Lalama CM, *et al.* Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). Kidney Int. 2021;100(3):684-96. https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.013 ↑Ver página 57

[119] Seliger SL, Abebe KZ, Hallows KR, Miskulin DC, Perrone RD, Watnick T, *et al.* A Randomized clinical trial of metformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Nephrol. 2018;47(5):352-60. https://doi.org/10.1159/000488807 ↑Ver página 57

[120] Kramers BJ, Koorevaar IW, van Gastel MDA, van Goor H, Hallows KR, Heerspink HL, *et al.* Effects of hydrochlorothiazide and metformin on aquaresis and nephroprotection by a vasopressin V2 receptor antagonist in ADPKD: a randomized crossover trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(4):507-17. https://doi.org/10.2215/cjn.11260821 ↑Ver página 57

[121] Gansevoort RT, Hariri A, Minini P, Ahn C, Chapman AB, Horie S, *et al.* Venglustat, a novel glucosylceramide synthase inhibitor, in patients at risk of rapidly progressing ADPKD: primary results of a double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 randomized clinical trial. Am J Kidney Dis. 2023;81(5):517-27.e1. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.10.016 ↑Ver página 57

[122] Perrone RD, Hariri A, Minini P, Ahn C, Chapman AB, Horie S, *et al.* The STAGED- PKD 2-Stage adaptive study with a patient enrichment strategy and treatment effect modeling for

improved study design efficiency in patients with ADPKD. Kidney Med. 2022;4(10):100538. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100538 ↑Ver página 57

[123] Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2007;369(9569):1287-301. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60601-1 ↑Ver página 58, 59

[124] Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(8):1356-63. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw240 ↑Ver página 58

[125] Budhram B, Akbari A, Brown P, Biyani M, Knoll G, Zimmerman D, *et al.* End-Stage kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a 12-year study based on the Canadian organ replacement registry. Can J Kidney Health Dis. 2018;5:2054358118778568. https://doi.org/10.1177/2054358118778568 ↑Ver página 58

[126] Sigogne M, Kanagaratnam L, Mora C, Pierre M, Petrache A, Marcus C, *et al.* Identification of the factors associated with intraperitoneal pressure in ADPKD patients treated with peritoneal dialysis. Kidney Int Rep. 2020;5(7):1007-13. https://doi.org/10.1016%2Fj.ekir.2020.04.012 ↑Ver página 58

[127] Dupont V, Kanagaratnam L, Sigogne M, Bechade C, Lobbedez T, Portoles J, *et al.* Outcome of polycystic kidney disease patients on peritoneal dialysis: systematic review of literature and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(5):e0196769. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196769 ↑Ver página 58

[128] Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney Int. 2009;76(2):149-68. https://doi.org/10.1038/ki.2009.128 ↑Ver página 59

[129] Chebib FT, Prieto M, Jung Y, Irazabal MV, Kremers WK, Dean PG, *et al.* Native nephrectomy in renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Transplant Direct. 2015;1(10):e43. https://doi.org/10.1097/txd.0000000000000554 ↑Ver página 59, 61

[130] Xu J, D'Souza K, Lau NS, Leslie S, Lee T, Yao J, *et al.* Staged versus concurrent native nephrectomy and renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. Transplant Rev (Orlando). 2022;36(1):100652. https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100652 ↑Ver página 59

[131] Ye W, Voss MD, Athreya S. Volume reduction in enlarged kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) prior to renal transplant with transcatheter arterial

embolization (TAE): a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018;41(6):828-34. https://doi.org/10.1007/s00270-018-1890-7 ↑Ver página 60, 61

[132] Han JH, Jeong SH, Yuk HD, Ku JH, Kwak C, Kim HH, *et al.* Safety and feasibility of synchronous unilateral nephrectomy and contralateral heminephrectomy for extremely severe autosomal dominant polycystic kidney disease: techniques and outcome. Investig Clin Urol. 2022;63(3):341-9. https://doi.org/10.4111/icu.20210461 ↑Ver página 61

[133] Lanktree MB, Haghighi A, di Bari I, Song X, Pei Y. Insights into autosomal dominant polycystic kidney disease from genetic studies. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(5):790-9. https://doi.org/10.2215/cjn.02320220 ↑Ver página 62

[134] Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. Lancet. 1994;343(8901):824-7. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92026-5 ↑Ver página 62

Anexo A

Pregunta	Recomendación	Grado de recomendación
1. Cómo se diagnostica la PQRAD?	1. El diagnóstico de PQRAD se establece por imágenes, la presencia de riñones quísticos de tamaño normal o aumentado es suficiente para hacer el diagnóstico, de acuerdo con la edad, cantidad y distribución de los quistes. Los "quistes hepáticos y la historia familiar de primer grado de consanguinidad es altamente sugestiva". En tanto, la "disminución del filtrado glomerular estimado (TFGe) y la hipertensión arterial (HTA)" son complicaciones evolutivas. Ciertamente, el diagnóstico se realiza en la consulta por estas complicaciones. 2. Las pruebas genéticas se recomiendan para: • Confirmar el diagnóstico de PQRAD en el contexto de antecedentes familiares negativos. • Determinar el diagnóstico si las manifestaciones extrarrenales son sugestivas de síndromes distintos a la PQRAD o si la carga quística no es congruente con la función renal. • Excluir la PQRAD en donantes de riñón potenciales jóvenes que están en riesgo de PQRAD (ver pregunta 17). • Confirmar el diagnóstico y descartar ciliopatías en el contexto de aparición temprana o muy temprana de la enfermedad. 3. Deben evitarse los retrasos de inicio	D

	del tratamiento en espera de la prueba genética.	
2. ¿Cuáles son los criterios imagenológicos para el diagnóstico de PQRAD (por ultrasonografía, tomografía y resonancia)?	La ultrasonografía renal es el método de diagnóstico electivo inicial (tamizaje) para detectar y diagnosticar PQRAD. En pacientes con antecedentes familiares se recomienda el uso de criterios unificados (tabla 4). En ausencia de antecedentes familiares y pacientes jóvenes, el diagnóstico de PQRAD puede requerir imágenes de mayor sensibilidad, donde sugerimos el uso de la RMN, la evaluación de manifestaciones clínicas y la prueba genética (tabla 5).	C D
3. De acuerdo con el criterio imagenológico, ¿cómo se clasifica la PQRAD?	1. Se recomienda caracterizar la poliquistosis renal como una presentación típica y atípica, usando la clasificación de la Mayo Clinic (tabla 6), donde la RMN es el estándar de oro para medir el VRT, mientras que la TC se puede utilizar cuando no esté disponible la resonancia. 2. Las imágenes renales junto con la clasificación de la Mayo Clinic se usan con fines pronósticos al integrar el VRT ajustado a la altura y la edad.	A
4. ¿Cuáles son las indicaciones para solicitar un estudio genético	La recomendación del consenso es realizar las pruebas genéticas a: 1. Pacientes con enfermedad quística renal *de novo* sin antecedentes familiares de	

en pacientes con PQRAD?	PQRAD. 2. Familiares de pacientes con PQRAD que sean potenciales donantes vivos de trasplante renal. 3. Pacientes que desean asesoría genética preconcepcional. 4. Ante un resultado no concluyente de las pruebas de imagen en jóvenes (< 35 años), con diagnóstico clínico incierto (formas atípicas) que presentan hipertensión arterial, dolor, hematuria o urolitiasis. 5. Pacientes susceptibles de tratamiento farmacológico con la clasificación 1C de la Mayo Clinic, se puede requerir información adicional de prueba genética para identificar mutación en PKD1.	D D C B
5. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de la PQRAD?	Dentro del diagnóstico diferencial es procedente descartar el listado de enfermedades quísticas que pueden semejar a poliquistosis renal y se mencionan en la tabla 7.	N/A
6. ¿Cómo evaluar la progresión de la enfermedad PQRAD?	Se considera un paciente con PQRAD de rápida progresión si se presentan los siguientes criterios: 1. Paciente con VRT ajustado por altura y edad, con afectación simétrica bilateral, por clasificación 1D o 1E de la Mayo Clinic. 2. Paciente que presente VRT ajustado	B C

	por altura y edad, con afectación simétrica bilateral, por clasificación 1C de la Mayo Clinic y evidencia adicional de rápida progresión, entre los cuales recomendamos utilizar uno o más de los siguientes criterios: a. Si al menos dos familiares requirieron terapia de remplazo renal antes de los 58 años. b. Genéticos: mutación PKD1 truncada. c. Inicio temprano de síntomas clínicos (signos urológicos e hipertensión) antes de los 35 años de edad. Disminución confirmada, fiable y basarse en al menos cinco mediciones del declive de la TFG-e ≥ 3,0 ml/min por 1,73 m^2 en un año durante cuatro años.	
7. Herramientas bioquímicas e imagenológicas validadas en el seguimiento del paciente con PQRAD	• Se sugiere realizar RMN o TC en pacientes con PQRAD con morfología típica para evaluar progresión como estudio inicial para medir VRT. • Se sugiere en pacientes con clasificación A o B inicial (de la Mayo Clinic) y realizar seguimiento cada 3-5 años, dependiendo de la condición clínica del paciente. • En pacientes con clasificación C, D o E (de la Mayo Clinic), repetir estudio de	B B B

	imágenes solo en caso de complicaciones o sospecha de otra patología renal concomitante. • No es necesario realizar RMN o TC en forma seriada de rutina. • Estudios de laboratorio. • Se recomienda incluir en el seguimiento del paciente estudios de laboratorio solicitados de acuerdo con la tabla 9.	A
8. ¿Cuáles son las intervenciones generales y farmacológicas en el manejo de la PQRAD? (hipertensión, proteinuria, entre otros)	Puede ser necesario mantener una restricción de proteína de acuerdo con la tasa de filtración del paciente de 0,8-1,0 g/kg/día. No se han demostrado beneficios de la restricción severa de proteínas en la PQRAD. Se recomienda mantener una pauta de hidratación de 2,5 a 4,0 litros diarios de agua, dependiendo de las características de cada paciente. Intervenir con el uso de estatinas si el colesterol LDL es mayor a 100 mg/dl, teniendo en cuenta los beneficios en la protección cardiovascular. El manejo farmacológico antihipertensivo recomendado para el paciente con PQRAD debe incluir como primera opción un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona: la meta de presión arterial para pacientes con PQRAD con edades de 18 a 50 años con riesgo de progresión rápida debe	C B A A B

	apuntar a valores < 110/75 mmHg. En los demás pacientes se puede establecer la meta < 130/80 mmHg. La restricción de sodio recomendada en los pacientes con PQRAD es moderada de 2,3-3,0 gr/día.	
9. ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento específico para la PQRAD con tolvaptán?	Ver la figura 8	A
10. ¿Cuál es la dosis recomendada de inicio y mantenimiento del tolvaptán?	Se recomienda iniciar tolvaptán a una dosis de 60 mg/día, aumentar la dosis cada 1-4 semanas hasta alcanzar la dosis de 120 mg al día.	A
11. ¿En qué condiciones no se recomienda iniciar o continuar la terapia con tolvaptán?	El consenso no recomienda inicio de tolvaptán de acuerdo con los criterios descritos en la tabla 11. En cuanto a la suspensión del tratamiento, este está relacionado con la hepatotoxicidad idiosincrática, por lo que debe ser estricto el monitoreo de las pruebas hepáticas, transaminasas y bilirrubinas a lo largo del tratamiento.	A A
12. ¿Cuáles son las medidas de seguimiento para	El consenso no recomienda el inicio de tolvaptán de acuerdo con los criterios descritos en la tabla 11.	

pacientes en tratamiento con tolvaptán?	En cuanto a la suspensión del tratamiento, este está relacionado con la hepatotoxicidad idiosincrática, por lo que debe ser estricto el monitoreo de las pruebas hepáticas, transaminasas y bilirrubinas a lo largo del tratamiento.	
12a. Para evaluar la progresión de enfermedad	La eficacia del tratamiento se evaluará con la medición de la creatinina sérica para calcular la TFGe. Se recomiendan mediciones de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal crónica y basal al inicio del tratamiento, para compararla con los cambios anuales y determinar la declinación o estabilidad de la función renal. No se recomienda la medición rutinaria del VRT para evaluar la eficacia del tolvaptán. En caso de deterioro súbito de la función renal puede considerarse una imagen (RMN o TC) para descartar causas que expliquen dicho deterioro.	A B
12b. Prevención y manejo de efectos adversos al tolvaptán (control de función hepática)	El sodio plasmático debe mantenerse entre 135 y 145 mml/l. Los pacientes deben tener acceso al agua y se recomienda ingerir un promedio de cuatro litros al día para prevenir la hipovolemia y deshidratación. Monitorear la función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 2 y 4 semanas, luego mensualmente durante 18 meses y	B B C

	luego cada 3 meses.	
13. ¿Qué otros tratamientos farmacológicos han demostrado eficacia para evitar la progresión de la PQRAD?	Hasta la fecha de publicación de este consenso, a diferencia del tolvaptán, ningún medicamento ha demostrado cambios significativos en el VRT ni en la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con rápida progresión.	A
14. ¿Qué alternativas de tratamiento sustitutivo renal están indicadas en el paciente con PQRAD y qué evidencia respalda su utilización en la actualidad?	El trasplante de riñón es la opción óptima de terapia de reemplazo renal para pacientes con ERC E5 secundaria a PQRAD. La hemodiálisis o diálisis peritoneal son opciones para los pacientes con ERC E5 en quienes no es posible el trasplante o que se encuentran en lista de espera. La elección de hemodiálisis o diálisis peritoneal dependerá de antecedentes, soporte social y deseos del paciente.	A B D
15. ¿Cómo se debe preparar un paciente con PQRAD candidato a trasplante renal?	Realizar nefrectomía pretrasplante en caso de espacio abdominal reducido y con síntomas compresivos, ante complicaciones urológicas graves, hemorragia, infección y cáncer. Realizar tamizaje de detección de aneurisma intracerebral según protocolo de las guías CARI. Realizar tamizaje para detectar quistes intrahepáticos y determinar posibilidad de trasplante dual (hepático y renal).	A C B D

	Considerar el inicio de hemodiálisis inmediatamente en caso de nefrectomía pretrasplante.	
16. ¿Cuándo está indicada la nefrectomía en pacientes con PQRAD?	Realizar nefrectomía pretrasplante en caso de espacio abdominal reducido que comprometa el implante del injerto. En complicaciones urológicas graves: quistes hemorrágicos recurrentes y graves, infección severa y recurrente de los quistes, nefrolitiasis sintomática y cáncer renal.	A A
17. ¿Cuáles son los criterios para ser candidato a donante vivo relacionado para un paciente con PQRAD?	Todo familiar que desee ser donante vivo relacionado de un caso de PQRAD debe ser valorado con estudios imagenológicos y el estudio genético se debe realizar en menores de 30 años.	B
18. Recomendaciones para familias con PQRAD	1. El estudio genético no está indicado en todos los pacientes, pero puede requerirse en familiares para determinar el riesgo de PQRAD. 2. Consejería genética en familiares que desean tener hijos con fines de posibilidad de pruebas de preimplantación genética o fines de conocer el riesgo previo a tener hijos. 3. Se recomienda la ultrasonografía como técnica de tamizaje para los familiares de un caso índice de PQRAD.	C B B

Anexo B. Estrategias de búsqueda

Fuente consultada	Estrategia de búsqueda
PubMed	"Polycystic Kidney, Autosomal Dominant"[Mesh] Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, Humans, English, French, Portuguese, Spanish
Scopus	(TITLE (adpkd) OR TITLE ("Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Consensus") OR TITLE-ABS-KEY ("Practice Guideline") OR TITLE-ABS-KEY ("Controlled Trial") OR TITLE-ABS-KEY ("Clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY ("Meta-Analysis") OR TITLE-ABS-KEY ("Pragmatic Clinical Trial")) AND PUBYEAR > 2012 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Adult"))
Scielo	"Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease".ti. and (Consensus or Practice Guideline or Clinical trial or Meta-Analysis).ab.)

Anexo C. Evaluación de calidad

	Titulo	Autores	Revista	Tipo de documento	Calidad de evidencia - riesgo de sesgo
1	18F-FDG PET/CT in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with suspected cyst infection	Pijl JP, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Kwee TC	The Journal of Nuclear Medicine	Estudio retrospectivo un solo centro	Baja
2	A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The ADPKD Outcomes Model	McEwan P, Bennett Wilton H, Ong ACM, Ørskov B, Sandford R, Scolari F, *et al.*	BMC Nephrology	Modelo predictivo	Alta
3	A post hoc analysis of statin use in tolvaptán autosomal dominant polycystic kidney disease pivotal trials	Shoaf SE, Ouyang J, Sergeyeva O, Estilo A, Li H, Leung D	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	Análisis *post hoc*	Alta
4	A practical guide	Chebib FT,	Journal of the	Guía de práctica	Moderada

	for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptán	Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, *et al*.	American Society of Nephrology	clínica	
5	A randomized clinical trial of metformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease	Seliger SL, Abebe KZ, Hallows KR, Miskulin DC, Perrone RD, Watnick T, *et al*.	American Journal of Nephrology	Ensayo clínico	Alta
6	Advances in autosomal dominant polycystic kidney disease: a clinical review	Nobakht N, Hanna RM, Al-Baghdadi M, Ameen KM, Arman F, Nobahkt E, *et al*.	Kidney Medicine	Revisión clínica	Moderada
7	Albuminuria and tolvaptán in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 trial	Gansevoort RT, Meijer E, Chapman AB, Czerwiec FS, Devuyst O, Grantham JJ, *et al*.	Nephrology Dialysis Transplantation	Ensayo clínico	Alta
8	An update on the use of tolvaptán for autosomal dominant polycystic kidney	Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, Capasso G, Cornec-Le Gall	Nephrology Dialysis Transplantation	Consenso de expertos	Alta

	disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Di	E, Devuyst O, *et al*.			
9	Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease	Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, *et al*.	The New England Journal of Medicine	Ensayo clínico	Alta
10	Assessing risk of disease progression and pharmacological management of autosomal dominant polycystic kidney disease: A canadian expert consensus	Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, *et al*.	Canadian Journal of Kidney Health and Disease	Consenso de expertos	Alta
11	Association between urinary biomarkers and disease progression in adults with autosomal dominant polycystic kidney	Segarra-Medrano A, Martin M, Agraz I, Vilaprinyó M, Chamoun B, Jatem E, *et al*.	Clinical Kidney Journal	Estudio observacional	Baja

	disease				
12	Association of baseline urinary metabolic biomarkers with ADPKD severity in TAME-PKD clinical trial participants	Hallows KR, Althouse AD, Li H, Saitta B, Abebe KZ, Bae KT, *et al*.	Kidney360	Ensayo clínico	Alta
13	Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives	Rastogi A, Ameen KM, Al-Baghdadi M, Shaffer K, Nobakht N, Kamgar M, *et al*.	Therapeutics and Clinical Risk Management	Revisión de tema	Baja
14	Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference	Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, *et al*.	Kidney International	Revisión de tema	Alta
15	Carbohydrate antigen 19-9 is significantly elevated in	Fukasawa H, Kaneko M, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H,	Nephrology	Revisión de tema	Alta

	autosomal dominant polycystic kidney disease	Furuya R			
16	Characteristics of the ruptured intracranial cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and review of literature	Masui K, Wajima D, Aketa S	Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management	Observacional prospectivo	Moderada
17	Clinical and genetic characteristics of Korean autosomal dominant polycystic kidney disease patients	Oh YK, Park HC, Ryu H, Kim YC, Oh KH	Korean Journal of Internal Medicine	Observacional retrospectivo	Baja
18	Clinical manifestation, management and prognosis of acute myocardial infarction in autosomal dominant polycystic kidney disease	Yang B, Wang Q, Wang R, Xu T	Kidney and Blood Pressure Research	Observacional retrospectivo	Moderada

19	Clinical pattern of tolvaptán-associated liver injury in trial participants with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): an analysis of pivotal clinical trials.	Alpers DH, Lewis JH, Hunt CM, Freston JW, Torres VE, Li H, *et al*.	American Journal of Kidney Diseases	Observacional retrospectivo	Moderada
20	Comparative efficacy of pharmacological treatments for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	Tsukamoto S, Urate S, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, *et al*.	Frontiers in Pharmacology	Revisión sistemática de ensayos clínicos	Alta
21	Dietary aspects and drug-related side effects in autosomal dominant	Quiroga B, Torra R	Nutrients	Metaanálisis	Alta

	polycystic kidney disease progression				
22	Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease	Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, Perrone RD, Chapman AB, Yu AS, *et al.*	Kidney International	Revisión de tema	Moderada
23	Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: the DIPAK 1 randomized clinical trial	Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, Blijdorp CJ, Casteleijn NF, D'Agnolo HMA, *et al.*	JAMA	Análisis *post hoc*	Alta
24	Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial	Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, *et al.*	Lancet	Ensayo clínico	Alta
25	Effect of Sirolimus	Ruggenenti P,	Clinical	Ensayo clínico	Alta

	on disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 3b-4	Gentile G, Perico N, Perna A, Barcella L, Trillini M, *et al*.	Journal of the American Society of Nephrology		
26	Effects of hydrochlorothiazide and metformin on aquaresis and nephroprotection by a vasopressin V2 receptor antagonist in ADPKD: a randomized crossover trial	Kramers BJ, Koorevaar IW, Van Gastel MDA, Van Goor H, Hallows KR, Heerspink HL, *et al*.	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	Ensayo clínico	Alto
27	Effects of octreotide-long-acting release added-on tolvaptán in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: pilot, randomized, placebo-controlled	Trillini M, Caroli A, Perico N, Remuzzi A, Brambilla P, Villa G, *et al*.	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	Ensayo clínico	Baja
28	Efficacy and safety	He Q, Lin C, Ji	The American	Ensayo clínico	Baja

	of mTOR inhibitor therapy in patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled	S, Chen J	Journal of the Medical Sciences		
29	Efficacy and safety of tolvaptán versus placebo in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis	Lu J, Xu W, Gong L, Xu M, Tang W, Jiang W, *et al*.	International Urology and Nephrology	Metaanálisis	Alta
30	End-stage kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A 12-year study based on the Canadian Organ Replacement Registry	Budhram B, Akbari A, Brown P, Biyani M, Knoll G, Zimmerman D, *et al*.	The Canadian Journal of Kidney Health and Disease	Metaanálisis	Alta
31	Erythropoietin and	Hanudel MR,	Kidney	Casos y	Alta

	fibroblast growth factor 23 in autosomal dominant polycystic kidney disease patients	Salusky IB, Pereira RC, Wang W, You Z, Nowak KL, *et al*.	International Reports	controles	
32	Executive summary: clinical practice guideline for autosomal dominant polycystic kidney disease in China	Mei CL, Xue C, Yu SQ, Dai B, Chen JH, Li Y, *et al*.	Kidney Diseases	Guía de práctica clínica	Alta
33	Identification of the factors associated with intraperitoneal pressure in ADPKD patients treated with peritoneal dialysis	Sigogne M, Kanagaratnam L, Mora C, Pierre M, Petrache A, Marcus C, *et al*.	Kidney International Reports	Cohorte retrospectiva multicéntrico	Moderada
34	Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials	Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, *et al*.	Journal of the American Society of Nephrology	Cohorte	Moderada
35	Imaging-based diagnosis of	Pei Y, Hwang YH, Conklin J,	Journal of the American	Cohorte prospectiva	Moderada

	autosomal dominant polycystic kidney disease	Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, *et al.*	Society of Nephrology		
36	Is the light at the end of the tunnel nigh? A review of ADPKD focusing on the burden of disease and tolvaptán as a new treatment	Barnawi RA, Attar RZ, Alfaer SS, Safdar OY	International Journal of Nephrology and Renovascular Disease	Revisión de tema	Moderada
37	Long-term outcomes of longitudinal efficacy study with tolvaptán in ADPKD	Higashihara E, Nutahara K, Itoh M, Okegawa T, Tambo M, Yamaguchi T, *et al.*	Kidney International Reports	Cohorte prospectiva	Alta
38	Long-term safety profile of tolvaptán in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO extension Japan trial	Muto S, Okada T, Yasuda M, Tsubouchi H, Nakajima K, Horie S	Drug, Healthcare and Patient Safety	Estudio clínico	Alta
39	Management of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)	McBride L, Wilkinson C, Jesudason S	International Journal of Women's Health	Revisión de tema	Moderada

	during pregnancy: risks and challenges				
40	Management of autosomal dominant polycystic kidney disease in the era of disease-modifying treatment options	Radhakrishnan Y, Duriseti P, Chebib FT	Kidney Research and Clinical Practice	Revisión de tema	Moderada
41	Metalloproteinase PAPP - A regulation of IGF-1 contributes to polycystic kidney disease pathogenesis	Kashyap S, Hein KZ, Chini CCS, Lika J, Warner GM, Bale LK, *et al*.	JCI Insight	Revisión de tema	Moderada
42	Molecular genetic analysis of polycystic kidney disease 1 and polycystic kidney disease 2 mutations in pedigrees with autosomal dominant polycystic kidney disease	Bitarafan F, Garshasbi M	Journal of Research in Medical Sciences	Casos y controles	Alta
43	Multicenter study of long-term safety of Tolvaptán in	Torres VE, Chapman AB, Devuyst O,	Clinical Journal of the American	Cohorte	Alta

	later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease	Gansevoort RT, Perrone RD, Lee J, *et al.*	Society of Nephrology		
44	Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptán in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 trial	Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, *et al.*	Nephrology Dialysis Transplantation	Ensayo clínico	Alta
45	Native nephrectomy in renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney disease	Chebib FT, Prieto M, Jung Y, Irazabal MV, Kremers WK, Dean PG, *et al.*	Transplant Direct	Cohorte retrospectiva	Moderada
46	Novel mutations of PKD genes in Chinese patients suffering from autosomal	He WB, Xiao WJ, Tan YQ, Zhao XM, Li W, Zhang QJ, *et al.*	BMC Medical Genetics	Casos y controles	Alta

	dominant polycystic kidney disease and seeking assisted reproduction				
47	Novel non-cystic features of polycystic kidney disease: having new eyes or seeking new landscapes	Van Laecke S, Van Biesen W	Clinical Kidney Journal	Revisión de tema	Moderada
48	Pain and obesity in autosomal dominant polycystic kidney disease: a post hoc analysis of the halt progression of polycystic kidney disease (HALT-PKD) studies	Nowak KL, Murray K, You Z, Gitomer B, Brosnahan G, Abebe KZ, *et al.*	Kidney Medicine	Análisis *post hoc*	Alta
49	Polycystins, ADPKD, and cardiovascular disease	Kuo IY, Chapman AB	Kidney International Reports	Revisión de tema	Moderada
50	Preservation of kidney function irrelevant of total kidney volume growth rate with	Horie S, Muto S, Kawano H, Okada T, Shibasaki Y, Nakajima K, *et*	Clinical and Experimental Nephrology	Análisis *post hoc*	Alta

	tolvaptán treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease	*al.*			
51	Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD)	Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, Althouse AD, Hallows KR, Lalama CM, *et al.*	Kidney International	Ensayo clínico	Alta
52	Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients treated with Tolvaptán	Anderegg MA, Dhayat NA, Sommer G, Semmo M, Huynh-Do U, Vogt B, *et al.*	Kidney Medicine	Estudio de cohorte prospectiva	Moderada
53	Rapid progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: urinary biomarkers as predictors	Messchendorp AL, Meijer E, Visser FW, Engels GE, Kappert P, Losekoot M, *et al.*	American Journal of Nephrology	Estudio de cohorte retrospectivo	Moderado
54	Recommendations for the use of tolvaptán in autosomal	Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G,	Nephrology Dialysis Transplantation	Declaración de posición	Moderada

	dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice	Covic A, *et al*.			
55	Reduction in heart rate variability in autosomal dominant polycystic kidney disease	Lai S, Mangiulli M, Perrotta AM, Di Lazzaro Giraldi G, Testorio M, Rosato E, *et al*.	Kidney and Blood Pressure Research	Cohorte prospectiva	Baja
56	Retarding progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease with metformin and other therapies: An update of new insights	Carullo N, Zicarelli MT, Casarella A, Nicotera R, Castagna A, Urso A, *et al*.	International Journal of General Medicine	Revisión de tema	Moderada
57	Risk of hospital encounters with kidney stones in	Kalatharan V, Welk B, Nash DM, Dixon SN,	The Canadian Journal of Kidney Health	Estudio de cohorte prospectiva	Alta

	autosomal dominant polycystic kidney disease: a cohort study	Slater J, Pei Y, *et al.*	and Disease		
58	Safety and efficacy of Tolvaptán in real-world patients with autosomal dominant polycystic kidney disease- interim results of SLOW-PKD surveillance	Mochizuki T, Muto S, Miyake M, Tanaka T, Wang W	Clinical and Experimental Nephrology	Vigilancia posterior a comercialización	Alta
59	Safety and feasibility of synchronous unilateral nephrectomy and contralateral heminephrectomy for extremely severe autosomal dominant polycystic kidney disease: Techniques and outcome	Han JH, Jeong SH, Yuk HD, Ku JH, Kwak C, Kim HH, *et al.*	Investigative and Clinical Urology	Estudio de factibilidad	Baja
60	Safety study of somatostatin analogue octreotide for autosomal	Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, Tanbo M, Mori	Clinical and Experimental Nephrology	Estudio de seguridad	Baja

	dominant polycystic kidney disease in Japan	H, Miyazaki I, *et al*.			
61	Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease	Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, de Fijter JW, Neto AG, Peters DJM, *et al*.	Kidney International	Cohorte prospectiva	Alta
62	Serum uric acid and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the HALT PKD trials	Brosnahan GM, You Z, Wang W, Gitomer BY, Chonchol M	Current Hypertension Reviews	Cohorte prospectiva	Alta
63	Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease	Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, *et al*.	Nephrology Dialysis Transplantation	Guía de práctica clínica	Alta
64	Staged versus concurrent native nephrectomy and renal transplantation in patients with	Xu J, D'Souza K, Lau NS, Leslie S, Lee T, Yao J, *et al*.	Transplantation Reviews	Revisión sistemática	Alta

	autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review				
65	Temporal and geographical external validation study and extension of the Mayo Clinic prediction model to predict eGFR in the younger population of Swiss ADPKD patients	Girardat-Rotar L, Braun J, Puhan MA, Abraham AG, Serra AL	BMC Nephrology	Validación de modelo	Alta
66	The effect of smoking on endothelial dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with preserved renal function	Gul CB, Yildiz A, Sag S, Oruc A, Ersoy A, Gullulu S	Renal Failure	Casos y controles	Moderada
67	The risk for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in patients with	Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson SB	The Canadian Journal of Diabetes	Metaanálisis	Alta

	autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis				
68	The safety and efficacy of tolvaptán in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review and meta-analysis	Li X, Li W, Li Y, Dong C, Zhu P	Nefrología (Engl Ed)	Metaanálisis	Alta
69	The STAGED-PKD 2-Stage adaptive study with a patient enrichment strategy and treatment effect modeling for improved study design efficiency in patients with ADPK	Perrone RD, Hariri A, Minini P, Ahn C, Chapman AB, Horie S, *et al*.	Kidney Medicine	Protocolo de ensayo clínico	N/A
70	Tolvaptán in later-stage autosomal dominant	Torres VE, Chapman AB, Devuyst O,	The New England Journal of Medicine	Ensayo clínico	Alta

	polycystic kidney disease	Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, *et al.*			
71	Tolvaptán in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: Patient selection and special considerations	Sans-Atxer L, Joly D	International Journal of Nephrology and Renovascular Disease	Revisión temática	Moderada
72	Treatment persistence to tolvaptán in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a secondary use of data analysis of patients in the IMADJIN® data set	Thomas M, Gois PHF, Butcher BE, Ta MHT, Van Wyk GW	BMC Nephrology	Cohorte retrospectiva	Moderada
73	Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological	Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, *et al.*	Canadian Journal of Kidney Health and Disease	Consenso de expertos	Alta

	Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease				
74	Venglustat, a novel glucosylceramide synthase inhibitor, in patients at risk of rapidly progressing ADPKD: primary results of a double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 randomized clinical trial	Gansevoort RT, Hariri A, Minini P, Ahn C, Chapman AB, Horie S, *et al*.	American Journal of Kidney Diseases	Ensayo clínico	Alta
75	Volume reduction in enlarged kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) prior to renal transplant with transcatheter arterial embolization (TAE): a systematic review and meta-analysis	Ye W, Voss MD, Athreya S	CardioVascular and Interventional Radiology	Metaanálisis	Alta

Anexo D. Resultados de votación de la consulta de respuestas

Pregunta	Porcentaje de acuerdo
1. ¿Cómo se diagnóstica la PQRAD?	100 %
2. ¿Cuáles son los criterios imagenológicos para el diagnóstico de PQRAD (por ultrasonografía, tomografía y resonancia)?	100 %
3. De acuerdo con el criterio imagenológico, ¿cómo se clasifica la PQRAD?	100 %
4. ¿Cuáles son las indicaciones para solicitar un estudio genético en pacientes con PQRAD?	100 %
5. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de la PQRAD?	100 %
6. ¿Cómo evaluar la progresión de la enfermedad PQRAD?	100 %
7. Herramientas bioquímicas e imagenológicas validadas en el seguimiento del paciente con PQRAD	100 %
8. ¿Cuáles son las intervenciones generales y farmacológicas en el manejo de la PQRAD? (hipertensión, proteinuria, entre otros)	100 %
9. ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento específico para la PQRAD con tolvaptán?	100 %
10. ¿Cuál es la dosis recomendada de inicio y mantenimiento del tolvaptán?	100 %
11. ¿En qué condiciones no se recomienda iniciar o continuar la terapia con tolvaptán?	100 %
12. ¿Cuáles son las medidas de seguimiento para pacientes en tratamiento con tolvaptán?	100 %
12a. Para evaluar la progresión de la enfermedad	100 %
12b. Prevención y manejo de los efectos adversos al tolvaptán (control de la función hepática)	100 %

13. ¿Qué otros tratamientos farmacológicos han demostrado eficacia para evitar la progresión de la PQRAD?	100 %
14. ¿Qué alternativas de tratamiento sustitutivo renal están indicadas en el paciente con PQRAD y qué evidencia respalda su utilización en la actualidad?	100 %
15. ¿Cómo se debe preparar un paciente con PQRAD candidato a trasplante renal?	100 %
16. ¿Cuándo está indicada la nefrectomía en pacientes con PQRAD?	100 %
17. ¿Cuáles son los criterios para ser candidato a donante vivo relacionado para un paciente con PQRAD?	100 %
18. Recomendaciones para familias con PQRAD	100 %