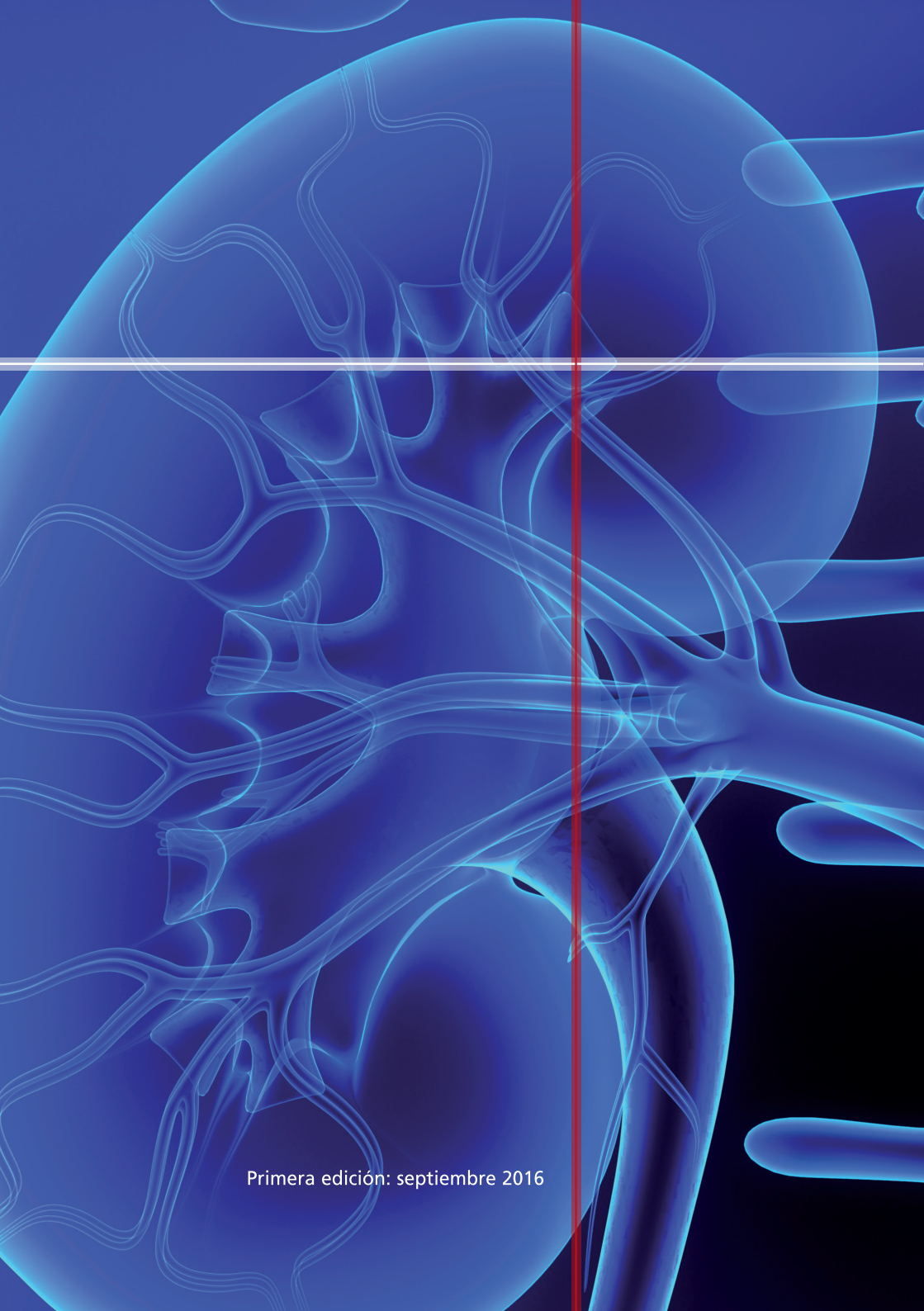




# Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología (SCALN)

para el tratamiento de la  
Poliquistosis Renal Autosómica  
Dominante (PQRAD)





Primera edición: septiembre 2016

## Introducción

La PQRAD es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia entre la población general es muy variable pero podría estar entre 0,5 y 1 persona cada mil habitantes. Aproximadamente el 10% de la población en diálisis o trasplantada renal tiene como causa la PQRAD. Aproximadamente el 70% de los pacientes con PQRAD progresan a insuficiencia renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante), con una media de edad de 58 años.

El 85% de los pacientes tienen una mutación del gen que codifica para la Poliquistina 1 (PKD1), lo que provoca un curso de la enfermedad más severo, además la insuficiencia renal terminal ocurre 20 años antes que en el 15% restante de pacientes que tienen la mutación en el gen que codifica para la Poliquistina 2 (PKD2).

La PQRAD se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que, a veces se complican con dolor, infección o hemorragia y otras veces permanecen asintomáticos largos periodos de tiempo, y que suelen conducir a insuficiencia renal.

La PQRAD se asocia a otras manifestaciones sistémicas como HTA, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos. Es una patología heterogénea asociada con un alto grado de variabilidad intra e inter familiar del curso clínico o evolución de la enfermedad, afecta a hombres y mujeres de todos los grupos étnicos y puede causar síntomas tanto en la infancia como en la edad adulta. Supone un gran impacto a varios niveles: físico evidente, psicológico por ser una patología progresiva sin cura y hereditaria, y del sistema sanitario por los elevados costes generados en su asistencia.

## Diagnóstico

Dado que la PQRAD es una enfermedad autosómica dominante, los hijos de al menos un padre afectado tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. Debido a su alta penetrancia, el salto de una generación es poco probable.

El diagnóstico de casos esporádicos debido a mutación espontánea representa el 10-15% de los pacientes.

La PQRAD debe distinguirse de otras enfermedades con quistes renales, tales como los quistes simples, la poliquistosis renal autosómica recesiva, la nefropatía por mutaciones de HNF1B y otras enfermedades renales quísticas.

Actualmente la *ecografía* es la técnica de imagen más utilizada para detectar y diagnosticar la enfermedad en las personas con un familiar afectado.

Existen unos criterios diagnósticos ecográficos específicos para diagnosticar PQRAD y diferenciarla de otras patologías renales quísticas (Tabla 1).

La *Tomografía Axial Computerizada* (TC) es más sensible que la ecografía clásica, sin embargo aporta radiación y es más cara por lo que no se usa rutinariamente.

La *Resonancia Magnética Nuclear* (RM) es más sensible que la ecografía aunque es más cara y no está disponible en todos los hospitales (Tabla 2).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos ecográficos para la PQRAD**

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

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

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

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

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

**Tabla 2. Protocolo Resonancia Magnética**

Localizers (scouts)	T2 single shot fast/turbo spin echo	FISP or FIESTA 3D spoiled gradient echo	T1 3D spoiled gradient echo
---------------------	-------------------------------------	---	-----------------------------

**Tiempo de adquisición: 10-15 min de máquina.**

- Supino.
- Brazos por encima o a lo largo.
- *Phased-array* o torso *coil* con centro en zona costal inferior.
- Incluir todo lo que se pueda de hígado.
- Entrenar la respiración.
- Siempre mismo protocolo.

**Localizadores.** incluir si es posible el hígado y los riñones con todos los quistes.

**T2 Single Shot Fast/Turbo Spin Echo.** Con Fat Sat y Breath hold.

Imaging Parameter	Siemens	GE	Philips	Toshiba
Sequence	HASTE	SSFSE	SSTSE	FASE +6 5
Plane / orientation	Coronal	Coronal	Coronal	Coronal
Slice thickness (mm)	4	4	4	4
Gap / spacing (mm)	0	0	0	0
FOV - cm	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)
Matrix	256 x 256	256 x 256	256 x 256	256 x 256
TE (ms)	100	100	70	78
TR (ms)	Infinito	1400 ms max	1900 ms max	1500 ms

**FISP / FIESTA 3D spoiled gradient echo**

Volumetric interpolated fast multislice spoiled gradient echo sequence.

No Fat Sat.

Si no se dispone de esta secuencia, T2 SS TSE sin saturación grasa.

Imaging Parameter	Siemens	GE	Philips	Toshiba
Sequence	TrueF FSP in 3D	FIESTA in 3D	Balanced FFE in 3D	FFE3D2 6 ss/p200k
Plane / orientation	Coronal	Coronal	Coronal	Coronal
Slice thickness (mm)	4	4	4	4
Gap / spacing (mm)	0	0	0	0
FOV - cm	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)
Matrix	256 x 256	256 x 256	256 x 256	256 x 256
TE (ms)	2	2	2	2,6
TR (ms)	7	7	7	5,2
Flip Angle (degrees)	40-50	40-50	40-50	40-50

**T1 3D spoiled gradient echo**

Sin Fat Sat si es posible.

Breath Hold.

Usar software para compensar movimiento.

Imaging Parameter	Siemens	GE	Philips	Toshiba
Sequence	TurboFLASH in 3D	FASTSPGR in 3D	TFE in 3D	FFE3D1 9 quick
Plane / orientation	Coronal	Coronal	Coronal	Coronal
Slice thickness (mm)	4	4	4	4
Gap / spacing (mm)	0	0	0	0
FOV - cm	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)	30 - 35 (avold wrap around)
Matrix	256 x 256	256 x 256	256 x 256	256 x 256
TE (ms)	2	2	2	2
TR (ms)	4	4	4	4
Flip Angle (degrees)	≤15	≤15	≤15	≤15

Existe una calculadora online para estimar el Volumen Renal Total (VRT) ajustado a la altura y clasificarlo según los criterios de la clínica Mayo, <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>

El estudio genético de la PQRAD debe reservarse a:

- Sujetos jóvenes que requieren confirmar/descartar el diagnóstico, tales, como familiares de pacientes candidatos a donante vivo con una ecografía no concluyente.
- Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD debido a solapamiento fenotípico con otras enfermedades quísticas.
- Paciente con diagnóstico por imagen equivoco o atípico, por ejemplo: PQR marcadamente asimétrica, insuficiencia renal sin nefromegalia significativa, severidad de la enfermedad renal muy discordante entre miembros de una misma familia, PQR muy leve, PQR de debut muy temprano y grave PQR con características sindrómicas.
- Pacientes que desean consejo genético especialmente parejas que solicitan un diagnóstico genético pre implantacional.

El diagnóstico genético para determinar si el gen causante de la enfermedad es el *PKD1* o el *PKD2*, o determinar el tipo de mutación, está actualmente cuestionado, dado que existe una considerable variabilidad clínica asociada a cada gen y al tipo de mutación, y el resultado no modificará la aproximación terapéutica de forma significativa, además de ser costoso y laborioso.

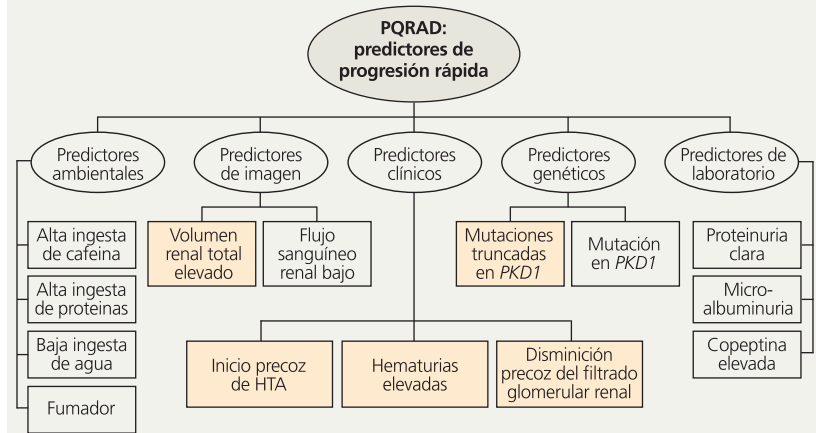
### Identificación de rápida progresión

Basados en los resultados del estudio TEMPO 3.4, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó en mayo de 2015 el uso de tolvaptán en pacientes con PQRAD y estadios de *Enfermedad Renal Crónica* (ERC) de 1 a 3 al inicio del tratamiento y con signos de rápida progresión. Dada la inminente salida al mercado de dicho fármaco, es necesario identificar los pacientes rápidamente progresadores y que pueden beneficiarse más de este tratamiento.

Existen una serie de factores de progresión que determinan la evolución a ERC grado V (Figura 1). Estos factores son:

- **Genéticos:** la mutación *PKD1* tiene peor pronóstico iniciando el paciente el tratamiento renal sustitutivo a los 58 años frente a los 79 años de inicio de tratamiento renal sustitutivo de la mutación *PKD2* y el tipo de mutación, siendo más grave el de tipo truncante.
- La medida del **cambio en el filtrado glomerular:** durante fases tempranas de la PQRAD tiene un valor limitado como proyector de la progresión de la enfermedad porque la función renal se mantiene relativamente estable durante las primeras décadas de la vida.
- Por el contrario el **Volumen Renal Total (VRT)** aumenta típicamente desde estadios muy tempranos de la enfermedad, antes incluso de que empiece a deteriorarse la función renal, por lo que en esta etapa inicial es especialmente útil medir y valorar el aumento anual del VRT para identificar a los pacientes que progresan más rápido. El VRT es el mejor predictor de la progresión de la ERC, siendo el deterioro más rápido cuando el aumento del VRT es mayor de 1500ml. La **Hipertensión Arterial (HTA)** se asocia con un mayor VRT. Se ha de-

Figura 1. Factores predictores de progresión rápida en PQRAD



Marcadores utilizados para determinar progresión (los rectángulos sombreados marcan los predictores mejor validados). Adaptado de Schrier RW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014.

mostrado que conforme aumenta el VRT, es mayor la tasa de descenso de filtrado glomerular, definiéndose como progresadores rápidos, los pacientes con un incremento del volumen anual mayor del 3%. Es imprescindible relacionar el VRT con la altura y la edad del paciente en el momento de realizar la proyección, para definir claramente al progresador rápido.

Otros factores de progresión son:

- La presencia de *Proteinuria* que suele ser menor de 1gr/día. Si es de rango mayor, habría que descartar una glomerulonefritis asociada.
- *La edad de inicio de los síntomas:* primer episodio de hematuria antes de los 30 años de edad.
- *La hipertrofia ventrículo izquierdo.*
- *La hiperuricemia.*
- *La incapacidad de concentración de la orina.*
- *Los niveles bajos de HDL Colesterol.*

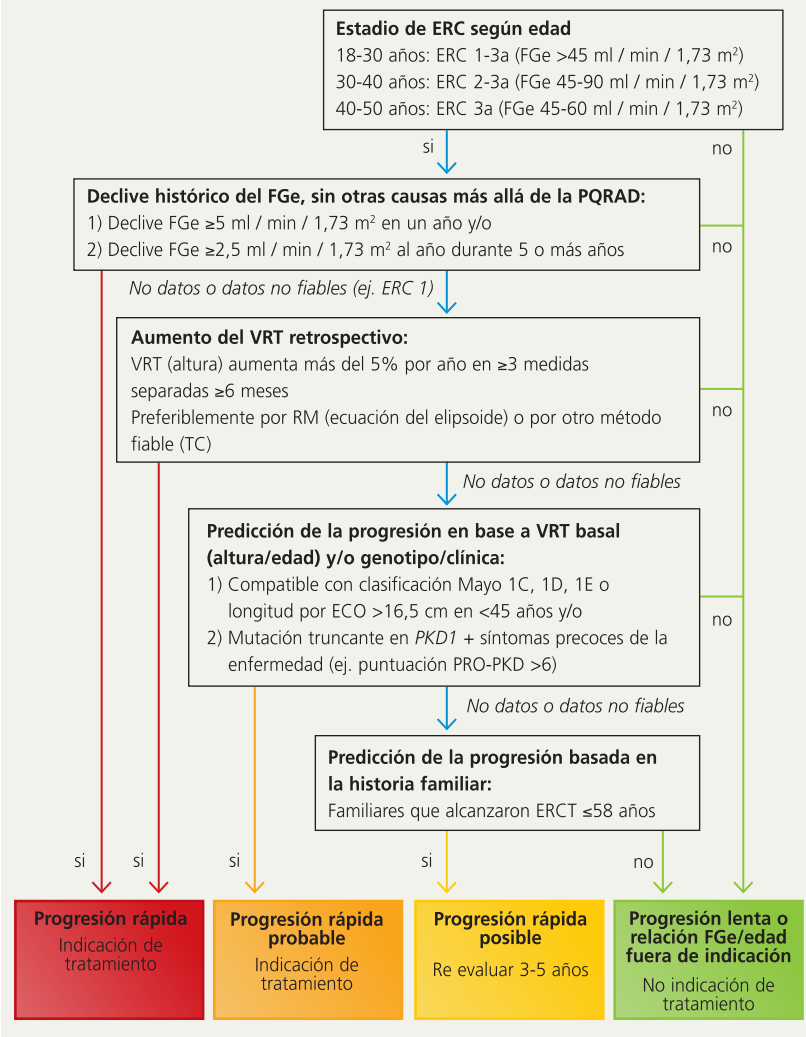
Por lo tanto se define como progresador rápido aquél paciente con PQRAD y evidencia de deterioro de la función renal mayor de 2,5ml al año, o aumento del volumen renal mayor del 3% durante, al menos, 3 años.

### Tratamiento

Dada la aprobación por parte de la EMA de tolvaptán con la indicación de su administración para progresadores rápidos, el grupo de trabajo ERA-EDTA Working

Groups of Inherited Kidney Disorders (WGKD) and European Renal Best Practice (ERBP) han creído necesario definir los pacientes con progresión rápida demostrada o probable, recomendando reevaluar a los que tiene una progresión rápida probable en 3-5 años. Estas recomendaciones para concretar los pacientes que pueden progresar rápidamente y así beneficiarse del tratamiento con tolvaptán se documentan en un algoritmo (Figura 2).

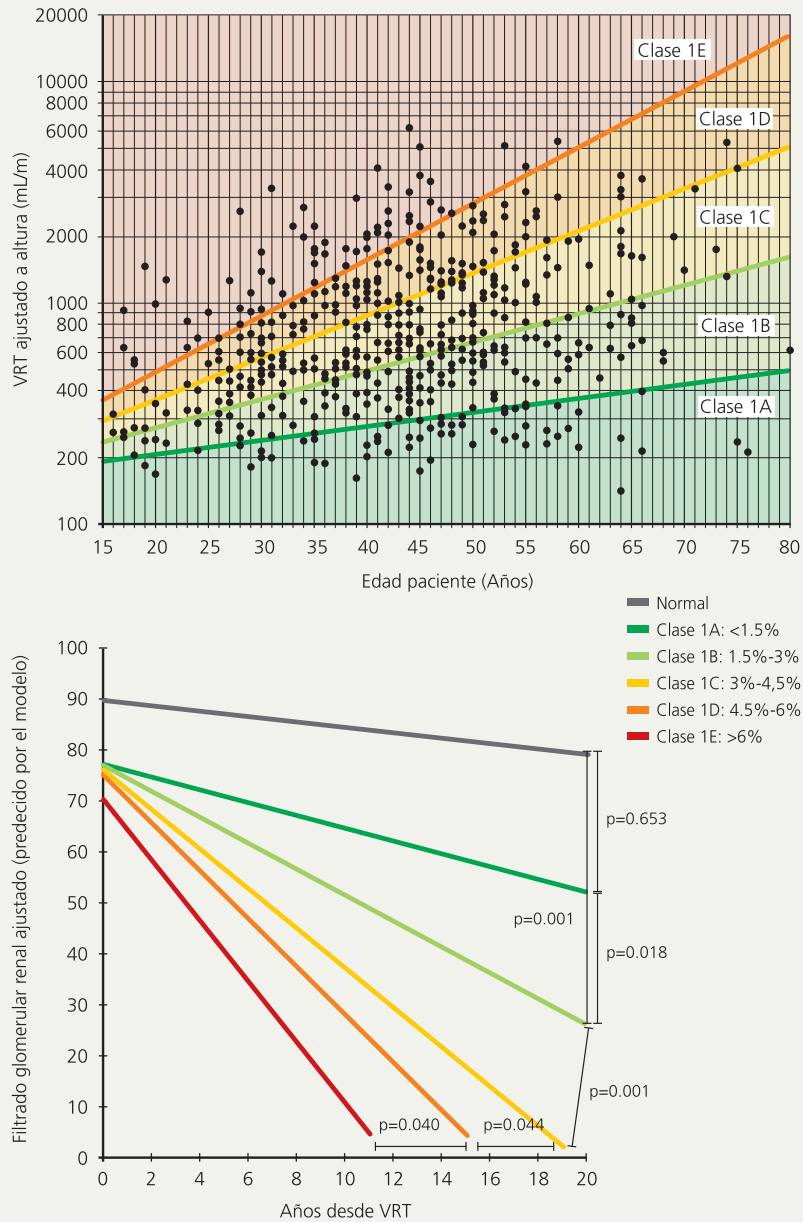
**Figura 2. Algoritmo para la identificación de pacientes con PQRAD candidatos a recibir tratamiento con tolvaptán**



### Notas para el algoritmo de decisión

- En opinión de los autores, la indicación “ERC 1-3 al inicio del tratamiento” no es lo suficientemente específica ya que el FGe debe relacionarse con la edad. Actualmente no existe evidencia publicada del efecto del tolvaptán en pacientes por debajo de los 18 años o por encima de los 50.
- El valor de *Filtrado Glomerular estimado* (FGe) muestra una elevada variabilidad intra-individual, especialmente cuando se encuentra cerca del rango normal. Para definir “una rápida progresión de la enfermedad” de forma fiable, la tasa de declive del FGe debe ser apoyada por múltiples mediciones. Por este motivo el criterio es más estricto cuando se analiza un corto período de tiempo.
- Cuando la definición de progresador rápido se basa en datos históricos se deben descartar otras enfermedades, medicamentos o factores que influyan en el deterioro de la función renal.
- El criterio de declive de FGe  $\geq 5$  ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> en un año ha sido adoptado a partir de las *Guías de práctica clínica* KDIGO de ERC.
- El criterio de declive de FGe  $\geq 2,5$  ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> al año durante un período de 5 años es comparable a la clase 1C de la clasificación de la Mayo para PQRAD.
- En los pacientes con PQRAD jóvenes con ERC Grado 1 no es considerado como un marcador sensible de la progresión de la enfermedad ya que a menudo permanece bastante estable durante un periodo de tiempo prolongado, mientras aumenta el VRT ya de manera constante, lo que sugiere la progresión de la enfermedad. En estos pacientes se deben analizar los cambios de VRT o aplicar los modelos de predicción para determinar la progresión histórica o predicha.
- El criterio de aumento del VRT  $\geq 5\%$  por año es probable que sea conservador. Se basa en el límite de la definición de la clasificación de la Mayo para los pacientes clase 1C. Este criterio también ha sido defendido por las autoridades reguladoras japonesas. La tasa media de crecimiento del VRT en los pacientes tratados con placebo en el TEMPO 3:4 fue 5,5% por año.
- La fórmula del elipsoide estima el VRT de forma fiable comparado con la volumetría clásica.
- La clasificación de Mayo de PQRAD se basa en el VRT ajustado a la altura y a la edad. Se predice que los pacientes pertenecientes a la clase 1C, 1D y 1E tienen progresión de la enfermedad más rápida. Una longitud de riñón  $\geq 16,5$  cm por RM o ECO puede indicar en pacientes menores de 45 años una alta probabilidad de rápida progresión (figura 3).
- La puntuación PRO-PKD sugiere que los pacientes con una mutación truncante en *PKD1* y aparición temprana de los signos clínicos (hipertensión, hematuria macroscópica, infección quística o dolor lumbar antes de los 35 años) tienen una rápida progresión de la enfermedad con inicio de TRS a una edad relativamente joven.
- Aunque existe una variabilidad intrafamiliar significativa referente a la de ERCT, la experiencia clínica y los estudios observacionales han demostrado que una historia familiar detallada puede proporcionar información predictiva.

**Figura 3. Clasificación de la Clínica Mayo de pacientes con PQRAD para predicción de progresión basada en VRT ajustado por edad y altura**



La medición del VRT con RMN: Axial T2, coronal T2, Sagital T2, fuera y los T1 con una duración de 10 minutos por exploración.

En dicho algoritmo se utiliza la clasificación de la Clínica Mayo de PQRAD en pacientes con morfología típica\* ajustando el VRT a la edad y altura para identificar 5 tipos de pacientes en función de su velocidad de progresión (1A-1E) y por tanto, en función de su pronóstico. También se recomienda el uso alternativo de la puntuación PRO-PKD basada en criterios genéticos y clínicos para el mismo fin.

En la decisión final de tratar o no tratar con tolvaptán, no solo debe fijarse en la indicación sino que también se deben tener en cuenta, además de contraindicaciones y efectos adversos, la motivación y el estilo de vida del paciente por lo que la decisión se tomara conjuntamente con él previa información exhaustiva, aparte de folleto informativo y de la tarjeta de información para el paciente de JINARC®.

Es pues necesario informar bien al paciente con el fin de conseguir su implicación y asegurar el cumplimiento del tratamiento. Con este fin, todo nefrólogo que desee prescribir tolvaptán, recibirá formación del laboratorio comercializador de seguridad del fármaco y materiales de información a paciente aceptados por la AEMyPS e incluidos en el plan de gestión de riesgos del mismo.

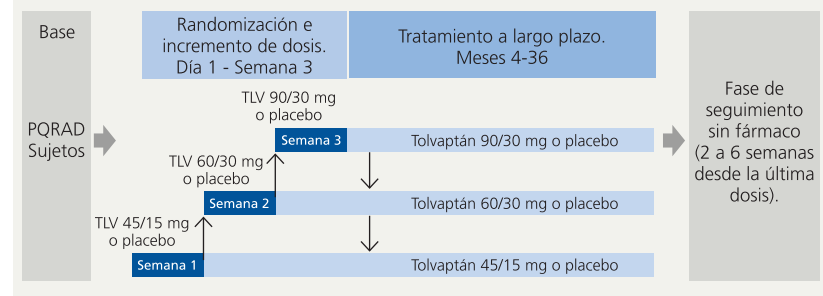
Dichos materiales deberán entregarse al paciente, antes de prescribirle tolvaptán, y asegurarse que los lean, entiendan y acepten los riesgos y controles que conlleva al tratamiento.

Sí se inicia tratamiento con tolvaptán, se recomienda comenzar con 45 mg por la mañana y 15 mg a las 8h de la primera dosis y, a criterio clínico y por tolerabilidad del paciente al fármaco, ir subiendo la dosis hasta intentar alcanzar la máxima de 90mg/30mg que es la que garantiza que los receptores V2 están completamente bloqueados. En el estudio TEMPO 3:4 este incremento de dosis se hizo semanalmente aunque este periodo podría alargarse, a criterio clínico, hasta un mes (Figura 4).

Se recomienda también valorar el impacto en la calidad de vida del paciente antes de iniciar el tratamiento y tener en cuenta las contraindicaciones y efectos adversos del fármaco (Tabla 3).

Aunque se recomienda suspender el tratamiento cuando este próximo el momento de iniciar tratamiento renal sustitutivo, aún no está determinado el momento concreto.

**Figura 4. Estudio TEMPO 3.4, Fase de tratamiento (para todos los pacientes)**



\*se diferencia entre morfología renal típica y atípica (ver referencia 12).

**Tabla 3. Contraindicaciones, precauciones y consejos para el uso del tolvaptán en la PQRAD en base a la aprobación de la EMA**

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Elevación de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de lesión hepática antes de iniciar el tratamiento que cumplan los requisitos para la suspensión permanente de tolvaptán (ver apartado precauciones a continuación).
- Depleción de volumen.
- Hipernatremia.
- Pacientes sin percepción de sed o sin acceso al agua.
- Embarazo.
- Lactancia.

**Precauciones:**

**Hepatotoxicidad idiosincrática:** El tolvaptán, en pacientes con PQRAD, se ha asociado con elevaciones idiosincrásicas de ALT y AST con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes en bilirrubina total\*. A pesar de que en todos los casos fueron reversibles al suspender el fármaco, existe la posibilidad de daño hepático significativo. Se recomienda suspender el tolvaptán si:

- ALT or AST >8- veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN)
- ALT or AST >5- veces por encima del LSN durante más de dos semanas
- ALT or AST >3- veces por encima del LSN y la bilirrubina más de 2 veces el LSN
- ALT or AST >3- veces por encima del LSN y signos de daño hepático persistente

**Acceso al agua:** El tolvaptán induce acuaresis y puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, tales como sed, poliuria, nicturia, polaquiuria y por lo tanto, los pacientes deben tener acceso al agua (u otros líquidos acuosos) y ser capaces de beber cantidades suficientes de estos fluidos para evitar la deshidratación.

Se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades que alteran la ingesta adecuada de líquidos o que presentan un mayor riesgo de pérdida de agua por ejemplo, en caso de vómitos o diarrea. Estos pacientes deben interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán y aumentar la ingesta de líquidos.

**Problemas en la eliminación de orina:** Los pacientes con síndrome prostático o cualquier alteración que dificulte la eliminación de orina no deberían tomar tolvaptán.

**Alteraciones hidroelectrolíticas:** El efecto acuareético de tolvaptán puede causar deshidratación e hipernatremia. Por lo tanto, la creatinina sérica y los electrolitos tienen que ser evaluados antes y después de comenzar el tolvaptán para detectar signos de deshidratación.

**Anafilaxis:** La reacción anafiláctica al tolvaptán es muy rara pero si aparece debe suspenderse y tratarse.

**Diabetes mellitus:** Se ha sugerido que el tolvaptán podría causar hiperglicemia. Debe prestarse especial atención a los pacientes diabéticos con PQRAD tratados con tolvaptán.

**Hiperuricemia:** La disminución del aclaramiento de ácido úrico es un efecto conocido del tolvaptán. Los pacientes tratados con tolvaptán presentaron más episodios de gota (2,9%) que los pacientes que recibieron placebo (1,4%).

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- (1) Guías Clínicas españolas: Poliquistosis renal autosómica dominante de la Sociedad española de Nefrología. Rev. 2015. Grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias.
- (2) Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. Am J Kidney Dis 1983 May;2(6):630-9.
- (3) Neumann HP, Jilg C, Bacher J, Nabulsi Z, Malinoc A, Hummel B, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. Nephrol Dial Transplant 2013 Jun;28(6):1472-87.
- (4) Martínez V, Comas J, Arcos E, Díaz JM, Muray S, Cabezeulo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. BMC Nephrol 2013;14:186.
- (5) Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 2013 Jan;61(1 Suppl 1):A7, e1-A7,476.
- (6) Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science 1996 May 31;272(5266):1339-42.
- (7) The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. Cell 1994 Aug 26;78(4):725.
- (8) Carney EF. Polycystic kidney disease: Cyst growth and cilia in ADPKD. Nat Rev Nephrol 2013 Oct;9(10):555.
- (9) Torres VE, Gansevoort RT, Czerwiec FS. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2013 Mar 28;368(13):1259. (9) 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 Sep;29 Suppl 4:iv95-105.
- (10) 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 Apr 2;343(8901):824-7.
- (11) Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Jr., et al. Volume progression in polycystic kidney disease. N Engl J Med 2006 May 18;354(20):2122-30.
- (12) Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. J Am Soc Nephrol 1995 Jun;5(12):2037-47.
- (13) 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 Jan;26(1):160-72.

\*2 casos en el TEMPO 3.4 y 1 caso en el TEMPO 4.4

- (14) Corneic-Le GE, Audrezet MP, Chen JM, Hour-mant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 May;24(6):1006-13.
- (15) Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Jan;1(1):148-57.
- (16) Contreras G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde CA. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 Nov;6(5):1354-9.
- (17) Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997 Oct;8(10):1560-7.
- (18) Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, Jr., et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Mar;6(3):640-7.
- (19) Gansevoort RT et al: Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice, *Nephrol Dial Transplant* (2016) 0: 1-12 First published online: January 29, 2016 doi: 10.1093/ndt/gfv456.
- (20) Ficha técnica Jinc (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

