



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 024-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOLVAPTÁN EN PACIENTES
ADULTOS ENTRE 18 – 55 AÑOS CON POLIQUISTOSIS RENAL
AUTOSÓMICA DOMINANTE, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y
PROGRESIÓN RÁPIDA DE ENFERMEDAD**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Juan Enrique Rodríguez Mori, médico especialista en nefrología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de tolvaptán en pacientes adultos entre 18-55 años con poliquistosis renal autosómica dominante, enfermedad renal crónica y progresión rápida de enfermedad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 024-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen para evaluar la eficacia y seguridad del tolvaptán.

Conforme a los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud, 2016), el Dr. Juan Enrique Rodríguez Mori, médico especialista en nefrología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, remitió al IETSI la solicitud de autorización de uso de tolvaptán, producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

El médico solicitante fundamenta que, en pacientes con diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD) y enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3 que reciben tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) sin lograr el control de la progresión de la enfermedad, el tolvaptán representa una alternativa terapéutica. Esta consideración se basa en su potencial beneficio para enlentecer el deterioro de la función renal y retrasar la necesidad de terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante). Asimismo, señala que actualmente la institución no dispone de otras alternativas farmacológicas específicas para este escenario clínico.

En este sentido, se propone el uso de tolvaptán a una dosis máxima de 120 mg/día en pacientes adultos (18 a 55 años) con PRAD, ERC y progresión rápida de la enfermedad. El objetivo clínico de esta intervención es lograr una disminución anual de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor a 3 m/min/1,73 m², así como evaluar su impacto en la prevención de diálisis o trasplante renal, la supervivencia global, la calidad de vida y el perfil de seguridad.

Tras la revisión del expediente y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Juan Enrique Rodríguez Mori y los miembros del equipo técnico del IETSI. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Cuadro 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes adultos entre 18 a 55 años con poliquistosis renal autosómica dominante, Enfermedad renal crónica* y progresión rápida de enfermedad**.
I	Tolvaptán*** + terapia de soporte****.

C	Terapia de soporte****
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Tasa de variación anual de la TFGe o variación de la función renal • Diálisis • Trasplante renal • Efectos adversos

*Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 25 y 65 ml/min/1.73 m² (calculada por MDRD o CKEPI).

**La progresión rápida de la enfermedad se define como: i) una disminución anual mayor o igual a 3 ml/min/1.73 m² de la TFGe en al menos 5 mediciones en un periodo mayor o igual a 4 años (Müller et al., 2022); ii) una disminución anual mayor o igual a 5 ml/min/1.73 m² de la TFGe en 1 año (Müller et al., 2018).

***Tolvaptán está diseñado para administrarse dos veces al día con un régimen de dosis dividida, dosis inicial de 45/15 mg hasta alcanzar dosis de 90/30 mg/día. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de Tolvaptán que puedan tolerar. (Según ficha técnica de DIGEMID).

****Medidas generales (ingesta de líquidos, restricción de sal, manejo de complicaciones y antihipertensivos en aquellos pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial).

II. ASPECTOS GENERALES

La poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD) es una enfermedad renal hereditaria caracterizada por el desarrollo progresivo de quistes en el parénquima renal. Aunque afecta predominantemente a los riñones, también compromete otros órganos como el hígado, el páncreas y la vasculatura cerebral (Chebib y Torres, 2016). Constituye la causa genética más frecuente de insuficiencia renal. Su etiología está ligada a mutaciones en el gen PKD1 (responsable del 78 % de los casos) y PKD2 (15 % de los casos), presentándose de forma esporádica en aproximadamente el 10 % restante (Mahboob et al., 2025). Clínicamente, las mutaciones en el gen PKD1 confieren un fenotipo más agresivo, provocando que cerca del 50 % de los pacientes requieran terapia de reemplazo renal alrededor de los 60 años. Por el contrario, aquellos con mutaciones en el gen PKD2 desarrollan una enfermedad más leve, caracterizada por un menor número de quistes, hipertensión arterial (HTA) de inicio tardío y una menor progresión hacia la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (Steele et al., 2022).

La PRAD afecta a todos los grupos étnicos y presenta una incidencia mundial estimada de entre 1 por cada 400 y 1 por cada 1000 nacidos vivos (Soroka et al., 2017). Se estima que entre el 25 % y el 50 % de los pacientes pueden permanecer asintomáticos, mientras que hasta el 75 % desarrollará ERCT al alcanzar los 70 años, representando hasta el 10 % de los pacientes incluidos en programas de diálisis o trasplante renal (Budhram et al., 2018). Asimismo, se ha reportado que la progresión de la enfermedad tiende a ser más severa en los hombres que en las mujeres (Bergmann et al., 2018).

Fisiopatológicamente, el desarrollo de los quistes se asocia con la dilatación de los túbulos renales y la formación de sacos repletos de líquido derivado del filtrado glomerular. Estas lesiones focales pueden presentarse en cualquier segmento del túbulo, aunque predominan en la nefrona distal y el túbulo colector. Se postula que cada quiste se origina a partir de una única célula epitelial hiperproliferativa. La proliferación

sostenida, sumada a la secreción transepitelial de líquido y las alteraciones en la matriz extracelular, genera una evaginación en la nefrona originaria. Al superar los 2 cm de diámetro, el quiste se aísla de su nefrona y continúa secretando líquido de forma autónoma. Esta expansión progresiva desencadena una respuesta inflamatoria parenquimatosa caracterizada por infiltración macrofágica, fibrosis, neovascularización e isquemia local (la cual activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y eleva la presión arterial). La compresión del parénquima sano, la retención de sodio y el aumento de la fibrosis culminan en el desarrollo de insuficiencia renal (Torra, 2019; Watnick y Germino, 2003).

La presentación clínica se caracteriza por el crecimiento progresivo de múltiples quistes bilaterales. Los síntomas suelen manifestarse entre la tercera y cuarta década de la vida e incluyen dolor lumbar o abdominal, hematuria macroscópica, proteinuria e HTA. Frecuentemente se asocia a complicaciones como nefrolitiasis y rotura o infección de los quistes (Müller, Haas y Sayer, 2018). Respecto a la edad de diagnóstico, el 5 % de los casos se identifica a los 5 años, el 16 % a los 35, el 40 % a los 45 y hasta el 70 % a los 55 años (IECS, 2021). A nivel sistémico, la HTA se presenta en el 70 % de los pacientes, los aneurismas intracraneales en un 9-12 % y la valvulopatía cardíaca en un 25 %. La prevalencia de insuficiencia renal incrementa con la edad, afectando a cerca del 45 % de los mayores de 60 años y derivando en ERCT en el 50-75 % de los individuos al llegar a la séptima década de vida (Torra, 2019).

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una alteración persistente por más de tres meses en la estructura o función renal, evaluada generalmente mediante una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor a 60 ml/min/1,73 m². KDIGO (2024) clasifica la ERC en: G1 (≥ 90), G2 (60-89), G3a (45-59), G3b (30-44), G4 (15-29) y G5 (< 15). Cabe precisar que los estadios G1 y G2 requieren la presencia concomitante de marcadores de daño renal para cumplir la definición clínica de ERC.

El diagnóstico se establece mediante la integración de los antecedentes familiares, las manifestaciones clínicas y los hallazgos imagenológicos (Dudley et al., 2019). Las modalidades de imagen incluyen ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Esta última es la técnica de elección debido a su precisión para establecer el volumen renal total (VRT), un biomarcador clave en la evaluación del riesgo de progresión rápida. Si los hallazgos clínico-radiológicos son concluyentes, no se recomienda el diagnóstico genético de rutina; sin embargo, el análisis mutacional es útil en casos atípicos (Torra, 2019).

El pronóstico de progresión está influenciado por factores no modificables, como el sexo masculino, la mutación en PKD1, la aparición temprana de síntomas renales y de HTA, y el incremento acelerado del VRT (Cornec-Le Gall et al., 2016). Entre los factores modificables destacan el tabaquismo, la dislipidemia, la ingesta hídrica, proteica y calórica, así como el índice de masa corporal (Nowak et al., 2018).

Para estratificar el riesgo de progresión se emplean herramientas validadas, como la calculadora de la Clínica Mayo. Este sistema categoriza a los pacientes en cinco clases de riesgo de deterioro de la función renal con base en el VRT: 1A (bajo riesgo), 1B (riesgo intermedio) y 1C, 1D y 1E (alto riesgo). Las últimas tres categorías se asocian a una mayor probabilidad de progresar a ERC avanzada (Irazabal et al., 2015). Se ha demostrado que un VRT ajustado a la altura en situación basal > 600 ml/m es un fuerte predictor del desarrollo de ERC estadio 3 a los 8 años (Bhutani et al., 2015). Otra herramienta complementaria es el Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease (PROPKD), que integra cuatro variables (sexo masculino, HTA antes de los 35 años, evento urológico antes de los 35 años y genotipo mutacional) en un sistema de puntuación de 0 a 9; un puntaje ≥ 7 indica un alto riesgo de progresión rápida y falla renal antes de los 60 años (Cornec-Le Gall et al., 2016).

Adicionalmente, las guías clínicas definen la “progresión rápida de la enfermedad” mediante evidencia directa: a) una caída en la TFGe ≥ 5 ml/min/1,73 m² en 1 año, o $\geq 2,5$ ml/min/1,73 m² anuales durante 5 años; y b) una tasa de crecimiento renal con un incremento anual del VRT ≥ 5 % cuantificado por RM (Müller, Haas y Sayer, 2018; KDIGO, 2024; Gansevoort et al., 2016).

La prevención de la progresión de la enfermedad se fundamenta en modificaciones del estilo de vida y el tratamiento oportuno de las complicaciones. Se recomienda asegurar una ingesta hídrica de tres litros diarios con el objetivo de suprimir la secreción de vasopresina (Barash et al., 2010), así como limitar la ingesta de sodio a ≤ 2 g/día para optimizar el control de la PA. Asimismo, se requiere el manejo adecuado del dolor en flanco, la hemorragia quística y la nefrolitiasis (Mahboob et al., 2025).

En relación al manejo de la HTA, el ensayo HALT-PKD (2014) demostró que, en pacientes de 15 a 49 años con función renal conservada (TFGe > 60 ml/min/1,73 m²), un control estricto de la PA (objetivo de 95-110 mmHg de sistólica y 60-75 mmHg de diastólica) reduce la incidencia de eventos cardiovasculares y enlentece el crecimiento quístico (Schrier et al., 2014). El tratamiento antihipertensivo de primera línea debe basarse en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II). Las opciones de segunda y tercera línea incluyen diuréticos, betabloqueadores y bloqueadores de canales de calcio (Torra, 2019). El tratamiento renal sustitutivo (diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante) se reserva para la ERCT.

El tolvaptán es actualmente el principal tratamiento modificador de la enfermedad, cuya eficacia fue demostrada en el ensayo pivotal TEMPO 3:4 (Torres et al., 2012). Pertenece a la familia de los fármacos acuaréticos y actúa como antagonista selectivo del receptor V2 de la vasopresina en las porciones distales de la nefrona. En la PRAD, los niveles de vasopresina circulante se encuentran elevados (como mecanismo compensatorio al defecto de concentración urinaria), lo que incrementa la producción de AMP cíclico (AMPC), estimulando tanto la proliferación epitelial como la secreción de líquido hacia el

interior del quiste. Al bloquear los receptores V2, el tolvaptán inhibe la vía del AMPc, frenando la expansión quística y el deterioro de la función renal, induciendo simultáneamente la excreción de agua libre (Silvariño et al., 2022).

En 2015, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso del tolvaptán para adultos con PRAD en estadios 1 a 3 y signos de progresión rápida. Posteriormente, en 2018, esta indicación fue ampliada para incluir a pacientes en estadios 1 a 4. De manera similar, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de tolvaptán, comercializado bajo los nombres comerciales Jynarque® y Tolvaptan®, para ralentizar el deterioro de la función renal en pacientes adultos con riesgo de progresión rápida.

En el Perú, el tolvaptán cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial Tolsama® (tabletas de 15 y 30 mg). Está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal en adultos con PRAD y ERC en estadios 1 a 4 al inicio del tratamiento, que presenten signos de progresión rápida. La administración es por vía oral en dosis divididas dos veces al día (ej. 45/15 mg, 60/30 mg o 90/30 mg), ingiriendo la dosis matutina 30 minutos antes del desayuno. Los pacientes deben titularse hasta la dosis máxima tolerada (120 mg/día), requiriendo monitorización estricta de la osmolalidad (urinaria y plasmática), la concentración sérica de sodio y la función hepática. Su uso está contraindicado en casos de hipersensibilidad, elevación basal de transaminasas o síntomas de daño hepático previo, anuria, hipovolemia, hipernatremia, incapacidad de percibir la sed, embarazo y lactancia. Asimismo, el tratamiento debe interrumpirse si el paciente progresa a ERC estadio 5.

Respecto al perfil de seguridad, las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) derivan de su efecto acuarético e incluyen: polidipsia, nicturia, polaquiuria, poliuria, sed, sequedad bucal, cefalea, mareo, diarrea y fatiga. Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) incluyen deshidratación, hipernatremia, disminución del apetito y del peso, hiperuricemia, gota, insomnio, palpitaciones, disnea, síntomas gastrointestinales (dolor y distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, enfermedad por reflujo), elevación de transaminasas, espasmos musculares y astenia (según la ficha técnica de la DIGEMID).

De manera complementaria, a partir de la información registrada en el sistema SAP de EsSalud, se estimó el costo del tratamiento. Este cálculo se basó en el costo promedio unitario del tolvaptán en su presentación de 30 mg, asumiendo una dosis máxima de 120 mg/día por un periodo de 30 días para un paciente adulto con PRAD, ERC y progresión rápida de la enfermedad, conforme a la posología establecida.

Los detalles del registro sanitario otorgado por la DIGEMID, junto con los resultados de la estimación económica institucional, se resumen en la Tabla 2.

Cuadro 2. Registro sanitario de tolvaptán en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

N.º	Registro Sanitario y fecha de vigencia	Titular	Presentación	Costo por Unidad*	Costo por tratamiento**
1	EE06515 31/10/2028	MSN LABS PERU S.A.C	Tableta de 15 mg	No disponible	No disponible
2	EE06519 31/10/2028	MSN LABS PERU S.A.C	Tableta de 30 mg	S/ 54.86	S/ 6583.20

(*) Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 3 de diciembre de 2024).

** Costo por tratamiento: a una dosis máxima de 120 mg/día por un periodo de 1 mes.

En el contexto institucional de EsSalud, los pacientes adultos (de 18 a 55 años) con diagnóstico de PRAD, ERC y progresión rápida no disponen actualmente de una opción farmacológica específica orientada a modificar el curso de la patología. En su lugar, reciben terapia de soporte estándar, la cual comprende medidas generales (adecuada ingesta hídrica y restricción de sodio), manejo de complicaciones y terapia antihipertensiva en aquellos con HTA concomitante. No obstante, a criterio de los especialistas clínicos, estas medidas de soporte resultan insuficientes para frenar o controlar eficazmente la progresión del deterioro renal en este subgrupo de pacientes.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de tolvaptán en pacientes adultos entre 18 y 55 años con poliquistosis renal autosómica dominante, enfermedad renal crónica y progresión rápida de enfermedad.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del tolvaptán más terapia de soporte en comparación con la terapia de soporte aislada, para pacientes adultos de 18 a 55 años con PRAD, ERC y progresión rápida de la enfermedad. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizando la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

Además, se realizó una búsqueda manual en Google y en los portales web institucionales de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y desarrolladores de guías de práctica clínica (GPC). Esto incluyó al National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la International Database of

GRADE Guidelines, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Canadian Drug Agency (CDA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) y sociedades científicas especializadas como Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Finalmente, se hizo una búsqueda adicional en los registros de ensayos clínicos, como el administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y la International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) de la OMS (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar estudios en curso o no publicados.

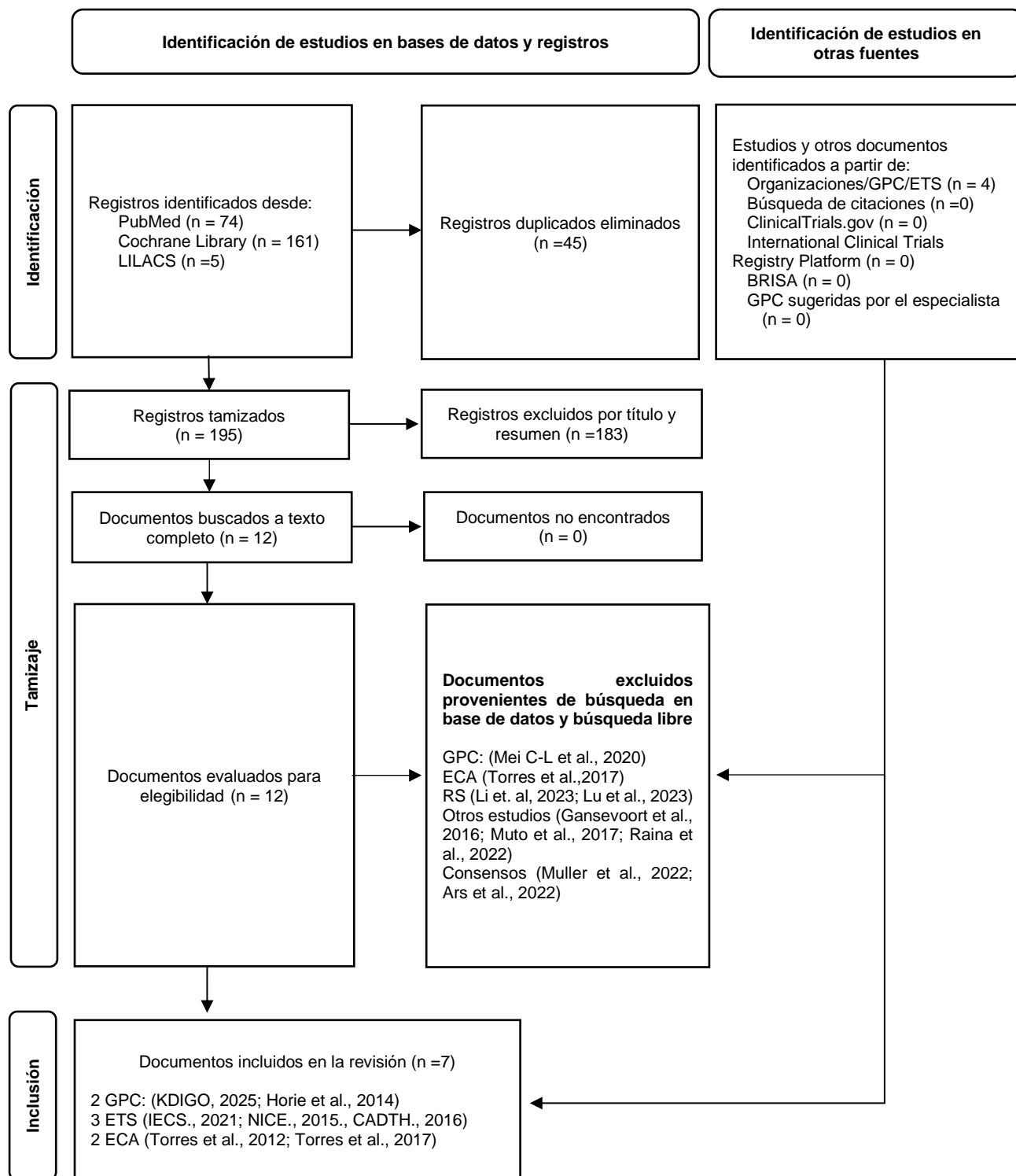
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, durante la selección se priorizaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ECA de fase III o fase II comparativos que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas formales de graduación para evaluar el nivel de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones brindadas.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de la búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen; para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier discrepancia a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un consenso entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la fase previa y realizó la selección final de los documentos. Las estrategias de búsqueda, los descriptores utilizados y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se ilustra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de diseño metodológico. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 (Rigurosidad en la elaboración) y 6 (Independencia editorial) del instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE-II); y para los ECA, se aplicó la herramienta de Riesgo de Sesgo (Risk of Bias, RoB) de Cochrane. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque analítico riguroso permitió interpretar los resultados de la evidencia a la luz de las limitaciones metodológicas de cada documento, evaluando de forma estricta su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; KDIGO: BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego de realizar la búsqueda bibliográfica hasta el 15 de abril de 2026, se identificaron dos GPC, tres ETS y dos ECA.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La Guía de Práctica Clínica de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2025) para la evaluación y manejo de la PRAD recomienda iniciar el tratamiento con tolvaptán en pacientes adultos con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 25 ml/min/1,73 m² que presenten riesgo de progresión rápida de la enfermedad (Recomendación 1, nivel de evidencia B)¹. Esta recomendación se sustentó en los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en población adulta y dos estudios de extensión. Específicamente, se basó en el ECA pivotal TEMPO 3:4 (Torres et al., 2012), que incluyó pacientes en etapa temprana (TFGe > 60 ml/min) y demostró una reducción en la caída de la TFGe de 1 ml/min/1,73 m² por año frente a placebo; y en el ECA REPRISE (Torres et al., 2017), el cual abarcó estadios más avanzados de la ERC (TFGe de 25 a 65 ml/min/1,73 m² en adultos de 18 a 55 años) evidenciando una reducción en la caída de la función renal de 1,27 ml/min/1,73 m² anuales. Asimismo, la guía respaldó su decisión en el estudio de extensión TEMPO 4:4 (Torres et al., 2018), que reportó el mantenimiento de los beneficios sobre la TFGe por dos años adicionales, y en el estudio observacional de Edwards et al. (2018a), que describió una reducción sostenida del deterioro renal tras un seguimiento prolongado. Al evaluar su calidad metodológica con el instrumento AGREE-II, la guía KDIGO presentó limitaciones en el dominio de Independencia Editorial (Dominio 6). El documento no describe con claridad si la entidad financiadora influyó en el contenido de las recomendaciones ni detalla el manejo específico de los conflictos de interés de los miembros del grupo elaborador. No obstante, destaca positivamente por fundamentarse en el sistema GRADE, estableciendo una relación explícita y transparente entre la calidad de la evidencia encontrada y la fuerza de la recomendación emitida.

Por otro lado, la GPC japonesa para la poliquistosis renal (Horie et al., 2016) recomienda el uso de tolvaptán para ralentizar el incremento del volumen renal total (VRT) y el deterioro de la función renal en pacientes con PRAD (Recomendación B, nivel de evidencia 2²). Esta indicación es más restrictiva, aplicándose únicamente a pacientes con una depuración de creatinina ≥ 60 ml/min (calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) y un VRT ≥ 750 ml. Los autores aclaran en el cuerpo del documento que la seguridad del tolvaptán no ha sido establecida para pacientes con una depuración inferior a 60 ml/min o un volumen renal menor a 750 ml. La evaluación metodológica de esta guía mediante el instrumento AGREE-II reveló deficiencias importantes en los dominios de Rigor en la Elaboración (Dominio 3) e Independencia Editorial (Dominio 6). El documento no describe una búsqueda sistemática de la literatura, omite los criterios utilizados para seleccionar la evidencia y no discute las fortalezas o limitaciones del conjunto de datos analizados. La recomendación formulada se apoya exclusivamente

¹ Recomendación 1: Nivel de evidencia B: Moderada, es probable que el efecto real se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

² Recomendación B: recomendado porque hay cierta evidencia científica. Nivel de evidencia 2: al menos un ECA.

en los resultados del ECA TEMPO 3:4. Adicionalmente, aunque se declara que el desarrollo de la guía fue financiado por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón y que los participantes presentaron sus declaraciones de conflictos de interés, dichos documentos no se incluyeron ni publicaron junto a la guía. En términos de aplicabilidad clínica para el presente dictamen, la recomendación de la guía japonesa aborda solo parcialmente la pregunta PICO planteada. Su población objetivo corresponde a estadios menos avanzados de la enfermedad (excluyendo a aquellos con TFG_e < 60 ml/min) y no exige de forma explícita el cumplimiento de criterios de progresión rápida para iniciar la terapia, asumiendo indirectamente que el deterioro de la TFG_e inicial demuestra dicha progresión.

Para el presente dictamen se evaluaron tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). La ETS elaborada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS, Argentina, 2021) evaluó el uso de tolvaptán en pacientes adultos con PRAD y crecimiento renal rápidamente progresivo frente al tratamiento habitual más placebo. El IECS concluyó que la evidencia, calificada como de moderada calidad, sugiere que el uso de tolvaptán podría retardar el crecimiento renal y el empeoramiento de la función renal. No obstante, reportaron que la mayoría de los pacientes presentan eventos adversos (EA) frecuentes, tales como acuareisis (poliuria, nicturia, sed, polidipsia), sequedad bucal, diarrea, fatiga y, con menor frecuencia, hepatotoxicidad. Asimismo, precisaron que no existe evidencia de su beneficio en estadios avanzados (ERC con TFG_e < 30 ml/min) ni en pacientes que no cumplan estrictamente el criterio de progresión rápida. Finalmente, basándose en estudios de países de altos ingresos, advirtieron que la tecnología no resulta costo-efectiva para las etapas tempranas de la insuficiencia renal. El IECS basó su evaluación en tres ECA (incluyendo los estudios de Torres et al., 2012, 2017 y 2018), estudios de cohorte, ETS internacionales (CADTH 2016 y NICE 2015), evaluaciones económicas y GPC. Respecto a las agencias internacionales citadas: la Canadian Drug Agency (CADTH) recomendó no incluir el tolvaptán debido a la incertidumbre sobre el grado en que los cambios observados en los estudios TEMPO y REPRISE se mantienen durante toda la vida del paciente y su relevancia clínica final; por su parte, NICE (Reino Unido) lo recomendó exclusivamente para adultos en ERC estadio 2 o 3 al inicio del tratamiento con evidencia confirmada de progresión rápida. En términos económicos, el IECS señaló que el costo del tratamiento mensual con tolvaptán en Argentina era de aproximadamente 554 000 ARS (a octubre de 2020), lo que equivalía a un estimado de 25 700 soles peruanos (PEN)³. La evaluación del IECS concluyó que, dado el moderado balance beneficio/riesgo (dependiente estrictamente de confirmar la progresión rápida y limitado por la alta tasa de EA) y el incierto impacto presupuestario, la información disponible no permite emitir una recomendación definitiva a favor, existiendo elementos que no favorecerían su incorporación. Los autores declararon no tener conflictos de interés.

³ El cálculo del equivalente en soles peruanos (PEN) se realizó utilizando los tipos de cambio oficiales e históricos correspondientes a octubre de 2020 (fecha de la estimación original del IECS): 1 USD ≈ 77,50 ARS y 1 USD ≈ 3,60 PEN. Esto arrojó un costo aproximado de 7148 USD, equivalente a 25 732 PEN en dicho periodo (redondeado a 25 700 soles para fines del reporte). Es importante destacar que, debido a la hiperinflación y devaluación del peso argentino posterior a 2020, no es metodológicamente viable aplicar una tasa de conversión actual. Asimismo, este monto histórico referencial no incluye ajustes por inflación acumulada en Perú hasta el año 2026 ni refleja necesariamente el precio de negociación actual del mercado peruano.

La ETS del NICE publicada en el año 2015 (NICE 2015) consideró la población de pacientes con PRAD > 18 años, con estadio de ERC 2 o 3 y con evidencia de progresión rápida de la enfermedad. NICE recomendó el uso de tolvaptán para el tratamiento de PRAD en adultos, para reducir la progresión del desarrollo de quistes y de insuficiencia renal sólo si cumple con lo siguiente: El paciente debe tener ERC estadio 2 o 3 al inicio del tratamiento y con evidencia de progresión rápida de la enfermedad. NICE concluyó que la tecnología no es costo efectivo para pacientes con ERC estadios 1-3. Se consideró que para adultos con estadio 2-3, el costo fue de 23 500 euros por AVAC ganado. La recomendación del NICE se basó en el ECA pivotal TEMPO 3:4, que comparó tolvaptan con placebo en una población de 1445 adultos de 18 a 50 años. Este estudio halló una reducción del 49,2 % en el VRT en los 3 años de seguimiento en aquellos que recibieron tolvaptan (reducción absoluta de - 2,71 % por año, IC 95 % - 3,27 a -2,15 %, p0,0001). Además, el estudio halló que tolvaptán se asoció con una reducción relativa del 61 % en el riesgo de empeoramiento de la función renal durante 3 años en comparación con placebo (reducción absoluta: 3 eventos por 100 personas-año; índice de riesgo 0,39; IC 95 %: 0,26 a 0,57; p < 0,001); NICE también hizo referencia al estudio en TEMPO 4:4 (estudio de extensión de TEMPO 3:4) que al momento de la realización de la ETS se encontraba en desarrollo; por último los autores hacen referencia al estudio de cohorte Overture que tuvo el objetivo de identificar factores de progresión rápida y comorbilidades en PRAD.

La ETS elaborada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2016) evaluó la eficacia y seguridad de tolvaptan para su administración oral en un régimen de 36 meses en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante. Como resultado de la evaluación, se recomendó no incluir tolvaptán en la lista para retardar la progresión del agrandamiento del riñón en pacientes con PRAD. La población evaluada fue parcialmente concordante con la del presente dictamen, debido a que incluyó pacientes con una TFGe > 60 ml/min/1,73 m². Para esta decisión consideraron el ECA TEMPO 3:4 y el estudio de etiqueta abierta TEMPO 4:4, los cuales serán descritos más adelante. La ETS refiere que sí bien el estudio TEMPO 3:4 halló un cambio porcentual en el VRT menor para tolvaptán comparado con placebo, sin embargo, este hallazgo es incierto en relación con el efecto que tendría en la necesidad de diálisis y terapia de reemplazo renal en la vida del paciente. Además, mencionan que el uso de tolvaptán en pacientes con PRAD se asocia a lesión hepática, hipernatremia, aumento de ácido úrico y gota, poliuria, sed y cáncer de piel. Se incluyeron comentarios de un grupo de pacientes de la fundación de enfermedad renal poliquística de Canadá, los cuales enfatizaron la importancia de contar con tratamientos que retrasen la progresión de la enfermedad y/o impidan su desarrollo en primer lugar, también mencionaron que no hay terapias aprobadas distintas al tolvaptán para el tratamiento de la PRAD. Respecto al análisis de costo y costo efectividad, en el que se comparó tolvaptán con el tratamiento estándar (monitoreo de la función renal, control de la PA y manejo de síntomas), concluyeron que la tecnología se asocia con una relación costo-utilidad incremental de \$244, 402 AVAC. Finalmente, concluyen que no se disponen de resultados clínicamente relevantes (mortalidad, retraso de diálisis, complicaciones de la enfermedad, calidad de vida, hospitalización, complicaciones extrarrenales e

infecciones) a largo plazo, la relación entre el resultado principal del estudio pivotal (TEMPO 3:4) en relación con el VRT y los resultados a largo plazo como la enfermedad renal crónica termina (ERCT) y el reemplazo renal no están claros. Debido a la fecha de publicación del estudio, este no incluyó el estudio REPRISE donde se incluyó una población con un estadio de ERC más avanzado.

El ensayo clínico aleatorizado REPRISE (Torres et al., 2017) fue un estudio de fase III, multicéntrico y doble ciego, controlado con placebo. Su diseño incluyó un periodo de preinclusión de ocho semanas en el que todos los participantes recibieron tolvaptán y placebo de forma temporal. El propósito de esta fase fue garantizar que solo ingresaran a la etapa principal los pacientes capaces de tolerar el medicamento sin efectos secundarios limitantes. De hecho, durante esta etapa preliminar, 126 de los 1496 pacientes abandonaron el estudio debido a eventos adversos de acuareisis, tales como poliuria, nicturia y sed extrema. La fase principal aleatorizó a 1370 pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, divididos en dos rangos: adultos de 18 a 55 años (TFGe entre 25 y 65 ml/min/1,73 m²) y de 56 a 65 años (TFGe entre 25 y 44 ml/min/1,73 m²). Los participantes recibieron tolvaptán o placebo durante 12 meses. En cuanto a los resultados de eficacia, el tolvaptán logró una disminución significativamente más lenta de la función renal. Al cabo de un año, el cambio medio de la TFGe fue de -2,34 ml/min/1,73 m² en el grupo tratado con tolvaptán, frente a una caída de -3,61 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. Esto representa una diferencia de 1,27 ml/min/1,73m² a favor de la intervención, demostrando un enlentecimiento del deterioro renal. A partir de estos datos, los autores estimaron matemáticamente que, de mantenerse este efecto, el inicio de la enfermedad renal terminal podría retrasarse de 6,2 a 9,0 años. Respecto al perfil de seguridad, si bien las tasas generales de eventos adversos fueron similares en ambos grupos (85,3 % con tolvaptán y 82,3 % con placebo), la naturaleza de estos fue distinta. Los pacientes con tolvaptán reportaron predominantemente síntomas severos de acuareisis. Un hallazgo crítico fue la toxicidad hepática: el 5,6 % de los pacientes con tolvaptán presentó una elevación de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa superior a tres veces el límite normal), en comparación con un 1,2 % en el grupo placebo, siendo estas alteraciones reversibles al suspender el fármaco. Esta menor tolerabilidad generó que la tasa de interrupción del tratamiento fuera considerablemente mayor en el grupo de tolvaptán (9,5 %) frente al placebo (2,2 %).

Las limitaciones metodológicas del estudio REPRISE incluyen un alto riesgo de sesgo de selección y desgaste debido a la fase de exclusión previa, la cual afectó la representatividad de la muestra al incluir únicamente a pacientes que toleraban el fármaco. Asimismo, para mantener el cegamiento, se indicó a todos los participantes mantener una hidratación abundante; dado que esto suprime naturalmente la vasopresina, es posible que haya beneficiado al grupo placebo y subestimado el efecto real del tolvaptán. Finalmente, el 92 % de la cohorte era de raza blanca, dificultando su aplicabilidad externa, y la definición de “progresión rápida” no exigió criterios confirmatorios en la historia clínica del paciente.

Por su parte, el ensayo clínico pivotal TEMPO 3:4 (Torres et al., 2012) fue un estudio de fase III, multicéntrico y doble ciego, que reclutó a 1445 pacientes más jóvenes (de 18 a 50 años) con enfermedad en etapa temprana, evidenciada por una depuración de creatinina mayor o igual a 60 ml/min. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tolvaptán o placebo durante 36 meses. En términos de resultados de eficacia asociados a la progresión de la enfermedad, el tratamiento con tolvaptán se asoció con una disminución significativamente más lenta de la función renal en comparación con el placebo, reduciendo además los eventos clínicos de empeoramiento y el dolor renal. Respecto al perfil de seguridad, las tasas de eventos adversos rondaron el 97 % en ambos grupos. Al igual que en el estudio REPRISE, la acuaresis y los eventos adversos hepáticos fueron la principal complicación del brazo de intervención. Aproximadamente el 4,9 % de los pacientes con tolvaptán presentó elevaciones clínicamente importantes de las enzimas hepáticas, frente a un 1,2 % en el grupo control. La carga de estos efectos secundarios impulsó una tasa de abandono del tratamiento del 23 % en el grupo de tolvaptán, muy superior al 14 % observado con el placebo.

Las limitaciones metodológicas del TEMPO 3:4 contemplan la misma indicación de hidratación forzada que pudo haber alterado la evolución natural del grupo placebo. Además, debido a que la gran mayoría de los pacientes ya padecía hipertensión arterial al ingresar al ensayo, no fue posible evaluar si el tolvaptán ejerce algún efecto preventivo sobre esta complicación. Por último, la recolección y análisis de los datos fueron realizados directamente por el patrocinador, introduciendo un potencial conflicto de interés en el reporte de los hallazgos.

De manera complementaria a los ensayos clínicos pivotaes, se revisó la evidencia orientada a evaluar los efectos del tolvaptán a largo plazo. En este contexto, Edwards et al. (Edwards et al. 2018b) publicaron un estudio de cohorte retrospectiva emparejada que incluyó a pacientes tratados continuamente con tolvaptán en la Clínica Mayo durante periodos de 1,1 a 11,2 años (promedio de 4,6 años). Se comparó a 97 pacientes que recibieron tolvaptán (incluyendo a 37 provenientes del estudio REPRISE) contra 194 controles históricos emparejados por sexo, edad y TFGe inicial. Los autores reportaron que la tasa de disminución de la TFGe en el grupo de tolvaptán fue significativamente más lenta (-2,20 ml/min/1,73 m² por año) en comparación con los controles (-3,50 ml/min/1,73 m² por año), concluyendo que el efecto del fármaco es sostenido y acumulativo en el tiempo. Asimismo, señalaron que la medicación fue bien tolerada a largo plazo. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones de su diseño observacional. Al utilizar controles históricos emparejados en lugar de un grupo control concurrente y aleatorizado, el estudio presenta un alto riesgo de sesgo de confusión por variables no medidas. Además, existe un sesgo de supervivencia (o desgaste) inherente, ya que la cohorte analizada a largo plazo está conformada únicamente por aquellos pacientes que lograron tolerar el fármaco durante los primeros años sin abandonar la terapia por eventos adversos, sobreestimando así la tolerabilidad real de la intervención.

Por otro lado, se evaluaron los resultados del TEMPO 4:4 (Torres et al., 2018), un estudio de extensión abierta a dos años de los pacientes que finalizaron el ensayo TEMPO 3:4. Su objetivo fue evaluar si los efectos modificadores de la enfermedad persistían en el tiempo, comparando a los pacientes que iniciaron tolvaptán tempranamente (en el estudio original) con aquellos que lo iniciaron de forma tardía (cruzaron de placebo a tolvaptán en la extensión). Aunque el estudio reportó una mejor conservación de la función renal en el grupo de inicio temprano, fracasó en alcanzar su criterio de valoración principal, ya que no se demostró una preservación sostenida del beneficio sobre el volumen renal total (VRT) tras los dos años adicionales. Las limitaciones metodológicas del TEMPO 4:4 impiden utilizarlo para confirmar eficacia comparativa, porque es un estudio no cegado (etiqueta abierta), carece de un grupo control con placebo y sufre la pérdida de la aleatorización original. Adicionalmente, presenta un fuerte sesgo de selección, dado que solo ingresaron los pacientes que superaron el ensayo previo sin discontinuar por toxicidad, lo que explica por qué las tasas de eventos adversos hepáticos severos reportadas en esta fase de extensión parecen ser menores.

Finalmente, en relación con el impacto económico y el uso de recursos, se revisó la síntesis de evidencia presentada en la evaluación de tecnología sanitaria elaborada por el IECS (IECS., 2021). Dicho informe recopiló evaluaciones económicas realizadas por agencias de ETS de países de altos ingresos, cuyos resultados sugieren que tolvaptán no sería una alternativa costo-efectiva para el tratamiento de la enfermedad en etapas tempranas (estadios 1 a 3).

A partir de la información presentada previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente, en EsSalud, los pacientes adultos con diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD), enfermedad renal crónica (ERC) y progresión rápida de la enfermedad reciben terapia de soporte, la cual incluye antihipertensivos en aquellos con diagnóstico de hipertensión arterial; ii) De acuerdo con los especialistas de EsSalud, en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) sin lograr controlar la progresión de la PRAD y de la ERC, tolvaptán es la única alternativa de tratamiento para enlentecer la progresión de ambos con impacto en la disminución anual de la TFGe; iii) No se identificó evidencia científica que respondiera directamente a la pregunta PICO planteada. Únicamente se identificaron estudios realizados en una población más amplia que la definida en la presente evaluación. Asimismo, no se dispone de evidencia sobre el efecto de tolvaptán en desenlaces clínicamente relevantes para la población de interés, como la necesidad de diálisis o de terapia de reemplazo renal. Respecto a la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de tolvaptán. Sin embargo, la relevancia de estos hallazgos para la población de interés es incierta, debido a que los estudios no proporcionan información suficiente para establecer que los participantes correspondieran a pacientes con progresión rápida de la enfermedad, tal como se definió en la pregunta PICO. En consecuencia, la aplicabilidad de estos resultados al contexto de la presente evaluación

es limitada y no permite determinar con certeza el beneficio clínico de tolvaptán en la población de interés; iv) Respecto al perfil de seguridad, los estudios reportaron una mayor frecuencia de eventos adversos y de discontinuación del tratamiento en el grupo tratado con tolvaptán. Entre los eventos adversos serios, la hepatotoxicidad constituyó el evento de mayor relevancia clínica, debido a su potencial para motivar la suspensión del tratamiento y requerir un monitoreo estrecho de la función hepática; iv) En conjunto, la evidencia evaluada no permite establecer con certeza el efecto de tolvaptán en pacientes adultos con PRAD, ERC y progresión rápida de la enfermedad, debido a que los estudios identificados no evaluaron de manera específica la población definida en la pregunta PICO. En consecuencia, no fue posible determinar si tolvaptán ofrece un beneficio clínico adicional respecto al tratamiento de soporte en esta población.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso del tolvaptán para el tratamiento de pacientes adultos (de 18 a 55 años) con diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante, enfermedad renal crónica y progresión rápida de la enfermedad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ars, E., Bernis, C., Fraga, G., Furlano, M., Martínez, V., Martins, J., Ortiz, A., et al. (2022). Consensus document on autosomal dominant polycystic kidney disease from the Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases. Review 2020. *Nefrologia*, 42(4), 367-389. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.11.011>
- Barash, I., Ponda, M. P., Goldfarb, D. S., y Skolnik, E. Y. (2010). A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(4), 693-697. <https://doi.org/10.2215/CJN.04180609>
- Bhutani, H., Smith, V., Rahbari-Oskoui, F., Mittal, A., Grantham, J. J., Torres, V. E., Mrug, M., et al. (2015). A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 88(1), 146-151. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.71>
- Chebib, F. T., y Torres, V. E. (2016). Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(5), 792-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>
- Cornec-Le Gall, E., Audrézet, M.-P., Rousseau, A., Hourmant, M., Renaudineau, E., Charasse, C., Morin, M.-P., et al. (2016). The PROPKD score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(3), 942-951. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015010016>
- Di Trolío, R., Di Lorenzo, G., Delfino, M., y De Placido, S. (2006). Role of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: A systematic review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 19(2), 253-263. <https://doi.org/10.1177/039463200601900202>
- Gansevoort, R. T., Arici, M., Benzing, T., Birn, H., Capasso, G., Covic, A., Devuyst, O., et al. (2016). 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(3), 337-348. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456>
- Gbabe, O. F., Okwundu, C. I., Dedicoat, M., y Freeman, E. E. (2014). Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD003256. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003256.pub2>
- IETSI - EsSalud. (2016). Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016. https://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf
- Irazabal, M. V., Rangel, L. J., Bergstralh, E. J., Osborn, S. L., Harmon, A. J., Sundsbak, J. L., Bae, K. T., et al. (2015). Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: A simple model for selecting patients for clinical trials.

Journal of the American Society of Nephrology, 26(1), 160-172.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2013101138>

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4S), S117-S314.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Lebbe, C., Garbe, C., Stratigos, A. J., Harwood, C., Peris, K., Del Marmol, V., Malveyh, J., et al. (2019). Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *European Journal of Cancer*, 114, 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.036>
- Liu, R., Zhou, J., Yang, S., y Zhang, Z. (2018). Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy of AIDS-related Kaposi's sarcoma: A meta-analysis. *American Journal of Therapeutics*, 25(6), e719-e721.
<https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000736>
- Mahboob, M., Rout, P., Leslie, S. W., y Bokhari, S. R. A. (2025). Autosomal dominant polycystic kidney disease. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532934/>
- Müller, R.-U., Haas, C. S., y Sayer, J. A. (2018). Practical approaches to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease patients in the era of tolvaptan. *Clinical Kidney Journal*, 11(1), 62-69.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfx071>
- Nowak, K. L., You, Z., Gitomer, B., Brosnahan, G., Torres, V. E., Chapman, A. B., Perrone, R. D., et al. (2018). Overweight and obesity are predictors of progression in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(2), 571-578.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2017070819>
- Schrier, R. W., Abebe, K. Z., Perrone, R. D., Torres, V. E., Braun, W. E., Steinman, T. I., Winklhofer, F. T., et al. (2014). Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 371(24), 2255-2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402685>
- Shaw, C., Simms, R. J., Pitcher, D., y Sandford, R. (2014). Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(10), 1910-1918.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu087>
- Steele, C., You, Z., Gitomer, B. Y., Brosnahan, G. M., Abebe, K. Z., Braun, W. E., Chapman, A. B., et al. (2022). PKD1 compared with PKD2 genotype and cardiac hospitalizations in the HALT progression of polycystic kidney disease studies. *Kidney International Reports*, 7(1), 117-120.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.09.013>
- Torra, R. (2019). Recent advances in the clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-116.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.17109.1>
- Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Grantham, J. J., Higashihara, E., Perrone, R. D., et al. (2012). Tolvaptan in patients with

autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(25), 2407-2418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>

Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Perrone, R. D., Koch, G., Ouyang, J., et al. (2017). Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 377(20), 1930-1942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710030>

Watnick, T., y Germino, G. (2003). From cilia to cyst. *Nature Genetics*, 34(4), 355-356. <https://doi.org/10.1038/ng0803-355>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 15 de abril de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (Polycystic Kidney Diseases[Mesh] OR Dominant Polycystic[tiab] OR ADPKD[tiab] OR "Polycystic-Kidney 2"[tiab:~4] OR "Polycystic-Kidney II"[tiab:~4] OR Adult Polycystic[tiab]) AND (Tolvaptan[Mesh] OR Tolvaptan[tiab] OR Samsca[tiab] OR Tolsama[tiab] OR Jynarque[tiab] OR Jinarc[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	74

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 15 de abril de 2026	Resultado
Estrategia	#1 MH Polycystic Kidney Diseases	20
	#2 (Dominant NEAR/1 Polycystic):ti,ab,kw	480
	#3 ADPKD:ti,ab,kw	504
	#4 (Polycystic-Kidney NEAR/4 2):ti,ab,kw	17
	#5 (Polycystic-Kidney NEAR/4 II):ti,ab,kw	0
	#6 (Adult NEAR/1 Polycystic):ti,ab,kw	10
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	584
	#8 MH Tolvaptan	4
	#9 Tolvaptan:ti,ab,kw	621
	#10 Samsca:ti,ab,kw	14
	#11 Tolsama:ti,ab,kw	0
	#12 Jynarque:ti,ab,kw	1
	#13 Jinarc:ti,ab,kw	6
	#14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	621
	#15 #7 AND #14	161

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 15 de abril de 2026	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(polycystic kidney diseases) OR (dominant polycystic) OR (poliquístico autosómico) OR (policístico autossômico) OR (adpkd) OR (kidney disease 2) OR (kidney disease type 2) OR (adult polycystic) OR (policística del adulto) OR (poliquística do adulto)) AND (mh:(tolvaptan) OR (tolvaptan) OR (samsca) OR (tolsama) OR (jynarque) OR (jinarc))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	5