



MINISTERIO
DE SALUD

**Guía de manejo de enfermedad renal crónica
estadios 1 al 3a para la atención de la población
mayor de 18 años en establecimientos de salud
del primer nivel de atención de El Salvador**

Versión Completa

2020

GUÍA DE MANEJO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS 1
AL 3a PARA LA ATENCIÓN DE LA POBLACION MAYOR DE 18 AÑOS
EN ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DEL PRIMER NIVEL DE
ATENCIÓN DE EL SALVADOR

2020

Contenido

Presentación.....	3
Grupo desarrollador de la guía de práctica clínica para el manejo de la enfermedad renal crónica .	5
Resumen de las recomendaciones.....	8
Cómo usar esta guía.....	8
Evaluación del riesgo	9
Diagnostico	9
Tratamiento no farmacológico.....	10
Referencia a especialista	11
Tratamiento farmacológico.....	12
Pronóstico.....	14
Marco teórico.....	19
Enfermedad renal crónica de causa tradicional.....	19
Epidemiología de la ERC.....	20
Fisiopatología de ERC.....	22
Clasificación de ERC	22
Justificación	23
Objetivos y población diana	23
Alcance y usuarios.....	24
Métodos	24
Composición del grupo desarrollador	24
Declaración de conflicto de intereses.....	24
Declaración de independencia editorial	25
Proceso de adaptación de la guía de práctica clínica	25
Metodología de actualización de la evidencia y las recomendaciones de la guía para el manejo de ERC de la OPS	25
Búsqueda de la literatura.....	25
Formulación y contextualización de las recomendaciones	27
Evidencia local.....	27
Buenas prácticas	28
Recomendaciones	28
Diagnóstico.....	30

Tratamiento no farmacológico.....	35
Tratamiento farmacológico.....	49
Modulo de implementación.....	85
Indicadores.....	88
Referencias bibliográficas	89

Presentación

Este documento presenta el resultado del trabajo desarrollado durante la elaboración de la guía de práctica clínica para el manejo de la enfermedad renal crónica (ERC), estadios 1 al 3a, para la atención de la población mayor de 18 años en establecimientos de salud del primer nivel de atención en El Salvador. El trabajo realizado contiene aspectos como la metodología de la elaboración de la guía, recomendaciones generadas por preguntas y las intervenciones para su implementación.

La alta prevalencia de la ERC representa una carga de enfermedad en el país, razón que motivó a las autoridades del Instituto Nacional de Salud (INS) a priorizar la realización de la adaptación de la guía de práctica clínica sobre la enfermedad renal crónica, al ser un problema de salud que está impactando a la sociedad salvadoreña. Para este caso, el Instituto Nacional de Salud (INS), como responsable de la conducción del proceso de elaboración con asesoría y el apoyo metodológico de Organización Panamericana de la Salud (OPS), conformó un grupo desarrollador de guías (GDG) integrado por miembros del Ministerio de Salud de El Salvador (Minsal), el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), la Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador y el INS. La participación de los miembros del GDG estuvo sometida a una declaración de conflictos de interés que evaluó aspectos pertinentes a intereses económicos personales, intereses económicos no personales y familiares e intereses no económicos personales. Los conflictos de interés fueron analizados por un comité central del GDG.

El propósito de esta es poder disminuir la variabilidad de la práctica clínica, poniendo a disposición de los usuarios la evidencia científica para orientar la toma de las mejores decisiones. El objetivo es generar una serie de recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la ERC en las personas mayores de 18 años de El Salvador en establecimientos de salud del primer nivel de atención.

La primera parte de este documento presenta la metodología de la elaboración de la guía. Después de un proceso de priorización, resultaron 17 preguntas de acuerdo con el contexto salvadoreño, tomando de base la guía para el manejo de ERC desarrollada en el año 2017 por el Ministerio de Salud de Panamá y la OPS, incorporando sugerencias y recomendaciones al documento.

Para la presentación y distribución del trabajo, se agruparon las preguntas de acuerdo con la prevención, diagnóstico y tratamiento. Con las preguntas elaboradas con la metodología PICO, se inició un proceso de búsqueda de fuentes de información internacional y local. Para cada una de estas preguntas se presentan 34 recomendaciones, cada una con calidad de la evidencia e incluyen la fuerza de la recomendación siguiendo el sistema GRADE. Las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos que incluyó a nefrólogos, médicos internistas, médicos generales, médicos de familia, epidemiólogos, enfermeras, pacientes y familiares de pacientes, quienes contribuyeron a fortalecer las recomendaciones.

Se describen algunas buenas prácticas que son actividades operativas basadas en la experiencia del GDG, que aunque no son basadas en la evidencia, son parte de las buenas prácticas para el diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes con ERC, apoyando a las recomendaciones. Como parte de la guía se incluyen flujogramas elaborados para la prevención, diagnóstico y tratamiento que tienen la validación por parte de un grupo de los expertos temáticos.

El documento incluye una propuesta de implementación diseñada por el grupo metodológico. En esta se identifican las posibles barreras de implementación como factores críticos y una propuesta de implementación donde se detallan los indicadores que permitirían evaluar la eficacia del proceso.

Como INS nos enorgullece poner a la disponibilidad de los profesionales de salud este documento que incluye recomendaciones generadas a partir de elementos de la medicina basada en evidencia científica para que sean utilizadas en la toma de las mejores decisiones clínicas.

Grupo desarrollador de la guía de práctica clínica para el manejo de la enfermedad renal crónica

Coordinadora

Dra. Xochitl Sandoval, directora del Instituto Nacional de Salud, gineco-obstetra, especialista en obstetricia crítica, maestra en investigación.

Grupo temático

- Dra. Zulma de Trujillo, nefrólogo, Hospital Nacional Rosales.
- Dr. Luis Trujillo, nefrólogo, Hospital Nacional Rosales .
- Dr. Eliseo Antonio Guzmán Cisneros, nefrólogo, vocal de actividades científica de la asociación de nefrología e hipertensión arterial de El Salvador.
- Dr. Cristian Romero Castro, intensivista, técnico del departamento de gobernanza y gestión del conocimiento del Instituto Nacional de Salud.
- Dra. Mayra Sáenz, técnico de la dirección de regulación del Ministerio de Salud.
- Dr. Matías Villatoro, maestro en Salud Publica y Epidemiología, coordinador de la oficina de enfermedades no transmisibles del Ministerio de Salud.
- Lic. Moisés N. Diaz, licenciado en estadística, ISSS.
- Lcda. Ana Isabel Rauda de Abarca, enfermera de Hospital Nacional Benjamín Bloom.

Equipo metodológico

- Dra. Rocío Cajar, gineco obstetra, técnico del departamento de gobernanza y gestión del conocimiento del Instituto Nacional de Salud (coordinadora metodológica).
- Lcda. Hivalia de Sánchez, maestra en gestión hospitalaria, técnico del departamento de gobernanza y gestión del conocimiento del Instituto Nacional de Salud.
- Dr. Ricardo Ruano Arévalo, salubrista, director de tecnologías sanitarias del Ministerio de Salud.
- Dra. Evelyn Castellanos, internista y maestra en Salud Pública. departamento de investigación del Instituto Nacional de Salud.

Asesores de la Organización Panamericana de la Salud

- Dra. Hilda Leal, asesora de sistemas y servicios de Salud. El Salvador.

- Dr. Ludovic Reveiz, asesor regional, departamento de evidencia e inteligencia para la acción de salud.
- Dra. Ana Marcela Torre, consultora, departamento de evidencia e inteligencia para la acción de salud.

Representantes de pacientes

- Reina Elizabeth Martínez
- Herbert Eduardo Schneider
- Ana Lorena de Schneider (familiar de paciente)

Revisores pares

- Carlos Barrientos, nefrólogo, Instituto Salvadoreño del Seguro Social regional de Sonsonate.
- Ana Herlinda Castillo López, nefróloga, Hospital Nacional de Santa Ana.

Panel de expertos

- Dra. Ana Verónica Colorado, jefa del departamento de nefrología, Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- Dr. Otto Meléndez, coordinador nacional de medicina interna, Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- Dra. Máyela Leiva Garcilazo, jefa del servicio de nefrología, Hospital Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Miguel.
- Dra. Laura Rauda, técnico DPNA (médico de familia, epidemióloga).
- Dr. Ricardo Alberto Leiva, jefe del departamento de nefrología del Hospital Nacional Rosales.
- Lic. Sofia Abrego, enfermera, unidad nacional de enfermería del Ministerio de Salud.
- Dra. Aurora Beatriz Moreno, coordinadora del programa de bienestar magisterial, Hospital Nacional Rosales.
- Dr. Carlos Alberto Salinas, jefe de la unidad de diálisis, Hospital Nacional de Santa Ana.
- Lic. Maria Dolores Aguilar Saravia, enfermera, Hospital Nacional Benjamín Bloom.
- Dr. Juan Francisco Villatoro, nefrólogo, Hospital Nacional de San Miguel.
- Lic. María Elena Martínez de Alas, enfermera de Hospital Nacional “San Juan de Dios de San Miguel”.

- Dra. Ana Lidia Benítez de Cruz, nefróloga.
- Dra. Glenda Alixon de Rivas, médico general, Unidad Comunitaria de Salud Familiar Especializada de Jiquilisco “Monseñor Oscar Arnulfo Romero”.
- Lic. Norma Cecilia Sánchez de Campos, enfermera de Hospital Nacional Rosales.
- Herbert Eduardo Schneider, paciente.
- Lorena de Schneider, familiar de paciente.
- Reina Elizabeth Martínez, paciente ERC, promotora en Unidad Comunitaria de Salud Familiar Intermedia de Mejicanos.

Resumen de las recomendaciones

Cómo usar esta guía

Cada pregunta clínica presenta un grupo de recomendaciones y buenas prácticas que brindan indicaciones de manejo de enfermedad renal crónica. Cada recomendación presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de calidad de la evidencia de acuerdo al sistema GRADE

Juicio	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy Baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Las recomendaciones incluyen la fuerza de la recomendación, es decir el grado de confianza, de acuerdo al sistema GRADE (Tabla 2).

Tabla 2. Fuerza de la Recomendación de acuerdo al sistema GRADE

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condiciona a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Condiciona en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

La presente guía provee recomendaciones para la ERC. Las siguientes recomendaciones son pertinentes para la prevención, diagnóstico y manejo temprano de la ERC en estadios 1 al 3a en las personas mayores de 18 años.

Evaluación del riesgo

Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predicen la aparición de ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	1	Se recomienda vigilar e indagar por síntomas de ERC a personas con contacto con agroquímicos, ocupación agricultor, antecedente familiares de ERC, anemia y uso de AINES. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	2	Se recomienda vigilar e indagar por síntomas de ERC de cuasa no tradicional a personas con los siguientes factores de riesgo: trabajadores agrícolas, fumigadores y manipuladores de productos químicos, personas que residen en zonas contaminadas con residuos de pesticidas, alta concentración de metales pesados en suelo o agua, trabajadores sometidos a estrés térmico y deshidratación, antecedentes de bajo peso al nacer, consumo de medicina tradicional y en zonas donde se ha demostrado alta prevalencia de enfermedad renal. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos)

Diagnostico

Pregunta 2. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las ecuaciones de estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) como medida de función renal?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	3	Se recomienda la ecuación CKD-EPI para la estimación de la TFG en pacientes con sospecha de ERC en la población de atención primaria con el fin de realizar su diagnóstico. Para obtener la calculadora de CKD-EPI ecuación, dar clic en el siguiente enlace: https://www.kidney.org/apps/professionals/egfr-calculator Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	4	Se recomienda determinar los criterios de ERC con el seguimiento de la TFG. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 3. ¿Cuál es el sistema utilizado para clasificar a los pacientes diagnosticados con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen																																																													
Fuerte a favor	5	Se recomienda clasificar a los pacientes con enfermedad renal crónica con base en la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular y la categoría de la albuminuria. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.																																																													
Punto de buena práctica	√	Se debe identificar cuando sea posible la causa de ERC con base a la presencia o ausencia de enfermedad sistémica.																																																													
Punto de buena práctica	√	En casos de ERC por hipertensión y diabetes se debe realizar ultrasonido renal. En casos donde la causa de la ERC no está identificada o que presente proteinuria o hematuria persistente, se debe referir para realizar una biopsia renal de acuerdo a la capacidad del establecimiento de salud.																																																													
Fuerte a favor	6	Se recomienda asignar las categorías de tasa de filtración glomerular de acuerdo a la siguiente tabla: Tabla No.3 Pronóstico de la enfermedad renal crónica por filtrado glomerular estimado y albuminuria. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" rowspan="2">Pronóstico de la ERC según FGE y Albuminuria KDIGO 2012</th> <th colspan="3">Categorías por albuminuria, descripción e intervalo.</th> </tr> <tr> <th>A1</th> <th>A2</th> <th>A3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"></td> <td>Normal o aumento leve</td> <td>Aumento moderado</td> <td>Aumento grave.</td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> <td><30 mg/g <3 mg/mmol</td> <td>30- 300 mg/g 3-29 mg/mmol</td> <td>>300 mg/g ≥30mg/mmol</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Categorías por FGE, descripción y rango (ml/min/1.73 m2)</td> <td>G1</td> <td>Normal o alto</td> <td>> 90</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>G2</td> <td>Levemente disminuido</td> <td>60-89</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>G3a</td> <td>Descenso leve-moderado</td> <td>45-59</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>G3b</td> <td>Descenso moderado-grave</td> <td>30-44</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>G4</td> <td>Descenso grave</td> <td>15-29</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>G5</td> <td>Fallo renal</td> <td><15</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. ERC: enfermedad renal crónica; Fge: Filtrado glomerular estimado.</p> Tomado de los “Lineamientos técnicos para la atención de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica” Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.	Pronóstico de la ERC según FGE y Albuminuria KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo.			A1	A2	A3					Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave.					<30 mg/g <3 mg/mmol	30- 300 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g ≥30mg/mmol	Categorías por FGE, descripción y rango (ml/min/1.73 m2)	G1	Normal o alto	> 90				G2	Levemente disminuido	60-89				G3a	Descenso leve-moderado	45-59				G3b	Descenso moderado-grave	30-44				G4	Descenso grave	15-29				G5	Fallo renal	<15			
Pronóstico de la ERC según FGE y Albuminuria KDIGO 2012							Categorías por albuminuria, descripción e intervalo.																																																								
				A1	A2	A3																																																									
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave.																																																									
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30- 300 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g ≥30mg/mmol																																																									
Categorías por FGE, descripción y rango (ml/min/1.73 m2)	G1	Normal o alto	> 90																																																												
	G2	Levemente disminuido	60-89																																																												
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59																																																												
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44																																																												
	G4	Descenso grave	15-29																																																												
G5	Fallo renal	<15																																																													

Tratamiento no farmacológico

Pregunta 4. ¿Las dietas bajas en sodio reducen la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Condicional a favor	7	Se sugiere la dieta con restricción de sodio (2 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio por día) en pacientes con ERC en estadios tempranos para la disminución de la proteinuria. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○.
Punto de buena práctica	√	Se recomienda la monitorización y educación sobre episodios de hipotensión sintomática en pacientes con ERC en estadios tempranos a quienes se les ha restringido la ingesta de sodio en la dieta.
Fuerte a favor	8	Se recomienda que los pacientes con ERC de causa no tradicional, se individualice la ingesta de sodio con relación a su condición clínica por presentar un cuadro clínico específico. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 5. ¿Son las dietas con bajo aporte proteico efectivas para el manejo de pacientes con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Condiciona en contra	9	Se sugiere no formular dietas de bajo o muy bajo aporte proteico en pacientes con ERC estadios 1-3 para disminuir la mortalidad o progresión a diálisis o trasplante renal. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Punto de buena práctica	√	Se debe individualizar la formulación de dietas de bajo o muy bajo aporte proteico en pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 1.
Fuerte a Favor	10	Se recomienda que se individualice la ingesta de sodio en los pacientes con ERC no tradicional, con relación a su condición clínica. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 6. ¿El ejercicio físico reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?

Grado de Recomendación	No	Resumen
Condiciona a favor	11	Se sugiere que los pacientes con ERC estadios 1 a 3 participen de un programa de ejercicio aeróbico que los conduzca progresivamente a la realización de sesiones de 30 a 45 minutos, de intensidad baja a moderada, al menos cinco veces a la semana, para la disminución de la progresión en el descenso de la Tasa de filtración glomerular y la mejoría de la calidad de vida relacionada con salud. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○.
Punto de buena práctica	√	Se debe realizar una prescripción individualizada de ejercicio para los pacientes con ERC estadios 1 a 3A. Las primeras sesiones del programa deben realizarse bajo la supervisión de expertos en un centro de entrenamiento*.

*Convenio MINSAL – INDES. Pasaporte para una Vida Saludable, año 2018. MINSAL.

Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los sistemas de apoyo al autocuidado en los pacientes con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Condiciona a favor	12	Se sugieren los sistemas de apoyo al autocuidado para el aumento en la calidad de vida relacionada con salud de los pacientes con ERC en estadios 1-3a. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Punto de buena practica	√	Los pacientes diagnosticados con ERC en El Salvador pueden asistir a los programas de autocuidado como “ejercicio es medicina” *, grupos de autocuidados en los establecimientos del MINSAL.

*Convenio MINSAL – INDES. Pasaporte para una Vida Saludable, año 2018. MINSAL.

Referencia a especialista

Pregunta 8. ¿Los adultos con ERC se benefician de una referencia temprana a atención especializada?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	13	Se recomienda referir al paciente en estadio 1 al 3a con un médico general, médico de familia o médico internista capacitado en el manejo de paciente con ERC. Deben referirse a nefrología los pacientes con ERC en estadios 1 al 3a con las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial resistente*, proteinuria mayor de 0.5 g a 1 g al día, velocidad de progresión rápida**, hematuria persistente, alteraciones electrolíticas, cuando existen dudas de la causa de la ERC y en estadio 3b en adelante con el fin de disminuir la mortalidad a uno y cinco años y los días de hospitalización posteriores al inicio de la diálisis. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Punto de buena práctica	√	Se deben utilizar los sistemas de referencia y contrarreferencia con el fin de realizar la referencia oportuna a los especialistas***

*Hipertensión arterial resistente: paciente manejado con tres antihipertensivos más un diurético.

**Velocidad de progresión rápida (>4 mL/min/ año o reducción de la TeFG > 30% en 4 meses sin explicación aparente.

***Lineamientos técnicos para la referencia, retorno e interconsulta en las RIIS. 2016. MINSAL.

Tratamiento farmacológico

Pregunta 9. ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de las estatinas en la reducción de la progresión de la enfermedad y el daño vascular en pacientes con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	14	Se recomienda la terapia con estatinas en personas con ERC para la disminución del riesgo de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares mayores y la disminución de la progresión de la enfermedad. Los beneficios se observan principalmente en TFGe iguales o mayores de 60 ml/min/1.73 m ² (estadios 1-2) para la reducción de la mortalidad por cualquier causa y ≥ 30 ml/min/1.73 m ² (estadios 1-3) en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.
Punto de buena práctica	√	El médico debe advertir a los pacientes sobre síntomas sugestivos de rabdomiólisis (rigidez o dolor muscular, debilidad generalizada, orina de color rojo o color de refresco de cola, disminución de la producción de orina y debilidad de los músculos afectado), deberá suspender la estatina y consultar inmediatamente. Se deberá referir al nivel correspondiente según capacidad resolutoria del establecimiento.

Pregunta 10. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los agentes reductores del ácido úrico para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC e hiperuricemia sintomática o asintomática?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	15	Se recomiendan los agentes reductores de ácido úrico (alopurinol o febuxostat (según disponibilidad) para la reducción del riesgo de progresión a estadio final de ERC o de deterioro de la TFGe en pacientes con ERC estadio 3. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.

Punto de buena práctica	√	Se sugiere que el medico advierta al paciente sobre efectos secundarios de los medicamentos.
-------------------------	---	--

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	16	Se recomienda el uso de los IECA como tratamiento de primera línea en pacientes con ERC en estadios tempranos para disminuir la progresión de la enfermedad y el riesgo de eventos cardiovasculares. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.
Fuerte a favor	17	Se recomienda el uso de ARA-II como tratamiento de segunda línea en personas con ERC, en presencia de efectos adversos por el uso de los IECA. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○
Fuerte en contra	18	No se recomienda la terapia combinada con IECA más ARA-II o inhibidores directos de la renina para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa. Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕.
Condicional a favor	19	Se sugiere como alternativa la monoterapia con ARM, asociada a la monitorización de los valores de potasio y sodio séricos, para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa en personas con ERC en estadio temprano. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Condicional en contra	20	No se sugiere la terapia combinada con ARM más IECA o ARA-II para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular o el riesgo de eventos cardiovasculares. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Condicional en contra	21	No se sugiere la terapia con inhibidores directos de la renina para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Punto de buena práctica	√	Se recomienda capacitar al personal de salud del primer nivel de atención en los efectos farmacológicos, interacciones y efectos secundarios de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el manejo de la ERC.
Punto de buena práctica	√	Se recomienda el monitoreo de los niveles de sodio y potasio a los pacientes que reciben tratamiento con IECA, ARA-II o ARM, previa coordinación con el establecimiento que corresponda según RIIS para la toma de los mismos.
Condicional a favor	22	Se sugiere que en pacientes con diagnóstico de nefropatía mesoamericana se considere el uso de IECA y ARA-II, siempre y cuando el paciente presente hipertensión y albuminuria para el manejo de la ERC. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 12. ¿Cuál es la efectividad clínica de los antiagregantes orales o la terapia anticoagulante en la reducción de la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte en contra	23	No se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular o para la disminución de la mortalidad en pacientes con ERC en estadios tempranos. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○
Condicionales en contra	24	No se sugiere el uso de terapia combinada con antiagregantes plaquetarios o DOAC y aspirina para la disminución de eventos cardiovasculares y el deterioro de la TFGe en pacientes con ERC moderada (estadio 3) y antecedente de enfermedad cerebrovascular. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.

Pronóstico

Pregunta 13. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo o progresión de ERC después de un episodio de insuficiencia renal aguda?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	25	Se recomienda interrogar al paciente con sospecha de ERC por antecedentes de insuficiencia renal aguda (IRA) de cualquier etiología y su duración, para determinar el perfil de riesgo de incidencia de ERC o progresión a estadio final. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.

Pregunta 14. ¿La utilización de los AINE aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte en contra	26	No se recomienda el consumo de los AINE a dosis altas en pacientes con ERC por el riesgo de lesión renal aguda. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	27	Se recomienda el consumo de los AINE a dosis bajas en pacientes con ERC temprana en periodos cortos, sólo en casos en los que otros analgésicos no hayan tenido efecto. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○○.
Fuerte a favor	28	Se recomienda monitorear la administración de AINES solos o combinados a dosis bajas y el tiempo de administración. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 15. ¿Cómo se clasifica la ERC según los valores de TFG y albuminuria en el riesgo de progresión de la ERC?

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	29	Se recomienda reclasificar la ERC con base en la TFGe y la razón A/C. Ambos marcadores se encuentran asociados (en cualquiera de sus

		valores) con la progresión a estadio final de ERC y mortalidad por cualquier causa en sujetos con ERC. El riesgo más alto se encuentra en pacientes con TFGe < 15 ml/min/1.73 m ² y razones A/C mayores de 1000 mg/g. En poblaciones de no diabéticas y no hipertensos con ERC se encuentra una asociación similar. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.
Fuerte a favor	30	Se recomienda clasificar a los sujetos con diagnóstico de ERC con base en los valores de TFGe y razón A/C independientemente de su edad. No se encuentra una modificación del efecto de la edad en la TFGe y la predicción de progresión a estadio final de ERC o la mortalidad por cualquier causa. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○.

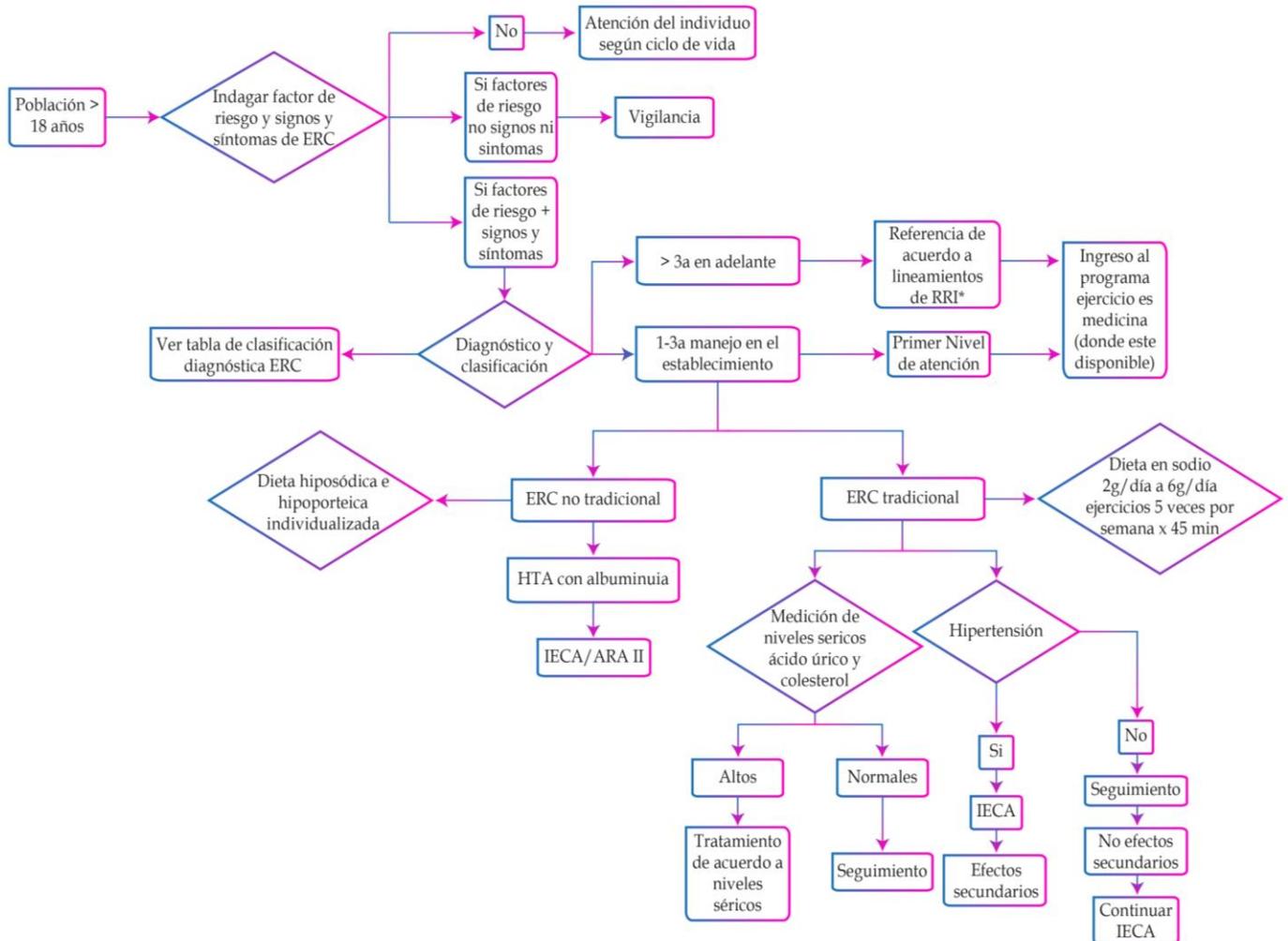
Pregunta 16. ¿El estado hipertensivo es un factor que modifica el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?

Grado de Recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	31	No se encuentra evidencia de que la hipertensión arterial, por sí sola, constituya un factor pronóstico que modifique el riesgo de progresión a estadio final de ERC en función de los niveles de TFGe y razón A/C o de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con ERC. Se recomienda que el pronóstico de la ERC se establezca con base en los valores de TFGe y razón A/C independientemente del estado hipertensivo del paciente. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Buena practica	√	Se recomienda al paciente con ERC en cualquier estadio, mantener la presión arterial debajo de 130/80 mmHg.

Pregunta 17. ¿La diabetes mellitus es un factor que modifica el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?

Grado de Recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	32	No se encuentra evidencia de que la diabetes mellitus, por sí misma, constituya un factor que modifique el riesgo de progresión a estadio final de ERC en función de los niveles de TFGe y razón A/C o de mortalidad por cualquier causa en pacientes con ERC. Se recomienda que el pronóstico de la ERC se establezca con base en los valores de marcadores de función renal (TFGe y razón A/C) independientemente del diagnóstico de diabetes. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	33	Se recomienda al paciente con ERC en cualquier estadio mantener el valor de hemoglobina glicosilada menor o igual a 7 % y glucosa en ayunas por debajo de 126 mg/dl. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Flujograma para el manejo de la enfermedad renal crónica, estadios 1 al 3a para la atención de la población mayor de 18 años en establecimientos de salud del primer nivel de atención



*RRI: Referencia, retorno e interconsulta.

Tabla de clasificación diagnóstica ERC

Estadios	Filtrado glomerular (ml/min/1.73 m ²)	Descripción
1	> 90	FG normal o elevado
2	89-60	FG normal o ligeramente reducido
3a	59-45	Disminución leve-moderada del FG
3b	44-30	Disminución moderada a grave del FG
4	29-15	Disminución grave del FG
5	<15 (o diálisis)	Insuficiencia renal en fase terminal

Albuminuria
Proteinuria
Hematuria

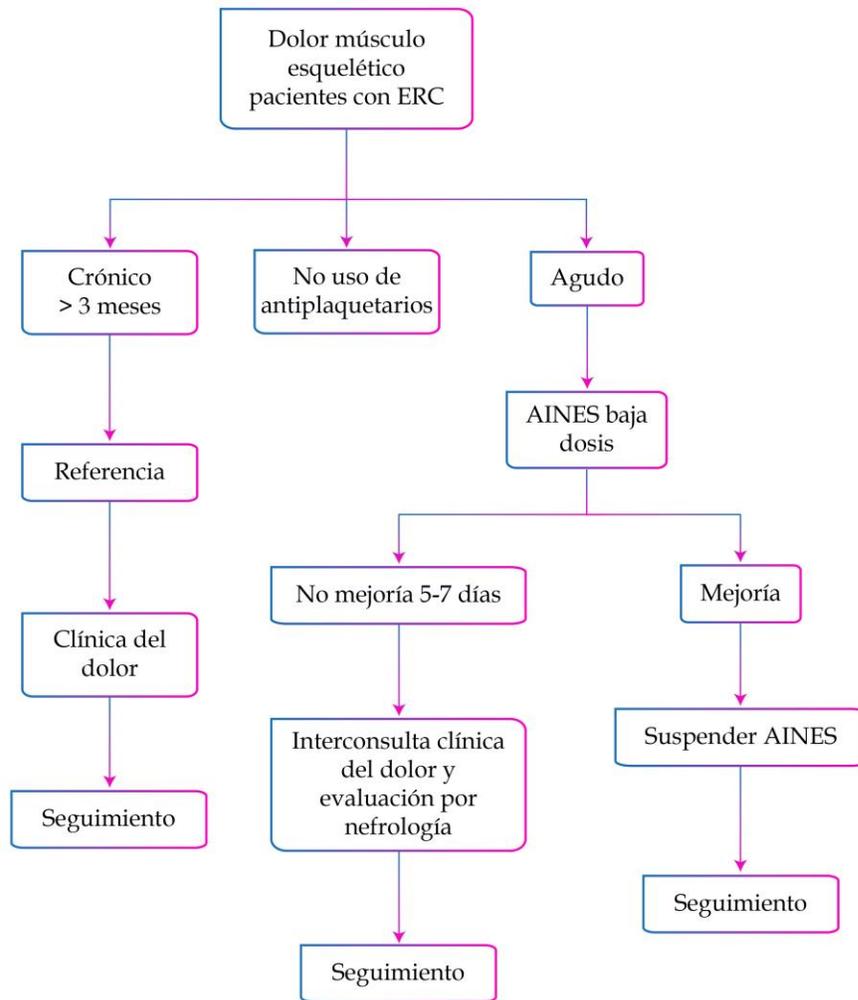
Insuficiencia
Renal Crónica*

*Para si diagnóstico los estadios 3a, 3b, 4 y 5 no requieren la presencia de marcadores

Categoría	Índice albúmina y/creatinina (mg/g)	Descripción
A1	Menor 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	Mayor 300	Muy elevada

Índice A/C= relación albúmina en orina al azar / creatinina en orina al azar

Flujograma para manejo del dolor músculo esquelético en pacientes con enfermedad renal crónica



Marco teórico

En las dos últimas décadas se ha presentado un aumento de las nefropatías terminales (NT) en todo el mundo. En países pobres esto plantea problemas asistenciales graves, y más aún en un país como El Salvador, cuyas tasas de morbilidad y mortalidad son de las más altas de América Latina ⁽¹⁾. La ERC constituye un serio problema de salud pública global, su comportamiento es epidémico. En los países centroamericanos se reporta desde hace más de una década la existencia de una ERC de causa desconocida, de elevada prevalencia, presente fundamentalmente en áreas rurales, y que afecta a hombres agricultores ⁽²⁾. Esto agrega al problema de la ERC, características específicas que demandan su jerarquización y un abordaje integral.

Un estudio realizado en 2011 a 2015 por el Instituto Nacional de Salud sobre Insuficiencia Renal Crónica, refleja que la tasa de mortalidad ajustada por edad para la IRC reflejó un incremento en el año 2015 en comparación al año 2011, pasó de 53,7 a 60,9 por 100 mil habitantes. El año 2014 presentó la mayor tasa de mortalidad ajustada en el período, con 65,2 muertes por 100 mil habitantes, equivalente a 2434 muertes. ⁽³⁾

Enfermedad renal crónica de causa tradicional

La ERC a escala internacional tiene un patrón tradicional: es causada predominantemente por enfermedades como: diabetes mellitus (30 - 40 %), hipertensión arterial (25 - 30 %), estilo de vida y envejecimiento poblacional (personas mayores de 60 años). Esta realidad afecta a la región Centroamericana igual que al resto del mundo.

Enfermedad renal crónica de causas no tradicionales

1. Exposición a metales pesados (plomo, cadmio, arsénico, mercurio y uranio)
2. Agrotóxicos
3. Ácido aristoloquico asociado a las nefropatías de los Balcanes, remedios chinos.
4. AINEs
5. Daño Renal agudo persistente. ⁽⁴⁾

En El Salvador, el Ministerio de Salud reportó en el informe de labores 2011-2012 que la red de hospitales certificó la insuficiencia renal crónica Terminal como la tercera causa de muerte en personas adultas para ambos sexos, siendo la primera causa en los hombres y la quinta causa en las mujeres con una letalidad hospitalaria del 12,6 %.

Investigaciones epidemiológicas de base poblacional, entre ellas el estudio Nefrolempa (2009) realizado en comunidades rurales del Bajo Lempa, reportó una prevalencia puntual de ERC en todos los estadios de 17,9 por cien personas adultas, con predominio del sexo masculino con 25,7 y 11,8 para el sexo femenino; la IRC de 9,8 por cien adultos con predominio del sexo masculino 17.0 % en comparación con el sexo femenino, 4,1 %.

En cuanto a la causa, en la mayoría, el 54,7 % , no corresponde a la diabetes mellitus ni la hipertensión arterial, ni otra enfermedad renal primaria, es decir, su causa es desconocida.

En el año 2018 ocurrieron 38 656 muertes a nivel nacional, de las cuales el 41,5 % muertes son hospitalarias del Sistema Nacional de Salud, de acuerdo con el informe de labores del Minsal 2018-2019. Según la lista internacional de causas de muertes del sistema clasificador CIE-10, las principales causas se debieron al resto de enfermedades del sistema genitourinario (N17-N98) incluyendo entre estas la insuficiencia renal y diabetes mellitus (E10-E14), que afecta a todos los grupos de edad.

La ERC tiene un costo social y económico muy elevado que requiere criterios coordinados entre los profesionales sanitarios que garanticen los mejores niveles de calidad en la prevención, diagnóstico y tratamiento. Según la OMS las patologías crónicas suponen el 75 % del gasto sanitario.

Según KDIGO, la ERC se define como anormalidades de la estructura o función renal, presentes por mas de 3 meses, con implicaciones para la salud ⁽⁴⁾. Se caracteriza por la filtración glomerular (volumen de filtrado glomerular (VFG) estimado o medido < 60 mL/min/1,73 m²) o presencia de marcadores de daño renal (anormalidades del sedimento urinario o anormalidades estructurales detectadas por medio de estudios por imágenes o biopsia que documente anormalidades).⁽⁵⁾

Epidemiología de la ERC

En El Salvador la ERC es un problema emergente de salud pública y epidemiología, siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad. Según la Encuesta Nacional de Salud, El Salvador (ENECA-ELS) 2015, presentada en marzo del 2017, se encontró que la tasa de prevalencia de la ERC fue de un 12,6 %, predominantemente en hombres (17,8 %). Las prevalencias mas altas fueron reportadas

en la región oriental (17,7 %) y paracentral (15,6 %) de salud. Dos tercios corresponde a la ERC tradicional y un tercio a la ERC no tradicional.

Entre los factores de riesgo de la ERC tradicional, se encontró la hipertensión (63,3 %), el sobrepeso (37,5 %), la dislipidemia (31,4 %), la diabetes mellitus (26,8 %) y la obesidad (22,5 %). El consumo de bebidas alcohólicas se encontró en el 70,7 % de los pacientes con ERC tradicional y no tradicional. Entre los factores de riesgo de la ERC no tradicional se encontró el poco consumo de agua en un 62,7 %, con respecto a la exposición directa a los agroquímicos, se encontró un 21,8 %, a predominio del sexo masculino en la región occidental. En el consumo de plantas medicinales con efecto nefrotóxico se encontró un 5,8 %, a predominio del sexo femenino en la región oriental. Existe un consumo crónico de AINES de un 5,6 %, a predominio del sexo femenino en la región paracentral del país.⁽⁶⁾

En el sistema de morbimortalidad en la web (SIMMOW) del Minsal, se registra un aumento de consultas con diagnóstico de primera vez de ERC (N18.0 – N18.9), desde el 2012 a 2018 de 6549 casos a 16 799, siendo los departamentos de San Miguel, San Salvador y San Vicente los que más datos reportan.

En el 2018, encontramos una tasa de incidencia de ERC de 2,8 por 1000 habitantes, con un mayor porcentaje en el diagnóstico de ERC no especificada, seguida de ERC estadio 5 y luego de ERC estadio 3, lo que indica que la detección se hace en etapas avanzadas de la enfermedad, esto que aumenta las complicaciones y número de muertes. Los días de estancia hospitalaria oscilan entre 1 día hasta 372 días para los casos de ERC estadio 5, donde un 10 % fallecen, de 1 a 59 días para estadio 4, de 1 a 86 días para estadio 3, de 1 a 8 días para estadio 2, 1 a 22 días para estadio 1 y de 1 a 47 días para IRC terminal, donde un 14 % fallecen. Según datos del SIMMOW, en el 2018 la tasa de mortalidad fue de 37,9 por 100 000 habitantes, el 51,1 % de estos fallecieron en casa de habitación, un 40 % fallecieron en la red hospitalaria del Minsal, un 6,1 % fallecieron en el SNS (ISS, Militar), un 1,6 % fallecieron en centros privados y un 1,1 % en otros (no especifica). Entre los tres principales diagnósticos de defunción, están, la insuficiencia renal no especificada (58 %), IRC estadio 5 (30,1 %) y IRC terminal (8,2 %), teniendo en cuenta que en esta última la mayoría fallece en la casa de habitación.⁽⁷⁾

Todos los datos anteriores nos dan una visión de la situación de la ERC en nuestro país y de los costos que esta genera, tanto en el manejo a nivel ambulatorio, como hospitalario.

Fisiopatología de ERC

El deterioro renal se puede ver afectado por el denominado glomérulo hiperfiltrante, en el que ocurre una pérdida de masa renal, que produce un incremento de la filtración glomerular en los glomérulos remanentes. Todos los cambios que se producen en la hemodinámica glomerular es considerada una respuesta de adaptación para tratar de evitar la disminución de la tasa de filtración glomerular pero que puede ocasionar pérdida progresiva de la función renal y la progresión de la enfermedad.

También se habla de una serie de mecanismos a través de los cuales el daño intersticial produce una disminución de la filtración glomerular que produce un incremento de la llegada de fluido a la mácula densa, causado por atrofia tubular (lo que disminuye la filtración glomerular), presencia de glomérulos sin túbulos, alteración del flujo sanguíneo (injuria por isquemia). La proteinuria masiva, debido a que las macromoléculas filtradas dañan las células tubulares. Además, la progresión de la ERC esta asociada con la presencia de células que infiltran el parénquima renal dañado, la producción de citoquinas inflamatorias, la angiotensina II que promueve la fibrogénesis renal directamente o por inducción del factor de crecimiento transformante beta (TGF)- β .⁽⁸⁾

Clasificación de ERC

De acuerdo a la clasificación de las guías KDIGO11 podemos clasificar la ERC en 5 estadios, según la tasa de filtración glomerular, que es la clasificación mas utilizada para establecer el diagnostico y poder establecer el manejo a utilizar.

Tabla 3. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica. Filtración glomerular.

	Estadios	Filtrado glomerular (ml/min/1.73 m ²)	Descripción
Albuminuria Proteinuria Hematuria	1	mayor 90	FG normal o elevado
	2	89-60	FG normal o ligeramente reducido
	3a	59-45	Disminución leve-moderada del FG
Insuficiencia Renal Crónica*	3b	44-30	Disminución moderada a grave del FG
	4	29-15	Disminución grave del FG
	5	menor 15 (ó diálisis)	Insuficiencia renal en fase terminal

* Para su diagnóstico los estadios 3a,3b,4 y 5 no requieren la presencia de marcadores

Tabla 4. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica. Albuminuria (puede usarse tira reactiva en orina).

Categoría	Índice Albúmina /Creatinina (mg/g)	Descripción
A1	Menor 30.	Normal a ligeramente elevada.
A2	30-300.	Moderadamente elevada.
A3	Mayor 300.	Muy elevada.

Índice A/C= relación albumina en orina al azar / creatinina en orina al azar

Guías Clínicas de Medicina Interna, MINSAL, 2018.

Justificación

La disminución de la ERC tradicional y no tradicional, en El Salvador requiere intervenciones efectivas, dirigidas al diagnóstico oportuno y al manejo adecuado. La evidencia de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad, demuestran que la detección y tratamiento precoz, pueden disminuir la progresión de la enfermedad, así como el apareamiento de complicaciones y muerte de los pacientes con ERC.

Muchas veces la sintomatología no es detectada de manera inmediata, lo que conlleva a la progresión rápida de la enfermedad hacia estadios avanzados y terminales. El adaptar una guía de práctica clínica, para el diagnóstico y tratamiento de ERC en adultos, basada en la evidencia de casos de nuestro país, es una necesidad para el personal de salud que atiende pacientes con ERC en diferentes estadios de la enfermedad, porque de esta manera se puede proveer recomendaciones informadas que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente, reducir la hospitalización, reducir costos, poder controlar la progresión de la enfermedad y disminuir las muertes.

Objetivos y población diana

Esta guía de práctica clínica se desarrolló con el objetivo de brindar recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la ERC (de causa tradicional y no tradicional) en adultos mayores de 18 años

La población diana está constituida por:

- Adultos con edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes con o sin factores de riesgo de ERC.
- Pacientes con diagnóstico de ERC temprana (estadios 1-3a).

- Pacientes con nefropatía mesoamericana

Alcance y usuarios

Esta guía de práctica clínica provee recomendaciones informadas en la evidencia para ERC tradicional y no tradicional. Las recomendaciones están dirigidas al personal del sector salud como médicos generales, familiares, internistas, nefrólogos, enfermeras, trabajadores sociales y profesionales de otras disciplinas que están involucrados en el cuidado del paciente con ERC.

La guía pretende ser usada por tomadores de decisiones y miembros de entidades gubernamentales con el fin de facilitar el proceso de implementación.

Esta guía no incluirá los siguientes aspectos clínicos y poblaciones:

- Comorbilidades no relacionadas con ERC.
- Manejo de complicaciones de trastornos minerales óseos o terapia de reemplazo renal.
- Lesión renal aguda.
- Mujeres embarazadas.
- Niños (<18 años).
- Pacientes en terapia de reemplazo renal.

Métodos

Esta sección se basa en la plantilla para la elaboración de guías informadas en la evidencia que se encuentra en la directriz para el fortalecimiento de programas nacionales de guías. ⁽⁹⁾

Composición del grupo desarrollador

El grupo contó con la participación de expertos temáticos en medicina general, nefrología, enfermería, medicina familiar, medicina interna y con un equipo compuesto por metodólogos, epidemiólogo, estadístico y salubristas.

Declaración de conflicto de intereses

Todos los miembros del grupo desarrollador, del panel de expertos, así como las personas que participaron tanto en la revisión externa, firmaron un formato de conflicto de intereses. No se identificó ningún conflicto que pueda afectar las decisiones del grupo desarrollador. El análisis se encuentra en el Anexo 1.

Declaración de independencia editorial

Se declara que el Ministerio de Salud de El Salvador a través del Instituto Nacional de Salud, y la Organización Panamericana de la Salud no influenciaron el desarrollo de esta guía.

Proceso de adaptación de la guía de práctica clínica

Se conformó un grupo desarrollador compuesto por expertos clínicos, miembros del Instituto Nacional de Salud, el Ministerio de Salud de El Salvador, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador, el cual priorizó las preguntas clínicas y las recomendaciones provenientes de la guía para el manejo de la ERC desarrollada en el año 2017 por el Ministerio de Salud de Panamá y la Organización Panamericana de la Salud ⁽¹⁰⁾.

Metodología de actualización de la evidencia y las recomendaciones de la guía para el manejo de ERC de la OPS

Siguiendo los métodos internacionales propuestos por OPS/OMS ⁽⁹⁾ se desarrolló un proceso de actualización que buscó maximizar los recursos y tiempos de desarrollo de la guía. Una vez las preguntas a responder fueron identificadas en la guía del 2017, se procedió a actualizar la evidencia por medio de revisiones sistemáticas de las evidencias actualizadas de la Organización Panamericana de la Salud: "Actualización de revisión sistemática para el manejo de la enfermedad renal crónica, 2019": la cual se encuentra en proceso de publicación. El grupo desarrollador decidió adicionar dos preguntas: una de factores de riesgo y otra de estadificación.

Búsqueda de la literatura

Una vez las preguntas a responder fueron formuladas en formato PICO, se procedió a hacer un proceso de validación de las revisiones sistemáticas incluidas y que todas las recomendaciones tuvieran evidencia que las soportara. Se realizó la validación de las estrategias de búsqueda y se concluyó que fueron adecuadas e incluyeron todos los términos claves.

El primer paso desarrollado fue la búsqueda de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase, Epistemonikos (Contiene las siguientes bases de datos actualizadas: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); PsycINFO; LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); The Campbell Collaboration online

library; JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports y EPPI-Centre Evidence Library), Center for Reviews and Dissemination (CRD) y Google Académico. Se restringió la selección de estudios a aquellos escritos en inglés y español. Las estrategias de búsqueda se encuentran disponibles en los anexos junto con el diagrama PRISMA de selección de la evidencia. La nueva búsqueda se extendió desde enero de 2014 hasta septiembre del 2019 para las revisiones sistemáticas de preguntas de intervención y desde enero de 2017 en preguntas de etiología, diagnóstico y pronóstico.

Calificación de la evidencia

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo AMSTAR-2 ⁽¹¹⁾. Cada revisión sistemática fué evaluada con respecto a su contenido, calidad y relevancia clínica para identificar aquellas de mayor calidad metodológica que deberían ser incluidas al interior de la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios con la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane ⁽¹²⁾ en las preguntas de intervención. Las RS calificadas se encuentran en los anexos. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia con ayuda del portal <https://gdt.grade.pro.org> y la calidad de la evidencia fue evaluada según el sistema GRADE (Anexo 7).

Para alcanzar la transparencia y simplicidad, el sistema GRADE ⁽¹³⁾ califica la calidad de evidencia en cuatro niveles.

Tabla 5. Niveles de calidad de la evidencia de acuerdo al sistema GRADE

Calificación	Juicio	Características
A	Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	Muy Baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Los perfiles de evidencia GRADE se encuentran en los anexos.

Formulación y contextualización de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos. Primero, el GDG revisó y reformuló las recomendaciones preliminares considerando el balance riesgo beneficio, preferencias de los pacientes, el sistema de salud de El Salvador y la evidencia local. Se realizó la revisión de las recomendaciones con el apoyo de miembros del grupo desarrollador de la guía donde se tuvo la participación 3 expertos temáticos nefrólogos quienes externaron la necesidad de incorporar aspectos importantes relacionados con la identificación de la nefrología mesoamericana del país que permita identificar factores de riesgo para lo que se requirió 3 sesiones consecutivas para dejar plasmado en el documento la nefropatía no tradicional. Otro aspecto evidenciado durante las revisiones fue el uso de medicamentos en el manejo para lo cual se requirió consultar el listado nacional de medicamentos esenciales y su disponibilidad en las instituciones que forman parte del Sistema Nacional de Salud para conocer la oferta. Para lo cual se consulta con dichas instituciones.

En segundo lugar, las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos con representantes de usuarios y de familiar de paciente quienes contribuyeron a definir la fuerza de las recomendaciones. Con la evidencia encontrada, se crearon las tablas de la evidencia a la recomendación, que además presentan los juicios de valor considerados. (Anexo 9)

Evidencia local

Con apoyo del equipo metodológico, se identificaron estudios en bases de datos y literatura gris acerca de la prevención, diagnóstico y manejo de la ERC en El Salvador, los cuales fueron evaluados e incluidos en la evidencia que apoya las recomendaciones de la guía.

Se realizó la búsqueda de los listados oficiales de medicamentos y revisión de compras recientes que han sido publicadas en sus respectivos portales web de las siguientes instituciones: Ministerio de Salud, Instituto Salvadoreño del Seguro Social e Instituto Salvadoreño de Bienestar Magisterial. Corroborando la existencia de los medicamentos en el primer nivel de atención descritos en la presente guía.

Adicionalmente se revisaron diferentes fuentes, como el repositorio de tesis de pre y post-grado de la Universidad de El Salvador, artículos de investigación sobre la situación de la enfermedad renal en el país, documentos elaborados por el Ministerio de Salud de El Salvador y los del Instituto

Nacional de Salud, incluyendo resultados y análisis de encuestas dirigidas al conocimiento de la población de El Salvador.

Buenas prácticas

Las buenas prácticas son sugerencias operativas basadas en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferentes grupos de interés, que aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes. Las buenas prácticas tienen como objetivo apoyar las recomendaciones formuladas.

Recomendaciones

Evaluación del riesgo

Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predicen la aparición de la ERC?

Población	Factores de riesgo	Desenlaces
Adultos \geq 18 años de El Salvador.	Agroquímicos Metales pesados (plomo, mercurio) Labor agrícola AINES Antecedentes familiares Anemia	1. Frecuencia de ERC 2. Frecuencia de ERC no especificada 3. Frecuencia de ERC no diabética

Resumen de la evidencia

Se identificó una revisión sistemática (Chapman 2019) ⁽¹⁵⁾ que evaluó la asociación potencial de factores de riesgo como agroquímicos, estrés ocupacional por calor, metales pesados, entre otros, con la ocurrencia de ERC de etiología desconocida o de origen no tradicional (ERCnT) (AMSTAR-2: baja). Se incluyeron 4 revisiones sistemáticas y 61 estudios observacionales primarios. Cuatro estudios fueron desarrollados en El Salvador. Se identificaron 27 reportes que evaluaron los factores relacionados con el trabajo en el sector agrícola. La mayoría de los estudios fueron realizados en Centroamérica. La exposición a agroquímicos se evaluó con 13 estudios pero el resultado no fue significativo (OR: 1,35 IC95 % 0,98-1,87) con ERCnT y hubo heterogeneidad sustancial (I^2 - 61%). La variable trabajar en agricultura mostró una asociación significativa con ERCnT (OR: 1.78 IC95 % 1,21-1,61; 15 estudios) sin embargo el metanálisis presenta alta heterogeneidad I^2 : 78 %.

Con relación a factores ambientales, se identificaron 3 revisiones sistematicas y 27 estudios primarios. La mayoría de los estudios se realizó en Asia del Sur o países no endémicos en adultos. El resultado no fué significativo entre ERCnT y metales pesados (OR: 1,29 IC95% 0,73-2,28) y tuvo una heterogeneidad sustancial I^2 : 87 %; y consumo de agua dura (OR: 1,24 IC95 % 0,43-3,52; I^2 : 89 %). La RS reporto asociación entre plomo y ERCnT con 4 estudios con riesgo significativo (OR: 1,38 IC 95% 1,01-1,88; I^2 : 0%). No se encontró asociación significativa entre estrés laboral al calor / hidratación con ERCnT (OR: 1,36 IC95 % 0,84 – 2,21; I^2 : 85 %). La calidad de la evidencia de acuerdo a GRADE es muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia y sesgo de publicación.

Evidencia local

Un estudio ecológico exploratorio realizado por VanDervort y colaboradores ⁽¹⁶⁾ evaluo la distribución espacial de ERC no especificada (ERCne) según el área cultivada y la temperatura del ambiente en El Salvador con 24762 pacientes diagnosticados con ERCne y ERC no diabética (ERCnd) entre 2005 y 2010. Las fuentes de informacion se obtuvieron del Ministerio de Salud, los datos del censo del 2007, Ministerio del Medio Ambiente y Recursos Naturales y el Ministerio de Economía. El analisis bivariado ponderado geográficamente mostro correlación entre tasas de ingreso hospitalario por ERCne y ERCnd y el porcentaje de área cultivada de caña de azucar, maiz, algodón, café, frijoles y la temperatura máxima promedio del ambiente (35,3 °C) ($p < 0,05$). Las áreas geográficas con las tasas de ingresos hospitalarios mas altos se ubicaron en el sureste de los municipios del departamento de La Paz (77,4 por cada 1000 habitantes), el departamento de San Salvador (14,4 por cada 1000 habitantes) y el departamento de La Libertad (11,4 por cada 1000 habitantes). Las regiones con los porcentajes mas elevados de cultivos de caña son San Salvador (49,3 %), el suroeste y centro de La Paz (38,1 %), noreste de San Vicente (37,4 %) y centro de Sonsonate (37,1 %). En cuanto a las regiones con mayor porcentaje de cultivos de algodón son centroeste de La Paz, centro de San Miguel y sur de Usulután. La calidad de la evidencia es baja.

Un estudio descriptivo desarrollado por Herrera y colaboradores ⁽¹⁷⁾ analizó las características clínicas y sociodemográficas de 46 pacientes diagnosticados con ERC en estadios 2, 3a y 3b entre 18 y 59 años. El estudio identifico los siguientes factores de riesgo: contacto con agroquímicos (95,7 %), ocupación agricultor (89,1 %), sudoración profusa (76,1 %), antecedentes familiares de ERC (43,5 %), anemia (43,5 %), malaria (43,5 %) y uso de AINES (41,3 %). La calidad de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es baja y muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia y sesgo de publicación (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los efectos deseables superan los riesgos al lograr realizar detección oportuna de ERC en las poblaciones con mayor probabilidad de presentar la enfermedad.
Valores y preferencias	Los expertos consideran que los pacientes brindarían de forma fácil la información requerida.
Costos (asignación de recursos)	Las recomendaciones no implican un aumento en los costos de atención.
Aceptabilidad y viabilidad	Los usuarios aceptarían esta recomendación. El panel enfatiza que aunque no existe evidencia de alta calidad, por su experiencia la identificación de factores de riesgo específicos es determinante para el manejo de la condición en El Salvador.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	1	Se recomienda vigilar e indagar por síntomas de ERC a personas con contacto con agroquímicos, ocupación agricultor, antecedente familiares de ERC, anemia, y uso de AINES. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	2	Se recomienda vigilar e indagar por síntomas de ERC de causa no tradicional a personas con los siguientes factores de riesgo: trabajadores agrícolas, fumigadores y manipuladores de productos químicos, personas que residen en zonas contaminadas con residuos de pesticidas, alta concentración de metales pesados en suelo o agua, trabajadores sometidos a estrés térmico y deshidratación, antecedentes de bajo peso al nacer, consumo de medicina tradicional y en zonas donde se ha demostrado alta prevalencia de enfermedad renal. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Diagnóstico

Pregunta 2. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las ecuaciones de estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) como medida de función renal?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Patrón de oro
Adultos mayores de 18 años con sospecha de ERC.	1. Ecuaciones con creatinina sérica (CKD-EPI). 2. Ecuaciones con cistatina C. 3. Ecuaciones con creatinina sérica y cistatina C (combinadas).	- Tasa de filtración glomerular mediante aclaramiento de inulina urinario o plasmático, iohexol, iotalamato, PAH, DTPA, EDTA.

Resumen de la evidencia

En la búsqueda de la literatura se seleccionaron cuatro RSL pertinentes a la pregunta clínica (Qiu 2017, McFadden 2018, Cheuiche 2019 y Oscanoa 2018) ^(18–21). Tres de ellas fueron revisiones sistemáticas con metanálisis (Qiu 2017, McFadden 2018 y Cheuiche 2019) ^(18–20). Particularmente, Qiu et al., (2017) ⁽¹⁸⁾ evaluó las características operacionales de las ecuaciones con creatinina y cistatina C séricas. McFadden et al., (2018) ⁽¹⁹⁾ evaluó el sesgo promedio y la exactitud de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD en la población de cuidado primario. Cheuiche et al., (2019) ⁽²⁰⁾ evaluaron la exactitud de las ecuaciones con cistatina C en población con diabetes mellitus. Por último, Oscanoa et al., (2017) ⁽²¹⁾ resumió de forma narrativa la exactitud de las ecuaciones CKD-EPI (creatinina) y BIS1 en pacientes mayores de 60 años. Todas las revisiones sistemáticas obtuvieron una calificación muy baja con la herramienta AMSTAR-2. Los motivos principales fueron que no se reportó un protocolo de la RS (3/4), no presentan un listado de estudios excluidos (4/4) o de las fuentes de financiación de los estudios incluidos (4/4) y no investigan el impacto de la calidad de los estudios en los resultados (3/3).

Qiu et al., (2017) ⁽¹⁸⁾ encontró que el diagnóstico de ERC con el cálculo de TFGe tiene una capacidad discriminativa similar entre las ecuaciones de cistatina C sérica (SCysC) (AUC: 0.93 IC 95 % 0.91 – 0.95) y las de creatinina sérica (SCr) (AUC: 0.93 IC 95 % 0.91 – 0.95). La exactitud, dada por el *odds ratio* diagnóstico (DOR) combinado, fue mayor con las ecuaciones de SCysC (DOR: 41,6 IC 95 % 28,3 – 61,6; I²: 43 %) que con SCr (DOR: 28,4 IC 95 % 19,4 – 41,6; I²: 50 %). De la misma manera, en la estimación de la sensibilidad de ambos métodos, se reportan valores más altos con ecuaciones de SCysC que con SCr en puntos de corte de 60 ml/min/1.73 m² y 90 ml/min/1.73 m². Por el contrario, las ecuaciones con SCr resultan más específicas que las de SCysC, especialmente en el punto de corte de 90 ml/min/1.73 m². (Tablas 10 y 11).

Tabla 10. Características operativas de las ecuaciones de creatinina sérica y cistatina C sérica con punto de corte 60 ml/min/1.73 m².

	Creatinina sérica					Cistatina C sérica				
	N	Valor	IC 95 %	I ²	Certeza	N	Valor	IC 95 %	I ²	Certeza
Sensibilidad	2	0.75	0.68–0.82	0.73	Muy baja	4	0.94	0.90–0.96	0	Moderada
Especificidad	2	0.88	0.83–0.92	0.54	Baja	4	0.86	0.78–0.91	0.72	Muy baja

Tabla 11. Características operativas de las ecuaciones de creatinina sérica y cistatina C sérica con punto de corte 90 ml/min/1.73 m².

	Creatinina sérica					Cistatina C sérica				
	N	Valor	IC 95 %	I ²	Certeza	N	Valor	IC 95 %	I ²	Certeza
Sensibilidad	6	0.79	0.62–0.90	0.96	Muy baja	8	0.83	0.74–0.89	0.92	Muy baja
Especificidad	6	0.95	0.85–0.98	0.95	Muy baja	8	0.90	0.82–0.95	0.85	Muy baja

McFadden et al., (2018) ⁽¹⁹⁾ encontró evidencia a favor con menor sesgo promedio¹ de la ecuación CKD-EPI, comparada con la ecuación MDRD, en pacientes con TFGm \geq 60 ml/min/1.73 m² reclutados de atención primaria (-2.16 ml/min/1.73 m² IC 95 % -3.16 – -1.12; I²: 74 %; GRADE: muy baja). De la misma manera, hubo evidencia a favor de una mayor exactitud diagnóstica² con la ecuación CKD-EPI que con MDRD en esta misma población de pacientes (4,57 % IC 95 % 2,90 – 6,23; I²: 70 %; GRADE: muy baja). En pacientes con TFGm < 60 ml/min/1.73 m², hubo evidencia de no diferencia clínicamente importante entre las dos ecuaciones, tanto en el sesgo promedio (-0.93 ml/min/1,73 m² IC 95 % -2,33 – -0.48; I²: 66 %; GRADE: muy baja) como en la exactitud diagnóstica (0,06 % IC 95 % -1,00 – 1,12; I²: 0 %; GRADE: muy baja).

Cheuiche et al., (2019) ⁽²⁰⁾ evaluaron la exactitud diagnóstica de las ecuaciones basadas en cistatina C o combinadas en pacientes diabéticos con el P30. Encontraron que las pruebas con exactitud, al menos aceptable (P30 \geq 80 %), fueron, en primer lugar, la CKD-EPI combinada (0,88 IC 95 % 0,75 – 0,94; I²: 0 %; GRADE: baja) y en segundo lugar, la CKD-EPI con cistatina C (0,84 IC 95 % 0,71 – 0,92; I²: 0 %; GRADE: muy baja). La tercera en la que se presentó mayor exactitud fue la ecuación de Tan (0,77 IC 95 % 0,67 – 0,76; I²: 4 %; GRADE: muy baja). Las ecuaciones restantes tuvieron un P30 menor a 75 % (GRADE: muy baja).

Oscanoa et al., (2018) ⁽⁷⁶⁾ encontró que de los estudios seleccionados en su análisis, hubo un mayor número de estudios con P30 mayor a 80 % con la ecuación BIS1 (6/9; 66,6 %) que con CKD-EPIcr (5/16; 31.3 %). En TFGm mayores de 60 ml/min/1.73 m², el porcentaje de estudios con P30 aceptable fue mayor con la ecuación BIS1 (5/5, 100 %) que con CKD-EPIcr (5/7, 71,4 %) (GRADE: muy baja).

¹ Diferencia entre TFGe y TFGm.

² P30: porcentaje de valores de TFGe en el 30 % de TFGm.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	<p>La certeza en la evidencia en las características operacionales en Qiu et al., (2017) fue de muy baja a moderada por riesgo de sesgo serio e inconsistencia muy seria.</p> <p>La certeza en la evidencia en las medidas de sesgo y exactitud en Mc Fadden et al., (2018) es muy baja debido al riesgo de sesgo serio e inconsistencia muy seria.</p> <p>La certeza en la evidencia en las medidas de sesgo (P30) en Cheuiche et al., (2019) fue muy baja por inconsistencia e imprecisión.</p> <p>La certeza en la evidencia en las medidas de sesgo (P30) en Oscanao et al., (2018) fue muy baja por inconsistencia y aplicabilidad serias (Anexo 7).</p>
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	La evidencia indica una mayor exactitud de la ecuación CKD-EPI en población general con TFGm ≥ 60 ml/min/1.73 m ² . En población mayor de 60 años, se debe considerar la ecuación BIS1. La ecuación CKD-EPI con cistatina C o en combinación con creatinina presenta una adecuada exactitud en pacientes diabéticos. No se encuentran efectos indeseables con estas técnicas diagnósticas.
Valores y preferencias	Se considera que los pacientes aceptan las pruebas recomendadas por los expertos para el manejo de ERC.
Costos (asignación de recursos)	Shardlow et al., (2017) ⁽²²⁾ calculó los costos de implementar una estrategia de diagnóstico de la guía NICE con TFG _{cistatina c} en pacientes con ERC estadio 3 del cuidado primario en el Reino Unido. Encontró que el costo de la prueba con cistatina-C fue £3. Sin embargo, dado que con la ecuación se reclasifican 59 % en estadios más avanzados los costos se incrementan por monitoreo y referencia a £20. Esto le representaría £31 millones de sobrecosto al sistema de salud de Inglaterra. Por tanto, sin que represente una mejoría en la predicción y con costos más elevados, la estrategia de diagnóstico con TFG _{cistatina c} no parece viable. Por el contrario, la estrategia combinada TFG _{cistatinaC-creatinina} sólo incrementaría los costos por paciente en £8.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos en El Salvador aceptarían la prueba que es accesible a todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de Recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	3	Se recomienda la ecuación CKD-EPI para la estimación de la TFG en pacientes con sospecha de ERC en la población de atención primaria con el fin de realizar su diagnóstico. Para obtener la calculadora de CKD-EPI ecuación, dar clic en el siguiente enlace: https://www.kidney.org/apps/professionals/egfr-calculator Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	4	Se recomienda determinar los criterios de ERC con el seguimiento de la TFG. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 3. ¿Cuál es el sistema para clasificar a los pacientes diagnosticados con ERC?

Resumen de la evidencia

Se identificó la guía de práctica para la evaluación y manejo de enfermedad renal crónica desarrollada por el Kidney disease: Improving global outcomes CKD Work Group (KDIGO), publicada en el año 2012 ⁽²³⁾ y presenta recomendaciones para clasificar los pacientes con ERC. La guía tiene una evaluación del 60 % en el componente metodológico de acuerdo al instrumento AGREE II. La guía no presenta la evidencia asociada a la recomendación, dado que se formuló mediante consenso en una reunión internacional de expertos.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es muy baja, ya que proviene de consenso de expertos nacionales e internacionales.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los beneficios de aplicar las recomendaciones a los pacientes superan los riesgos.
Valores y preferencias	Los pacientes estarían de acuerdo con que se clasifique la condición con el mejor sistema disponible.
Costos (asignación de recursos)	La implementación de la recomendación no implica un aumento en los costos.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos en El Salvador aceptarían la prueba que es accesible a todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen																																																									
Fuerte a favor	5	Se recomienda clasificar a los pacientes con enfermedad renal crónica con base en la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular y la categoría de la albuminuria. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.																																																									
Punto de buena practica	√	Se debe identificar cuando sea posible la causa de ERC con base a la presencia o ausencia de enfermedad sistémica.																																																									
Punto de buena practica	√	En casos de ERC por hipertensión y diabetes, se debe realizar ultrasonido renal. En casos donde la causa de la ERC no está identificada o presente proteinuria o hematuria persistente, se debe referir para realizar biopsia renal de acuerdo a la capacidad del establecimiento de salud.																																																									
Fuerte a favor	6	Se recomienda asignar las categorías de tasa de filtración glomerular de acuerdo a la siguiente tabla: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" rowspan="2">Pronóstico de la ERC según FGE y Albuminuria KDIGO 2012</th> <th colspan="3">Categorías por albuminuria, descripción e intervalo.</th> </tr> <tr> <th>A1</th> <th>A2</th> <th>A3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Normal o aumento leve</td> <td>Aumento moderado</td> <td>Aumento grave.</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td><30 mg/g <3 mg/mmol</td> <td>30- 300 mg/g 3-29 mg/mmol</td> <td>>300 mg/g ≥30mg/mmol</td> </tr> <tr> <td>Categorías por FGE, descripción y rango (ml/min/1.73 m2)</td> <td>G1</td> <td>Normal o alto</td> <td>> 90</td> <td style="background-color: #90EE90;"></td> <td style="background-color: #FFD700;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>G2</td> <td>Levemente disminuido</td> <td>60-89</td> <td style="background-color: #FFD700;"></td> <td style="background-color: #FFA500;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>G3a</td> <td>Descenso leve-moderado</td> <td>45-59</td> <td style="background-color: #FFA500;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>G3b</td> <td>Descenso moderado-grave</td> <td>30-44</td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>G4</td> <td>Descenso grave</td> <td>15-29</td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>G5</td> <td>Fallo renal</td> <td><15</td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. ERC: enfermedad renal crónica; Fge: Filtrado glomerular estimado.</p> <p>Tomado de los "Lineamientos técnicos para la atención de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica". Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ .</p>	Pronóstico de la ERC según FGE y Albuminuria KDIGO 2012			Categorías por albuminuria, descripción e intervalo.			A1	A2	A3				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave.				<30 mg/g <3 mg/mmol	30- 300 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g ≥30mg/mmol	Categorías por FGE, descripción y rango (ml/min/1.73 m2)	G1	Normal o alto	> 90				G2	Levemente disminuido	60-89				G3a	Descenso leve-moderado	45-59				G3b	Descenso moderado-grave	30-44				G4	Descenso grave	15-29				G5	Fallo renal	<15		
Pronóstico de la ERC según FGE y Albuminuria KDIGO 2012						Categorías por albuminuria, descripción e intervalo.																																																					
			A1	A2	A3																																																						
			Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave.																																																						
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30- 300 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g ≥30mg/mmol																																																						
Categorías por FGE, descripción y rango (ml/min/1.73 m2)	G1	Normal o alto	> 90																																																								
	G2	Levemente disminuido	60-89																																																								
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59																																																								
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44																																																								
	G4	Descenso grave	15-29																																																								
	G5	Fallo renal	<15																																																								

Tratamiento no farmacológico

Pregunta 4. ¿Las dietas bajas en sodio reducen la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?

Resumen de la evidencia

El resultado de la búsqueda fue una RS (McMahon 2015)⁽¹⁴⁾ con calificación alta con la herramienta AMSTAR-2. La RS tuvo como objetivo evaluar los beneficios y los riesgos de la restricción de sodio

en la dieta de pacientes con ERC. Los autores incluyeron estudios experimentales y cuasiexperimentales que compararon una alta con una baja ingesta de sodio (2 g de sal/d, como mínimo) en cualquier estadio de la ERC. No encontraron suficientes estudios para hacer inferencias de desenlaces como mortalidad y riesgo de progresión a estadio final de ERC.

En los desenlaces de efectividad, los autores analizaron si la intervención disminuía la progresión de la TFGe y la proteinuria. El primer desenlace se evaluó a través de un metanálisis que incluyó dos estudios experimentales que realizaron un seguimiento entre 2 y 26 semanas. Los autores reportaron que, aunque hubo evidencia a favor de la disminución de la TFGe con la dieta baja en sodio, la diferencia con el control no fue clínicamente importante (DM -1,14 mL/min/1,73 m² IC 95 % -4,38 – 2,11) (GRADE: baja). Por otra parte, la evaluación de la progresión de la proteinuria incluyó cuatro estudios que no pudieron ser sintetizados cuantitativamente. En el análisis cualitativo, se observó un intervalo de disminución de proteinuria entre 21 % y 49 % (GRADE: baja).

En cuanto a los eventos adversos, la RS informa un aumento en el riesgo de presentar hipotensión sintomática en aquellos que recibieron la dieta con restricción de sodio y el grupo control (RR 5,95 IC 95 % 0,74 – 0,98) (GRADE: muy baja). Sin embargo, no se observó el mismo efecto en los valores de colesterol sérico (tres estudios; DM -0,23 mmol/l IC 95 % -0,57 – 0,10³) (GRADE: baja).

La actualización de la búsqueda encontró una referencia adicional (Saran 2017) ⁽²⁴⁾ (HSC: alto riesgo de sesgo). Se trató de un experimento cruzado de dos etapas: dieta con restricción de sodio (< 2 g sal/d) o dieta estándar, por cuatro semanas, en pacientes con ERC estadio 3 o 4. Aunque los autores tenían como objetivo secundario estudiar la progresión de albuminuria, no la reportaron. En cuanto a hipotensión sintomática, no observaron ningún evento en el periodo de seguimiento.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia se encuentra entre muy baja y baja, debido al riesgo de sesgo en los estudios primarios e imprecisiones muy serias (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los panelistas estuvieron de acuerdo que es muy importante la evaluación de la dieta baja en sodio para el tratamiento no

³ DM -8.89 mg/dl IC 95 % -22.1 – 3.9.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
	<p>farmacológico de la ERC y evitar variabilidad en el manejo de los mismos.</p> <p>Un experto temático refiere que en el caso de la nefropatía mesoamericana, se debe individualizar la dieta por la presentación del cuadro clínico con pérdida de sales.</p>
Valores y preferencias	<p>Se identificaron dos revisiones sistemáticas ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾ que evaluaron las experiencias y preferencias en pacientes con ERC con respecto a las restricciones dietarias que les fueron ordenadas. Dentro de las temáticas principales encontraron que los parientes y médicos hacían sentir a los pacientes como niños cuando les explicaban y controlaban sus dietas. Algunos catalogaron a sus familiares como la «policía de la dieta». También reportaron que recibieron consejos no solicitados sobre sus dietas. Por los anteriores motivos, los pacientes prefirieron guardar secretos sobre violaciones a su dieta para evitar regaños.</p> <p>En cuanto a su interacción social, los pacientes preferían muchas veces no asistir a reuniones porque no aceptar ciertas comidas los delataba y los obligaba a dar explicaciones sobre su enfermedad. Por otra parte, con relación a la familia, los pacientes se sintieron culpables de que su familia tuviera que adoptar su misma dieta (insípida y desabrida). También manifestaron que la dieta los hacía sentir letárgicos, malnutridos. Las recomendaciones que les daban podían ser contradictorias si sufrían de alguna comorbilidad. Por eso preferían ser tratados por una nutricionista renal que fuera más asertiva y conocedora de su situación. La adherencia se volvió manejable en los pacientes cuando entendieron las consecuencias en su salud al no seguir la dieta recomendada. Los exámenes de laboratorio fueron una fuente de control, los pacientes los tomaban para poder ajustar su régimen dietario. Algunas otras estrategias que utilizaron los pacientes para adaptarse fueron: libros de recetas para pacientes renales, listas de alimentos con su contenido nutricional, contacto permanente con el nutricionista o con pares y la participación de quien compra y cocina los alimentos en las sesiones educativas.</p> <p>Tong et al., (2009) ⁽²⁶⁾ exploraron las experiencias y perspectivas de pacientes que viven con ERC en ocho grupos focales de tres ciudades australianas. Los participantes sintieron que recibieron mensajes contradictorios sobre la ingesta de sal. Entienden qué minerales deben restringir, pero requieren más información sobre los alimentos que deben comprar y su preparación. Además, sintieron que tenían dos prioridades encontradas: el cumplimiento de las restricciones dietarias y la participación en reuniones sociales.</p>

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Costos (asignación de recursos)	Los panelistas refieren que la dieta no tiene ningún impacto en los costos del Sistema de salud ni en los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos considera que se puede encontrar alguna resistencia en la aceptabilidad de la dieta, sin embargo, resaltan la importancia de esta. Están de acuerdo en la inclusión de la dieta baja en sodio en los pacientes con ERC tradicional, no así para la enfermedad renal mesoamericana. Se considera que todo el personal asistencial va aceptar la recomendación.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Condicional a favor	7	Se sugiere la dieta con restricción de sodio (2 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio por día) en pacientes con ERC en estadios tempranos para la disminución de la proteinuria. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○.
Punto de buena práctica	√	Se recomienda la monitorización y educación sobre episodios de hipotensión sintomática en pacientes con ERC en estadios tempranos a quienes se les ha restringido la ingesta de sodio en la dieta.
Fuerte a favor	8	Se recomienda que en los pacientes con ERC de causa no tradicional, se individualice la ingesta de sodio con relación a su condición clínica, por presentar un cuadro clínico específico. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 5. ¿Son las dietas con bajo aporte proteico efectivas para el manejo de pacientes con ERC?

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo dos RS que cumplieron con los criterios de la pregunta clínica (Hahn 2018 y Rughooputh 2015) ^(27,28). En la RS de Hahn (2018) ⁽²⁷⁾, el objetivo fue determinar la eficacia de las dietas con bajo aporte proteico en la prevención de la progresión natural de la ERC (AMSTAR-2: alta). Para esto, los autores seleccionaron estudios experimentales o cuasiexperimentales, con un mínimo de doce meses de seguimiento y que incluyeran pacientes sin diabetes en estadios 3 a 5 que no estuvieran en diálisis o tuvieran antecedente de trasplante renal. Por otra parte, la RS de Rughooputh et al., (2015) (AMSTAR-2: baja) ⁽²⁸⁾ estudió la dieta baja en proteínas sin suplementos, comparada con dieta libre, en la progresión de la enfermedad renal crónica en el subgrupo de pacientes diabéticos.

Los resultados de la RS de Hahn et al., (2018) ⁽²⁷⁾ indican que la evidencia es insuficiente para sustentar un efecto de la dieta de bajo aporte proteico (0,5 to 0,6 g/kg/d), comparada con la dieta

normal ($\geq 0,8$ g/kg/d), para la disminución de la mortalidad (Estudios: 5; RR: 0,77 IC 95 % 0,51 – 1,18; I^2 : 0 %; GRADE: baja), progresión a diálisis o trasplante renal (Estudios: 6; RR 1,05 IC 95 % 0,73 – 1,53; I^2 : 62 %; GRADE: muy baja) o cambio en la TFG (Estudios: 8; DME -0,18 IC 95 % -0,75 – 0,38; I^2 : 96 %; GRADE: muy baja).

En cuanto al efecto de la dieta con *muy bajo* aporte proteico (0,3 to 0,4 g/kg/d), en comparación con la dieta con *bajo* aporte proteico, la evidencia sólo apoya la disminución en la progresión a diálisis o trasplante renal (Estudios: 6; RR: 0,64 IC 95 % 0,49 – 0,85; I^2 : 56 %). Por el contrario, la evidencia fue insuficiente para apoyar un efecto en la disminución de la mortalidad (Estudios: 5; RR 1,26 IC 95 % 0,62 – 2,54; I^2 : 0 %), cambio en la TFG (Estudios: 6; DME 0,12 IC 95 % -0,27 – 0,52; I^2 : 68 %) o en el aumento de malnutrición (Estudios: 15; RR 1,31 IC 95 % 0,42 – 4,13; I^2 : 0 %). La «certeza en la evidencia», de acuerdo al método GRADE, fue calificada como «Muy Baja» para todos los desenlaces evaluados.

En el análisis de subgrupos por la etiología de la ERC, Rughooputh et al., (2015)⁽²⁸⁾ reportan que hubo evidencia a favor de la dieta baja en proteínas sin suplementos, en comparación con la dieta libre, en la población de no diabéticos o diabéticos tipo 1 (Estudios: 9; DM -1,50 ml/min/1,73 m² por año IC 95 % -2,73 – -0,26; I^2 : 83 % GRADE: baja), pero fue insuficiente en la de diabéticos tipo 2 (Estudios: 4; DM -0,17 ml/min/1,73 m² por año IC 95 % -1,88 – 1,55; I^2 : 0 %; GRADE: moderada). En el análisis por TFG basal, se encontró evidencia a favor de la intervención con dieta hipoproteica en aquellos con cifras basales menores a 60 ml/min/1,73 m² por año (Estudios: 7; DM -1,26 ml/min/1,73 m² por año IC 95 % -2,41 – -0,11; I^2 : 88 %; GRADE: moderada) y fue insuficiente en aquellos con cifras iguales o mayores a 60 ml/min/1,73 m² por año (Estudios: 8; DM -0,35 ml/min/1,73 m² por año IC 95 % -1,40 – 0,70; I^2 : 0 %).

No se encontraron nuevos estudios en la actualización de la búsqueda.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia se encuentra entre muy baja y baja por riesgo de sesgo en los estudios primarios, inconsistencia e imprecisión muy seria (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	La evidencia soporta la dieta de muy bajo aporte proteico (0,3 to 0,4 g/kg/d) para la disminución de progresión a diálisis o trasplante renal, comparada con dieta de bajo aporte proteico.

	Los panelistas refieren que los beneficios son mayores que los riesgos.
Valores y preferencias	Chiang et al., (2017) ⁽²⁹⁾ evaluaron la experiencia con la dieta hipoproteica de 15 pacientes con ERC, estadios 3b a 5 (Taiwan). Encontraron que los pacientes tuvieron confusión sobre los alimentos que debían consumir apenas se les ordenó la dieta (no entendían que eran «proteínas»); dificultades con la preparación de los alimentos y con el cambio en la dieta. Además, una vez controlaron la dieta, sintieron que su vida transcurría normalmente.
Costos (asignación de recursos)	Mennini et al., (2014) encontró que la dieta muy baja en proteínas fue dominante sobre la moderada en todos los años de seguimiento (2, 3, 5 y 10 años). Esto se debió a que el tratamiento fué más económico y, a la vez, más efectivo en los años ganados de calidad de vida.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos mencionan que este tipo de dieta baja en proteínas, es de las que más cumplen los pacientes. Uno de los panelistas expertos menciona, que el tipo de dieta baja en proteínas es diferente para los pacientes con ERC tradicional y no tradicional.

Recomendaciones

Grado de Recomendación	No	Resumen
Condicional en contra	9	Se sugiere no formular dietas de bajo o muy bajo aporte proteico en pacientes con ERC estadios 1-3 para disminuir la mortalidad o progresión a diálisis o trasplante renal. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Punto de buena práctica	√	Se debe individualizar la formulación de dietas de bajo o muy bajo aporte proteico en pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 1.
Fuerte a favor	10	Se recomienda que en los pacientes con ERC no tradicional, se individualice la ingesta de sodio con relación a su condición clínica por presentar un cuadro clínico específico. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Pregunta 6. ¿El ejercicio físico reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica.?

Población	Intervención / comparador	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con ERC.	Ejercicio físico vs. No realizar ejercicio físico.	<ol style="list-style-type: none"> Reducción de la progresión de la enfermedad. <ol style="list-style-type: none"> Estadio final de ERC. TFGe. Calidad de vida. Eventos adversos.

		<ul style="list-style-type: none"> a. Lesiones osteomusculares b. Eventos cardiovasculares
--	--	--

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificaron tres revisiones sistemáticas pertinentes a la pregunta clínica (Cheema 2014, Barcellos 2015 y Wyngaert 2018) ⁽³⁰⁻³²⁾. Cheema et al., (2014) ⁽³⁰⁾ evaluó el efecto de un entrenamiento progresivo de resistencia en la calidad de vida en pacientes en todos los estadios de la ERC (AMSTAR-2: muy bajo). Sin embargo, sólo un estudio incluyó pacientes que no estuvieran en diálisis (Castañeda, 2001; n=26) ⁽³³⁾. Barcellos et al., (2015) ⁽³¹⁾ evaluaron la efectividad del ejercicio en pacientes con ERC en cualquier estadio de la enfermedad (AMSTAR-2: muy bajo). En general, la duración de las sesiones fue de 30 a 90 minutos, intensidad leve a moderada y en un ambiente supervisado. Esta RS incluyó dos experimentos clínicos que analizaron la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes sin tratamiento dialítico. Por último, Wyngaert et al., (2018) ⁽³²⁾ comparó la efectividad del ejercicio aeróbico o de resistencia con el manejo estándar en pacientes con ERC estadios 2-4 (AMSTAR-2: muy bajo).

En la actualización de la búsqueda se encontraron tres experimentos clínicos adicionales (Aoike 2017, Tang 2017 y Barcellos 2018) ⁽³⁴⁻³⁶⁾. Aoike et al., (2017) ⁽³⁴⁾ y Tang et al., (2017) ⁽³⁵⁾ compararon el efecto de un programa de ejercicio en la calidad de vida relacionada con la salud con el manejo usual en pacientes con ERC. Por su parte, Barcellos et al., (2018) ⁽³⁶⁾ evaluó un programa de ejercicio aeróbico y de resistencia en la disminución de la TFGe en pacientes con ERC hipertensos no diabéticos.

Wyngaert et al., (2018) ⁽³²⁾ encuentran evidencia a favor del ejercicio aeróbico o de resistencia, comparado con manejo estándar, en la disminución de la progresión de la ERC determinada por el aumento en la TFGe (Estudios: 10; DM 2,16 ml/min/ 1,73 m² IC 95 % 0,18 – 4,13; I²: 50 %; GRADE: baja). En el análisis de subgrupos, la evidencia en los datos muestra un efecto favorable del ejercicio aeróbico en este mismo desenlace (Estudios: 6; DM 3,04 ml/min/ 1,73 m² IC 95 % 1,32 – 4,76; I²: 19 %; GRADE: baja), pero fue insuficiente para afirmar un beneficio con la combinación de ejercicios aeróbico y de resistencia (Estudios: 4; DM 0.66 ml/min/ 1,73 m² IC 95 % -3,72 – 5,04; I²: 59 %; GRADE: muy baja). Un estudio adicional se agregó a este último metanálisis a partir de la actualización de la

búsqueda (Barcellos 2018), pero no cambió la interpretación de la evidencia sobre esta intervención (Estudios: 5; DM 0,53 ml/min/ 1,73 m² IC 95 % -2,69 – 3,75; I²: 46 %; GRADE: muy baja).

Barcellos et al., (2015) ⁽³¹⁾ incluyó un estudio (Fitts 1999) ⁽³⁷⁾ cuyos resultados son evidencia a favor del programa de ejercicio, comparado con el control, en la mejoría de los puntajes físico y total del Perfil de Impacto de Enfermedad (*Sickness Impact Profile – SIP*) a los seis (3,3 vs. 9,8; $p < 0,05$) y doce meses postratamiento y (3,9 vs. 9,7; valor de p reportado como no significativo). No se encontraron cambios en el puntaje psicosocial. De la misma manera, en el estudio de Headley et al., (2014) ⁽³⁸⁾ se encuentra evidencia a favor del aumento en el puntaje de la escala SF-36 en el funcionamiento físico (15,72 IC 95 % 3,07 – 28,4; GRADE: muy baja), vitalidad (12,96 IC 95 % 0,04 – 28,88; GRADE: muy baja) y dolor corporal (21,29 IC 95 % 3,54 – 39,04; GRADE: muy baja) con el programa de ejercicio. Sin embargo, no se encontró mejoría significativa en el resto de dominios de la escala. Aoike et al., (2017) reportan evidencia de que un programa de ejercicio produce aumento en los puntajes de SF-36 en los dominios de funcionamiento físico, dolor corporal, percepción global de salud y vitalidad en el grupo entrenado en el centro ($p < 0,05$ vs basal); en el grupo entrenado en casa, los pacientes mejoraron en todos los dominios excepto por el de funcionamiento físico ($p < 0,05$ vs basal) (GRADE: moderada). Tang et al., (2017) ⁽³⁵⁾ ($n=90$) encontraron que un programa de ejercicio aeróbico, comparado con manejo usual, mejoró la calidad de vida relacionada con salud (KD-QOL36), en promedio, en el listado de síntomas y problemas (2,49 vs. 0,38, $p=0,00$), los efectos de la enfermedad renal (1,90 vs. -1,56, $p=0,005$), la carga de la enfermedad renal (-0,45 vs -15,3, $p < 0,001$) y los componentes físico (1,08 vs -0,74, $p=0,045$) y mental (1,87 vs 4,53, $p=0,002$) del SF-12 en adultos con ERC temprana (estadios 1 a 3) (GRADE: moderada).

En la RS de Cheema et al., (2014) ⁽³⁰⁾, cuatro estudios reportaron que no se presentaron eventos adversos (uno de ellos en población sin terapia dialítica); uno informó que no hubo diferencias entre la intervención y control (población en diálisis); otro más informó sobre la ruptura del músculo supraespinoso derecho en un adulto mayor que se manejó de forma conservadora. En los experimentos clínicos de Tang (2017) ⁽³⁵⁾ y Aoike (2017) ⁽³⁴⁾ no se reportaron efectos secundarios con los programas de ejercicio en casa o en un centro de entrenamiento.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es de muy baja a moderada por riesgo de sesgo muy serio e imprecisión seria (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	La evidencia apoya el efecto benéfico de los programas de ejercicio aeróbico en el riesgo en la disminución del deterioro de la TFGe y la mejoría de la calidad de vida relacionada con salud. Los efectos secundarios de los programas de ejercicio no fueron reportados por varios de los estudios. Sin embargo, en los que sí tuvieron dicho reporte, las lesiones fueron infrecuentes y sólo requirieron manejo conservador.
Valores y preferencias	Clarke et al. (2015) ⁽³⁹⁾ estudió las motivaciones y barreras de 30 pacientes con ERC en estadios 3 a 5 (Gran Bretaña) para la práctica de ejercicio, con las técnicas de grupos focales y entrevistas semiestructuradas. Las principales barreras reportadas fueron la presencia de comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares y respiratorias, y síntomas como la fatiga, la falta de aire y el dolor articular. Otras barreras fueron la falta de acceso a lugares de práctica de ejercicio cercanos a su hogar o el clima desfavorable. Sin embargo, también anotaron que el ejercicio les ofrecía sensación de bienestar, los protegía contra complicaciones relacionadas con la edad y otras enfermedades, y disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares. Esta muestra prefirió realizar ejercicio con otros pacientes con ERC y no con pacientes más saludables; en grupos; con metas concertadas, pero evaluadas por un profesional; inicialmente con asesoría personalizada, pero con instrucciones para realizarla cerca de su hogar (al aire libre y no en gimnasios); y de tipo caminata. La mejoría clínica y funcional fue una motivación importante para la práctica de ejercicio.
Costos (asignación de recursos)	No se considera que la implementación de las recomendaciones implique un aumento en los recursos.
Aceptabilidad y viabilidad	Una de las principales barreras reportadas fue la falta de acceso a lugares de práctica de ejercicio cercanos a su hogar o el clima. Es posible que no todos los pacientes tengan acceso a programas de ejercicio.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Condicional a favor	11	Se sugiere que los pacientes con ERC estadios 1 a 3 participen de un programa de ejercicio aeróbico que los conduzca progresivamente a la realización de sesiones de 30 a 45 minutos, de intensidad baja a moderada, al menos cinco veces a la semana, para la disminución de la progresión en el descenso de la Tasa de filtración glomerular y la mejoría de la calidad de vida relacionada con salud. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica	√	Se debe realizar una prescripción individualizada de ejercicio para los pacientes con ERC estadios 1 a 3a. Las primeras sesiones del programa deben realizarse bajo la supervisión de expertos en un centro de entrenamiento*.
-------------------------	---	--

*Convenio MINSAL – INDES. Pasaporte para una Vida Saludable, año 2018. MINSAL.

Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los sistemas de apoyo al autocuidado en los pacientes con ERC?

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificaron tres revisiones sistemáticas pertinentes a la pregunta clínica (Peng 2019, Zimbudzi 2018 y Lee 2016) ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Peng et al., (2019) (AMSTAR-2: Bajo) evaluó la efectividad de las intervenciones de autocuidado, comparadas con manejo usual, en la progresión de la enfermedad y la mortalidad por todas las causas en adultos con ERC confirmada y que no estuvieran en terapia de remplazo renal (n=2540). Zimbudzi et al., (2018) analizaron el efecto de los sistemas de apoyo al autocuidado en la calidad de vida de 651 pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y 2) y ERC estadios 3 a 5 (AMSTAR-2: bajo). Lee et al., (2016) ⁽⁴²⁾ (AMSTAR-2: muy bajo) estudiaron los efectos de los programas de autocuidado, en comparación con el manejo usual, en la calidad de vida relacionada con salud de pacientes con ERC (n=389). Las intervenciones incluyeron programas de entrenamiento en adaptación, consejería nutricional individualizada, intervenciones psicosociales grupales, programas educativos de autocuidado y programas de apoyo al autocuidado.

Peng et al., (2019) ⁽⁴⁰⁾ no encontraron evidencia a favor de intervenciones de autocuidado que implicaran cambios en los estilos de vida, comportamiento médico o de tipo multifactorial en la mortalidad por cualquier causa (Estudios 5; RR 1,13 IC 95 % 0,68 – 1,86; I²: 0 %; GRADE: muy baja), riesgo de diálisis (Estudios 5; RR 1,35 IC 95 % 0,84 – 2,19; I²: 0 %; GRADE: baja) o cambios en la TFG (Estudios 8; DME -0,01 IC 95 % -0,23 – 0,21; I²: 64 %; GRADE: muy baja). Los autores también informan que en cuatro de los estudios evaluados no se reportaron efectos secundarios durante el seguimiento.

Zimbudzi et al., (2018) ⁽⁴¹⁾ analizó dos estudios (n=138) para detectar el efecto de los sistemas de apoyo al autocuidado en la calidad de vida con las escalas EuroQol y ADDQoL. No encontraron evidencia a favor del aumento en la calidad de vida con la intervención mencionada en la población

de pacientes con diabetes mellitus y ERC (Estudios 8; DME -0,03 IC 95 % -0,36 – 0,31; I²: 0 %; GRADE: muy baja).

Lee et al., (2016) ⁽⁴²⁾ encontraron evidencia de un efecto moderado a favor de los programas de autocuidado, comparados con manejo usual, en el *componente mental* de la escala SF-36 (Estudios: 3; DME 0,42 IC 95 % 0,10 – 0,75; GRADE: muy baja). Sin embargo, la evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto de la intervención en el *componente físico* de la misma escala (Estudios: 3; DME 0,16 IC 95 % -0,50 – 0,81; I²: 75,2 %; GRADE: muy baja). En la actualización de la búsqueda, Nguyen et al., (2019) ⁽⁴³⁾ encontraron un aumento en la calidad de vida relacionada con salud, medida con el instrumento SF-36v2, con la implementación de un programa de educación en autocuidado, tanto en el componente físico como en el mental. Con la inclusión de este estudio en el metanálisis, se observó el mismo efecto de la intervención en el componente mental (Estudios: 4; DME 0,51 IC 95 % 0,28 – 0,75; GRADE: muy baja)⁴. Además, la evidencia del efecto de la intervención continuó siendo insuficiente en el componente físico de la escala (Estudios: 4; DME 0,32 IC 95 % -0,22 – 0,86; I²: 78,6 %; GRADE: muy baja)⁵.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	<p>La calidad de la evidencia en la calidad de vida relacionada con salud es, en general, muy baja por riesgo de sesgo serio y la pertinencia de la población (ERC 4-5 o en terapia de remplazo renal).</p> <p>La calidad de la evidencia de la mortalidad por cualquier causa y la progresión de la ERC es muy baja por riesgo de sesgo serio e imprecisión de los estimadores (Anexo 7).</p>
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El beneficio de la intervención es un efecto moderado en el componente mental de la escala SF-36. No se reportaron beneficios en los demás desenlaces. La intervención no produjo efectos secundarios en la literatura evaluada.
Valores y preferencias	He et al., (2017) ⁽⁴⁴⁾ evaluó la actitud de los pacientes con ERC sobre el manejo remoto en casa en un grupo de experimentos clínicos. En general, los sujetos incluidos tuvieron una actitud positiva hacia el manejo remoto en casa, con una aceptabilidad alta (hasta 75 %), especialmente con sistemas como programas basados en teléfonos móviles y monitoreo inalámbrico de tensión arterial. De la misma manera, los médicos también consideraron aceptable el uso de este último método para el control de la tensión arterial.

⁴ Metanálisis de efectos fijos.

⁵ Metanálisis de efectos aleatorios con el método de Dersimonian y Laird.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
	<p>Havas et al., (2016)⁴⁵⁾ exploró los valores y preferencias de pacientes con ERC en los sistemas de apoyo al autocuidado. Los pacientes identificaron once factores importantes que determinaron la efectividad del autocuidado: conocimiento específico de la enfermedad (función renal, causas de ERC); manejo de medicamentos (asistencia en la integración de regímenes farmacológicos en sus vidas, recordatorios de toma, comprensión de los efectos benéficos y adversos de los medicamentos y consecuencias de la no adherencia); asistencia en la vinculación con los amigos, familia y grupos comunitarios; continuación de un estilo de vida «normal» (amistades, pasatiempos, vida social y laboral); claridad para manejar la dieta; mantener una actitud positiva en la capacidad de autocuidado y cuidado de la salud física y mental; conservar buenas relaciones con el personal que cuida de su salud; mantenimiento de una rutina con recordatorios; participación activa del cuidado de su salud; identificación de signos y causas de la enfermedad para el inicio temprano del tratamiento y el inicio del sistema de apoyo al autocuidado en estadios tempranos de la enfermedad.</p>
Costos (asignación de recursos)	<p>El análisis de costos del manejo remoto en casa tuvo resultados contradictorios en la RS de He et al., (2017)⁽⁴⁴⁾. Un estudio reportó costos inferiores del manejo remoto en casa, comparado con el esquema tradicional, con teleconferencia y supervisión de cuidado remoto por enfermería en pacientes en hemodiálisis.</p> <p>El estudio restante reportó lo contrario basado en una teleconsulta mensual a través del televisor a pacientes en diálisis peritoneal.</p>
Aceptabilidad y viabilidad	<p>Una RS ⁽⁴⁴⁾ reporta una aceptabilidad alta (hasta 75 %), especialmente con sistemas como programas basados en teléfonos móviles y monitoreo inalámbrico de tensión arterial.</p>

Recomendaciones

Grado de Recomendación	No	Resumen
Condicional a favor	12	<p>Se sugieren los sistemas de apoyo al autocuidado para el aumento en la calidad de vida relacionada con salud de los pacientes con ERC en estadios 1-3a. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ .</p>
Punto de buena practica	√	<p>Los pacientes diagnosticados con ERC en El Salvador pueden asistir a los programas de autocuidado como “ejercicio es medicina” *, grupos de autocuidados en los establecimientos del Minsal.</p>

*Convenio MINSAL – INDES. Pasaporte para una Vida Saludable, año 2018. MINSAL.

Pregunta 8. ¿Los adultos con ERC se benefician de una referencia temprana a atención especializada?

Población	Intervención / comparador	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con enfermedad renal crónica.	Referencia temprana vs referencia tardía a atención especializada.	1. Mortalidad 2. Hospitalizaciones 3. Calidad de vida

Resumen de la evidencia

La búsqueda produjo sólo una RS pertinente a la pregunta (Smart 2014)⁽⁴⁶⁾. El estudio de Smart et al., (2014) tuvo como objetivo comparar la referencia temprana con la referencia tardía en cohortes de pacientes que fueran tratados con diálisis y tuvieran una fecha de referencia especificada (AMSTAR-2: moderada). Los autores establecieron el tiempo de referencia como aquel entre la primera consulta al nefrólogo y el inicio de la diálisis. Para demarcar las comparaciones, tomaron el tiempo de referencia de acuerdo a la definición de cada estudio. Esto resultó en una clasificación no excluyente y algo ambigua: más de uno a seis meses en la referencia temprana y menos de uno a seis meses en la tardía.

La evidencia sustenta la reducción de mortalidad al año (Estudios: 16; RR 0,65 IC 95 % 0,62 – 0,69; I^2 : 83 %) y a los cinco años (Estudios: 3; RR 0,66 IC 95 % 0,60 – 0,71; I^2 : 87 %) en pacientes que tuvieron una referencia temprana, comparados con quienes fueron referidos tardíamente. La evidencia también soporta el efecto de la referencia temprana en la reducción de días de hospitalización (Estudios: 6; DM -9,2 días IC 95 % -10,9 – -7,3; I^2 : 82 %). Además, la evidencia sustenta una mejoría en la calidad de vida medida con la escala visual análoga (EVA) (Estudios: 1; DM 8,0 mm IC 95 % 2,6 – 13,4). Sin embargo, ésta no resultó en un cambio clínicamente importante. Por otra parte, la evidencia fue insuficiente para soportar la mejoría en la calidad de vida medida con los componentes mental (Estudios: 2; DM 2,22 puntos IC 95 % -0,43 – 4,86; I^2 : 68 %) y físico (Estudios: 1; DM 1,8 puntos IC 95 % -2,22 – 5,82) de la escala SF-36. La «certeza en la evidencia», de acuerdo al método GRADE, fue calificada como «Muy Baja» para todos los desenlaces evaluados.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo serio en los estudios primarios (observacionales) e inconsistencia muy seria (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los beneficios de la referencia temprana se observan en la disminución del riesgo de muerte y los días de hospitalización inicial. No se observaron beneficios en la calidad de vida, posiblemente por la selección de pacientes en los estudios.
Valores y preferencias	Wilson et al., (2012) evaluó las preferencias de pacientes (ERC estadios 3 y 4) y sus médicos tratantes con respecto a las opciones de referencia especializada en el Reino Unido. Tanto médicos como pacientes prefirieron la opción de manejo por medicina general con opción de comunicación con los especialistas vía correo electrónico, telefónica o historia clínica electrónica. Ésta última fué la vía preferida de comunicación por el personal de salud. Los especialistas consideraron que los pacientes en estadio 4 podían regresar a cuidado por medicina general una vez estuvieran estables. Los especialistas tuvieron quejas de las remisiones de los médicos generales por la falta de claridad en el reporte de paraclínicos. Esto condujo a reprocesos y sobrecostos por retoma innecesaria de laboratorios.
Costos (asignación de recursos)	Wilson et al., (2012) reportaron que los especialistas tuvieron quejas de las remisiones de los médicos generales por la falta de claridad en el reporte de paraclínicos debido a que esto condujo a reprocesos y sobrecostos por retoma innecesaria de laboratorios
Aceptabilidad y viabilidad	Roberti et al., (2018) ⁽⁴⁷⁾ sintetizaron las experiencias con respecto a la carga terapéutica de pacientes con ERC. Encontraron que la pobreza, falta de vivienda adecuada y el desempleo fueron factores asociados con la falta de tratamiento o de cuidado interrumpido. En términos generales, siempre hay una carga financiera para los pacientes con ERC independiente del tipo de sistema de salud. En países con buena cobertura, los pacientes de todas maneras tuvieron que pagar por consultas, hospitalización, transporte, comida, medicamentos y pruebas de laboratorio. En los países con pobre infraestructura en salud hubo pocos hospitales públicos especializados, poca oportunidad para la toma de pruebas diagnósticas, falta de espacio en los servicios hospitalarios y pobres condiciones de acomodación (camas).

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	13	Se recomienda referir a los pacientes con ERC un médico general, médico de familia o especialista en medicina interna capacitado en el manejo de pacientes con ERC. Los pacientes con ERC en estadios 1 a 3a con las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial resistente*, cuando se presenta proteinuria mayor de 0.5 g a 1 g al día, velocidad de progresión rápida**, hematuria persistente, alteraciones electrolíticas, cuando existen dudas de la causa de la ER y en estadio 3b en adelante deben referirse con el nefrólogo, con el fin de disminuir la mortalidad a uno y cinco años y los días de hospitalización posteriores al inicio de la diálisis. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Punto de buena práctica	√	Se deben utilizar los sistemas de referencia y contrarreferencia con el fin de realizar la referencia oportuna a los especialistas***

*Hipertensión arterial resistente: paciente manejado con tres antihipertensivos más un diurético.

**Velocidad de progresión rápida (>4 mL/min/año o reducción de la TeFG > 30% en 4 meses sin explicación aparente.

***Lineamientos técnicos para la referencia, retorno e interconsulta en las RIIS. 2016. MINSAL.

Tratamiento farmacológico

Pregunta 9. ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de las estatinas en la reducción de la progresión de la enfermedad y el daño vascular en pacientes con ERC?

Población	Intervención / comparador	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estatinas a dosis altas vs estatinas a dosis bajas. 2. Estatinas a cualquier dosis vs placebo o control menos intenso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción de la progresión de la enfermedad <ol style="list-style-type: none"> a. Cambio en la TFGe b. Estadio final ERC (trasplante o diálisis) 2. Mortalidad por cualquier causa 3. Eventos vasculares mayores. 4. Eventos adversos <ol style="list-style-type: none"> a. Miopatía

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo seis RS pertinentes a la pregunta clínica (Major 2015, Herrington 2016, Zhang 2016, Sanguanek 2015, Yan 2015, Shen 2016)⁽⁴⁸⁻⁵³⁾. Primero, Major et al., (2015)⁽⁴⁸⁾ (AMSTAR-2: muy bajo) evaluó el efecto de las estatinas, comparado con placebo, en la mortalidad por cualquier causa y la disminución de eventos cardiovasculares en población de prevención primaria y ERC estadios 1-3 (n=8834). Segundo, Herrington et al., (2016)⁽⁴⁹⁾ (AMSTAR-2: no evaluable) analizó el efecto de las estatinas en la mortalidad por cualquier causa y eventos

vasculares mayores, comparadas con placebo o terapia menos intensiva. En el metanálisis de pacientes individuales, incluyeron experimentos con más de 1000 pacientes y al menos dos años de seguimiento (n=183 419). Tercero, Zhang et al., (2016) ⁽⁵⁰⁾ (AMSTAR-2: muy bajo) evaluaron el efecto de la terapia con estatinas en los eventos de salud renal (diálisis, trasplante, duplicación de niveles de creatinina o disminución de TFGe a la mitad) en pacientes con ERC que no estuvieran en estadio final, fueran receptores de trasplante renal o presentaran insuficiencia renal aguda (n=39 419). Cuarto, Sanguankee et al., (2015) ⁽⁵¹⁾ (AMSTAR-2: muy bajo) estimó el efecto de las estatinas en la función renal en adultos con ERC en estadio 3 o 4 (n=18 126). Quinto, Yan et al., (2015) ⁽⁵²⁾ (AMSTAR-2: bajo) estudiaron la aparición de cualquier evento adverso en adultos que recibieron terapia intensiva con estatina, comparados con placebo o dosis estándar de estatinas (n=10 993). Por último, Shen et al., (2016) (AMSTAR-2: muy bajo) compararon la función renal entre estatinas y placebo o cuidado usual en pacientes con nefropatía diabética (n=2509).

Herrington et al., (2016) (49) encontró evidencia a favor de la disminución en el riesgo de muerte por cualquier causa (RR 0,91 IC 95 % 0,89-0,94; GRADE: moderado) y eventos vasculares mayores (RR 0,78 IC 95 % 0,76-0,81; GRADE: moderado) en el grupo de estatinas comparado con los controles. Esta disminución en la muerte por cualquier causa tiene evidencia favorable únicamente en el subgrupo de pacientes con una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² (RR 0,89 IC 99 % 0,84 – 0,94). En valores más bajos de la TFGe, la evidencia fue insuficiente con una confianza de 99 % (TFGe 45 a <60 : RR 0,92, 0,85 – 1,00; TFGe 30 a <45: RR 0,96, 0,86 – 1,06; TFGe <30: RR 0,94, 0,84 – 1,06). En los eventos cardiovasculares, el efecto de las estatinas tuvo evidencia en el subgrupo de pacientes con TFGe mayor de 30 ml/min/1,73 m² (TFGe ≥ 60 : RR 0,78 IC 99 % 0,75 – 0,82; TFGe 45 a <60: RR 0,76 IC 99 % 0,70 – 0,81; TFGe 30 a <45: RR 0,85 IC 99 % 0,75 – 0,96; TFGe <30: RR 0,85 IC 99 % 0,71 – 1,02).

Zhang et al., (2016) ⁽⁵⁰⁾ encontró evidencia de que no hay un efecto de las estatinas en la reducción de los eventos de salud renal (Estudios: 4; RR 0,96 IC 95 % 0,91-1,01; I²: 0 %; GRADE: moderada). Sanguankee et al., (2015) ⁽⁵¹⁾ encontraron evidencia de que no hubo deterioro de la tasa de cambio anual de la TFGe en pacientes con terapia con estatina comparados con los controles (Estudios: 5; DM 0,10 ml/min/1,73 m² IC 95 % 0,09 – 0,12; I²: 0 %; GRADE: alta). En cambio, la evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto global de las estatinas en el cambio total de la TFGe (Estudios: 5; DM 1,78 ml/min/1,73 m² IC 95 % -0,26 – 3,81; I²: 98 %; GRADE: muy baja). Sin embargo, en el

análisis de subgrupos sí hubo evidencia a favor del efecto de la terapia intensiva con estatinas en el cambio total de la TFGe (DM 3,35 ml/min/1,73 m² IC 95 % 0,91 – 5,79; I²: 98 %; GRADE: muy baja) y en contra del efecto de la terapia de baja intensidad (Estudios: 1; DM -2.00 ml/min/1,73 m² IC 95 % -3,23 – -0,77; I²: 0 %; GRADE: baja). Para completar, la evidencia fue insuficiente para confirmar los efectos benéficos de la terapia de moderada intensidad en el cambio de TFGe (Estudios: 2; DM 1,96 ml/min/1,73 m² IC 95 % -1,44 – 5,37; I²: 57 %; GRADE: muy baja).

Major et al., (2015)⁽⁴⁸⁾ encontró evidencia a favor del efecto de las estatinas en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (estudios: 5; RR 0,66 IC 95 % 0,49 – 0,88; I²: 22 %; GRADE: moderada) y los eventos cardiovasculares (estudios: 6; RR 0,59 IC 95 % 0,48 – 0,72; I²: 0 %; GRADE: moderada) en la población de prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

Yan et al., (2015)⁽⁵²⁾ encontraron evidencia de que no hay una asociación de la terapia intensiva de estatinas, comparado con el control, en la aparición de eventos adversos serios (estudios: 2; RR 0,97 IC 95 % 0,85 – 1,11; I²: 0 %; GRADE: alta). Shen et al., (2016)⁽⁵³⁾ no encontraron evidencia suficiente para afirmar la efectividad de la terapia con estatinas, comparadas con placebo o cuidado usual, en la progresión de la enfermedad dada por la diferencia con la línea de base en la TFGe de pacientes con nefropatía diabética que no estuvieran en fases finales de la ERC (estudios: 6; SMD 0,49 IC 95 % -0,06 – 1,03; I²: 0 %; GRADE: muy baja).

Actualización

En la actualización de la búsqueda se hallaron siete estudios primarios adicionales (De Zeeuw 2015, Reith 2017, Abe 2015, Kimura 2017, Ohsawa 2015, Mou 2016 y Deedwania 2015)^(54–59). Seis de ellos fueron experimentos clínicos y el restante fue un análisis *post-hoc* de un experimento clínico (Deedwania 2015) (44). Cuatro estudios evaluaron una estatina en comparación con placebo o recomendaciones en los estilos de vida (Reith 2017, Kimura 2017, Mou 2016 y Ohsawa 2015) (40–43) y los restantes evaluaron la efectividad cabeza a cabeza (De Zeeuw 2015, Abe 2015 y Deedwania 2015)(39,44,45). Las estatinas utilizadas fueron atorvastatina (3/7), rosuvastatina (2/7), pravastatina (2/7), pitavastatina (2/7) y simvastatina más ezetimiba (1/7). Las mayores preocupaciones sobre el riesgo de sesgo de estos estudios se debieron a la generación de la secuencia de aleatorización (4/7), el método de ocultamiento de la asignación (7/7) y su cegamiento durante el seguimiento del estudio (5/7).

Estatinas vs placebo o manejo usual

Tres estudios evaluaron el cambio en la TFGe (Kimura 2017, Mou 2016 y Ohsawa 2015) ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. La evidencia de los datos de Kimura et al., (2017) ⁽⁵⁵⁾ no apoya la disminución de la progresión de la enfermedad (TFGe) a los dos años con atorvastatina 5 a 20 mg/día, comparada con recomendaciones de la dieta, en pacientes con ERC y dislipidemia (DM 0,19 mL/min/1,73 m² IC 95 % -1,85 – 2,24). De forma similar, la evidencia en los datos en Mou et al., (2016) ⁽⁵⁷⁾ no dió cuenta de diferencias de TFGe a los dos años entre pravastatina 20 mg/día y recomendaciones en el estilo de vida durante el período de tratamiento y seguimiento de pacientes con glomerulonefritis crónica y ERC estadios 3 y 4. Sin embargo, tanto la creatinina sérica como la TFGe fueron mayores en el grupo de pacientes con glomerulonefritis crónica y ERC estadios 3 y 4 que recibió pravastatina en comparación con recomendaciones en el estilo de vida (p < 0,05). Por último, en la cohorte de pacientes con dislipidemia y ERC de Ohsawa et al., (2015) ⁽⁵⁶⁾, la evidencia sugiere que no hay diferencias en la TFGe (mL/min/1.73 m²) a los doce meses entre los pacientes tratados con pitavastatina 4 mg/día o con recomendaciones en la dieta (45,9 vs 45,1, p=0,924). Al agregar los resultados del estudio de Kimura et al.,(2017) ⁽⁵⁵⁾ al metanálisis de Sanguaneko et al., ⁽⁵¹⁾, la evidencia sigue siendo insuficiente para afirmar sobre el efecto de las estatinas en la disminución de la progresión de la TFGe, comparada con placebo (estudios: 6; DM 1,52 ml/min/1,73 m² IC 95 % -0,33 – 3,38; I²: 97 %; GRADE: muy baja).

En cuanto a la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares, la evidencia fué insuficiente para confirmar un efecto de la atorvastatina, comparada con recomendaciones de la dieta, en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (RR 1,98 IC 95 % 0,37 – 10,64) y los eventos cardiovasculares (RR 0,99 IC 95 % 0,06 – 15,67) en los pacientes de la cohorte de Kimura et al., (2017)⁽⁵⁵⁾. En la actualización del metanálisis⁶ de Herrington no hubo cambios en cuanto a la inferencia de la evidencia sobre las hipótesis de disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares (estudios: 7; RR 0,60 IC 95 % 0,49 – 0,74; I²: 9 %; GRADE: moderada) o mortalidad (estudios: 6; RR 0,66 IC 95 % 0,51 – 0,85; I²: 4 %; GRADE: moderada).

⁶ Metanálisis de efectos aleatorios con el método de Dersimonian & Laird.

Reithet al., (2017) (58) analizaron los efectos adversos en el estudio SHARP y encontraron evidencia de que no hay diferencias clínicamente importantes en el riesgo de dichos eventos en los pacientes que recibieron simvastatina 20 mg y ezetimibe en comparación con placebo (RR 0,97 IC 95 % 0,93 – 1,02; GRADE: moderada). Por el contrario, la evidencia fué insuficiente para confirmar el efecto de la terapia en el aumento de miopatía (RR 1,76 IC 95 % 0,62 – 5,03; GRADE: muy baja) o rabdomiolisis (RR 3,31 IC 95 % 0,57 – 19,11; GRADE: muy baja). En la cohorte de Mou et al., (2016)⁽⁵⁷⁾, ningún paciente sufrió de eventos adversos serios durante el seguimiento. Sólo en el grupo de pravastatina reportaron un evento de hepatotoxicidad (aumento de las transaminasas séricas).

Terapia intensiva vs terapia menos intensiva

Dos estudios compararon el efecto de la terapia intensiva y moderada con estatinas en la progresión de la enfermedad renal con la TFGe (Deedwania 2015 y Abe 2015)^(59,60). Abe et al., (2015)⁽⁶⁰⁾ encontró que la evidencia fué insuficiente para sustentar que la rosuvastatina disminuye la progresión de la TFGe a los doce meses, en comparación con la pitavastatina, en pacientes con dislipidemia y ERC concurrente (Mediana TFGe: 60,0 vs. 57,4, p=0,1559; GRADE: baja). De igual manera ocurrió con el estudio de Deedwania et al., (2015) para confirmar la superioridad de la atorvastatina 80 mg/día sobre la pravastatina 40 mg/día en pacientes con dislipidemia y enfermedad coronaria estable (TFGe mL/min/1,73 m²: 2,8 vs. 2,3, p=0,474; GRADE: baja).

Por su parte, De Zeeuw et al., (2015) (54) encuentran evidencia que confirma el efecto de la terapia con atorvastatina 80 mg, en comparación con rosuvastatina 40 mg, en la disminución de la progresión de la TFGe en adultos con diabetes y proteinuria (DM -5,61 mL/min/1,73 m² IC 95 % - 9,84 – -1,38; GRADE: moderada). Los hallazgos de este estudio ponen en entredicho el efecto de clase de las estatinas sobre la progresión de la TFGe.

Por último, en el estudio SAGE (Deedwania 2015)⁽⁵⁹⁾, la evidencia apoyó la disminución del riesgo de mialgias con la administración de atorvastatina 80 mg en comparación con pravastatina 40 mg (RR 0,25 IC 95 % 0,07 – 0,87; GRADE: baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	<p>La calidad de la evidencia fue moderada para la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares mayores por imprecisión seria.</p> <p>La calidad de la evidencia fue moderada para los eventos de salud renal por sospecha de sesgo de publicación.</p> <p>La calidad de la evidencia fue alta para la tasa de cambio anual de TFGe y la presencia de efectos adversos.</p> <p>La calidad de la evidencia fue de muy baja a baja para el cambio total en la TFGe total por riesgo de sesgos e imprecisión serios (Anexo 7).</p>
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	<p>La evidencia apoya el efecto benéfico de las estatinas en la reducción de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares y progresión de la ERC (disminución del deterioro de la TFGe). La evidencia también sustenta que no hay asociación entre terapia con estatinas y efectos adversos. Por tanto, son más los beneficios que los riesgos en este caso.</p>
Valores y preferencias	<p>Havas et al., (2016) ⁽⁴⁵⁾ exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a la toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma como integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».</p>
Costos (asignación de recursos)	<p>Schlackow et al., (2019) ⁽⁶¹⁾ realizaron un análisis de costo efectividad de las estatinas con ezetimibe, en pacientes sin tratamiento dialítico, basados en el modelo SHARP. Para este estudio, evaluaron solo la muerte vascular y eventos vasculares mayores de acuerdo a una reducción de 1 mmol/L en el LDL. En los EE. UU., el costo diario de la atorvastatina fue US \$0,103 y el de ezetemibe US \$0,203. La atorvastatina aumentó la expectativa de vida de 0,23 a 0,31 QALY en pacientes con ERC estadios 3b a 5 a un costo neto de US \$ 20 300 a US \$ 78 200 por QALY. Con la adición de 10 mg de ezetemibe, la expectativa de vida incrementó 0,05 a 0,07 QALY adicionales a un costo neto de US \$43 600 a US \$91 500</p>

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
	por QALY. Los autores concluyeron que la estrategia de combinación de estatina y ezetemibe es costo-efectiva para la reducción de eventos cardiovasculares.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos en su mayoría están de acuerdo con las recomendaciones.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	14	<p>Se recomienda la terapia con estatinas en personas con ERC para la disminución del riesgo de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares mayores y la disminución de la progresión de la enfermedad.</p> <p>Los beneficios se observan principalmente en TFGe iguales o mayores de 60 ml/min/1,73 m² (estadios 1-2) para la reducción de la mortalidad por cualquier causa y \geq 30 ml/min/1.73 m² (estadios 1-3) en la reducción de eventos cardiovasculares mayores.</p> <p>Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.</p>
Punto de buena práctica	√	El medico debe advertir a los pacientes sobre síntomas sugestivos de rabdomiólisis (rigidez o dolor muscular, debilidad generalizada, orina de color rojo o color de refresco de cola, disminución de la producción de orina y debilidad de los músculos afectado), deberá suspender la estatina y consultar inmediatamente. Se deberá referir al nivel correspondiente según capacidad resolutive del establecimiento.

Pregunta 10. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los agentes reductores del ácido úrico para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?

Población	Intervención / comparador	Desenlaces
Pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática.	<p>Agentes que reducen la concentración en suero de ácido úrico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alopurinol 2. Rasburicasa 3. Febuxostat <p>vs placebo o no tratamiento con agentes reductores de ácido úrico.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión de ERC: cambio en eTFG 2. Progresión de ERC: ERC estadio final (diálisis o trasplante renal). 3. Eventos adversos. <ol style="list-style-type: none"> a. Hipersensibilidad b. Síntomas gastrointestinales c. Eventos cardiovasculares

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo tres RS recientes que respondieron a la pregunta clínica (Su 2017, Sampson 2017, Liu 2018) ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Su et al., (2017) ⁽⁶²⁾ (AMSTAR-2: Bajo) estudiaron los efectos de los reductores de ácido úrico (alopurinol, febuxostat, pegloticase), comparado con manejo estándar o placebo, en el cambio de la TFGe, la progresión a estadio final de la ERC y los efectos adversos. Incluyeron estudios experimentales, únicamente, en pacientes con ERC (n=1211). Sampson et al., (2017) ⁽⁶³⁾ realizaron una RS para estudiar los beneficios y los riesgos de los agentes reductores de ácido úrico en la progresión de la ERC y otros desenlaces cardiovasculares en pacientes con TFG normal o con ERC (n=1187) incluidos en experimentos clínicos (AMSTAR-2: alto). La RS de Liu et al., (2018) ⁽⁶⁴⁾ evaluó el efecto de febuxostat, comparado con alopurinol o placebo, en la TFGe de pacientes con ERC e hiperuricemia (n=402) incluidos en experimentos clínicos y estudios controlados no aleatorizados (AMSTAR-2: muy bajo).

La evidencia en los datos de Su et al., (2017) ⁽⁶²⁾ sustenta la efectividad de los agentes reductores de ácido úrico en la disminución de la progresión a estadio final de ERC (Estudios: 10; RR 0,59 IC 95 % 0,37 – 0,96; I²: 0 %; GRADE: moderado) y el cambio en la TFGe (Estudios: 9; DM 4,10 ml/min/1,73 m² IC 95 % 1,86 – 6,35; I²: 90,4 %; GRADE: muy bajo), comparado con placebo o manejo estándar. En el caso específico de febuxostat, la RS de Liu et al., (2018) ⁽⁶⁴⁾ muestra evidencia en los datos a favor de un efecto leve, cuando se compara con alopurinol o placebo, en el incremento de la TFGe (Estudios: 3; DME 0,30 IC 95 % 0,03 – 0,58; I²: 0 %; GRADE: muy baja).

En cuanto a los efectos adversos, Su et al., (2017) ⁽⁶²⁾ no encontraron eventos adversos serios reportados. Sin embargo, sí se presentaron efectos secundarios de leves a moderados asociados a la toma de agentes reductores de ácido úrico en doce estudios: rash (2.2 %), artralgias (1.67 %), síntomas gastrointestinales (1.7 %) y elevación de pruebas de función hepática (1.6 %). Sampson et al., (2017) ⁽⁶³⁾ cuantifican las frecuencias de tres efectos secundarios en estudios de pacientes con ERC. Aunque los datos sugieren un aumento en el riesgo de síntomas gastrointestinales (Estudios: 2; RR 5,12 IC 95 % 0,61 – 43,04; I²: 0 %; GRADE: muy baja) y rash (Estudios: 1; RR 3,12 IC 95 % 0,13 – 73,06; GRADE: muy baja), y una disminución en el número de eventos cardiovasculares (Estudios: 1; RR 0,46 IC 95 % 0,20 – 1,04; GRADE: baja), el número de eventos fue bajo, razón por la cual la evidencia es insuficiente para confirmar estas afirmaciones.

Actualización

La actualización de la búsqueda produjo cinco experimentos clínicos más (Saag 2016, Kimura 2018, Yu 2018, Mukri 2018, Golmohammadi 2017) ⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾. Uno de los experimentos fue de carácter exploratorio (Saag 2016) ⁽⁶⁵⁾ y otro fue un estudio piloto (Yu 2018) ⁽⁶⁷⁾. Cuatro estudios evaluaron la efectividad de febuxostat (Saag 2016, Kimura 2018, Yu 2018, Mukri 2018) ⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾ y, el restante, de alopurinol (Golmohammadi 2017) ⁽⁶⁹⁾. De los cuatro estudios con febuxostat, dos lo compararon con placebo (Saag 2016 y Kimura 2018) ^(65,66), uno contra no tratamiento (Mukri 2018) y el restante contra benzbromarona (Yu 2018). Las mayores preocupaciones sobre el riesgo de sesgo de estos estudios se debieron a la generación de la secuencia de aleatorización (5/5), el método de ocultamiento de la asignación (2/5) y su cegamiento durante el seguimiento del estudio (2/5).

Los cuatro estudios que evaluaron febuxostat (Saag 2016, Kimura 2018, Yu 2018, Mukri 2018) ⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾ reportaron que no hubo un deterioro importante de la función renal o tasa de filtración glomerular (TFGe), con dosis entre 10 mg y 80 mg día, en el seguimiento de seis meses a dos años en pacientes con hiperuricemia. La evidencia en los resultados de los ensayos clínicos de Saag et al., (2016) (DM⁷ 1,19 IC 95 % -2,18 – 4,57) y Kimura et al., (2018) (DM 0,5 IC 95 % -0,5 – 1,6) sugiere que no hay deterioro progresivo en la TFGe con la administración de febuxostat comparada con placebo a los 12 y 24 meses, respectivamente (GRADE: muy baja).

En cuanto al riesgo de efectos adversos serios, Saag et al., (2016) ⁽⁶⁵⁾ reportaron un mayor porcentaje en quienes recibieron febuxostat a dosis de 40 mg – 80 mg (8/31) comparado con febuxostat 30 mg (5/32) o placebo (7/32)⁸. Sin embargo, los efectos adversos renales fueron porcentualmente más altos en el grupo placebo (12.5 %) que en los de febuxostat 30 mg (3.1 %) o 40–80 mg (6.3 %). Por su parte, en Kimura et al., (2018) ⁽⁶⁶⁾ la evidencia fue insuficiente para afirmar sobre un riesgo aumentado de eventos adversos serios gastrointestinales en quienes recibieron febuxostat 40mg comparado con placebo (RR 1,34 IC 95 % 0,58, 3,11). Mukri et al., (2018) ⁽⁶⁸⁾ encontraron evidencia que sustenta el aumento del riesgo de cualquier evento adverso (13/47 vs 3/46; p=0,01) y dolor articular (7/47 vs 0/46; p=0,01) con febuxostat en comparación con no tratamiento. La evidencia fue insuficiente para afirmar este efecto en los síntomas gastrointestinales (1/47 vs 0/46; p=0,99) o los eventos cardiovasculares (4/47 vs 1/46; p=0,36). Los nuevos datos de la actualización que se

⁷ Media de cuadrados mínimos.

⁸ Los autores no reportan una medida de precisión.

sumaron al metanálisis de Sampson et al., (2017) fueron insuficientes para confirmar la asociación con el riesgo de eventos adversos mayores cardiovasculares (RR 0,71 IC 95 % 0,27 – 1,90; I²: 32 %; GRADE: muy baja), gastrointestinales (RR 1,62 IC 95 % 0,74 – 3,55; I²: 0 %; GRADE: muy baja) o de hipersensibilidad (RR 2,00 IC 95 % 0,70 – 23,36; I²: 0 %; GRADE: muy baja).

Golmohammadi et al., (2018) ⁽⁶⁹⁾ compararon alopurinol 100 mg con placebo en pacientes con hiperuricemia y ERC. La evidencia en los datos sugiere una disminución en la progresión de la ERC en aquellos que recibieron la intervención (Basal vs 12 meses: 50,37 ± 11,26 vs. 56,82 ± 16,53; p<001) en comparación con placebo (Basal vs 12 meses: 50,38 ± 13,22vs. 51,99 ± 15,28; p>0,05).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es de muy baja a moderada por riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria, especialmente en los resultados de efectos secundarios (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	La evidencia sustenta el efecto benéfico de los agentes reductores de ácido úrico en el riesgo de la progresión a estadio final de ERC y en la disminución del deterioro de la TFGe. Aunque los resultados sugieren mayor riesgo de efectos secundarios, como síntomas gastrointestinales y rash cutáneo, la evidencia en los datos es insuficiente para confirmarlos.
Valores y preferencias	Havas et al., (2016) ⁽⁴⁵⁾ exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma como integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Costos (asignación de recursos)	Gandhi et al., (2015) ⁽⁷⁰⁾ evaluaron la costo efectividad a cinco años del febuxostat comparado con el alopurinol desde la perspectiva de los pecientes (EE. UU.) con un modelo de Markov de pacientes con gota. El costo incremental entre los dos medicamentos fue US \$1882 (febuxostat: US \$50 295; alopurinol: US \$48 413). El éxito de tratamiento esperado fue 72 % para febuxostat y 42 % para alopurinol. La razón de costo-efectividad de febuxostat en comparación con alopurinol fue US \$6322 por tratamiento exitoso en cinco años. Los resultados fueron robustos al análisis de sensibilidad. El umbral de disposición a pagar fue US \$50 000 por tratamiento exitoso para que febuxostat fuera costoefectivo comparado con alopurinol. Por tanto, se considera que febuxostat es un tratamiento costo-efectivo en estas circunstancias.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos estarían en su mayoría de acuerdo con las recomendaciones.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	15	Se recomiendan los agentes reductores de ácido úrico (alopurinol o febuxostat (según disponibilidad)) para la reducción del riesgo de progresión a estadio final de ERC o de deterioro de la TFGe en pacientes con ERC estadio 3. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.
Punto de buena práctica	√	Se sugiere que el medico advierta al paciente sobre efectos secundarios de los medicamentos.

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con ERC?

Población	Intervención / comparador	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC.	<ul style="list-style-type: none"> · IECA · Bloqueadores de ARA-II. · Antagonistas de aldosterona: espironolactona, eplerenona. · Inhibidores directos de la renina: aliskiren. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión de ERC: <ol style="list-style-type: none"> a. Cambio en TFGe b. Estadio final ERC. 2. Mortalidad (por cualquier causa). 3. Eventos cardiovasculares.

	vs placebo o comparaciones cabeza a cabeza.	4. Eventos adversos mayores. <ul style="list-style-type: none"> a. Hipercalemia b. Tos c. Angioedema d. Ginecomastia e. Hipotensión
--	---	--

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo cinco RS pertinentes a la pregunta clínica (Xie 2015, Lu 2016, Currie 2016, Mishima 2019 y Palmer 2015) ⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾. Primero, Xie et al., (2015) ⁽⁷¹⁾ realizó una revisión sistemática con metanálisis en red (AMSTAR-2: muy baja) que evaluó el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), comparados con placebo, en la progresión de ERC a falla renal, mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares y eventos adversos en 64 768 pacientes de 23 experimentos clínicos. Segundo, Lu y cols. (2016) ⁽⁷²⁾ (AMSTAR-2: Muy bajo) estudiaron los efectos de los antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona y eplerenona) (ARM), comparados con terapias sin ARM, en la mortalidad por cualquier causa, los eventos cardiovasculares mayores y los eventos adversos de pacientes con ERC estadios 1-5 sin trasplante renal. De éstos, 1003 participaron de uno de los seis experimentos clínicos incluidos. Tercero, Currie et al., (2016) ⁽⁷³⁾ (AMSTAR-2: muy bajo) comparó el efecto de los ARM con placebo, IECA o ARA-II en la progresión de la TFGe, los eventos cardiovasculares mayores y eventos adversos de pacientes con ERC estadios 1 a 5 que no estuvieran en terapia de remplazo renal (n=1646). Cuarto, Mishima et al., (2019) ⁽⁷⁴⁾ (AMSTAR-2: muy bajo) evaluaron el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) en los eventos renales (diálisis o trasplante, aumento de creatinina al doble, aumento de TFGe en 50 %), cardiovasculares (IAM fatal o no fatal, muerte súbita, hospitalización por falla cardíaca o angina) y efectos secundarios (hipocalemia, hipotensión) de pacientes con hipertensión arterial y ERC sin tratamiento dialítico o diagnóstico de diabetes mellitus incluidos en experimentos clínicos. Por último, Palmer et al., (2015) ⁽⁷⁵⁾ realizaron un metanálisis en red donde analizaron los diferentes tratamientos hipotensores en la mortalidad, progresión a fase final de ERC, eventos cardiovasculares y efectos secundarios de pacientes con diabetes mellitus y ERC (AMSTAR-2: muy bajo).

Xie et al., (2015) ⁽⁷¹⁾ encuentran evidencia a favor de los IECA, comparados con placebo, en dos desenlaces de efectividad específicos: disminución del riesgo de progresión a falla renal (Estudios:

32; OR 0,61 ICr 95 % 0,47 – 0,79; GRADE: Alta) y de eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 32; OR 0,82 ICr 95 % 0,71 – 0,92; GRADE: Moderada). En cuanto a los desenlaces de seguridad, la evidencia confirma el aumento del riesgo de hipercalemia (Estudios: 43; OR 2,16 ICr 95 % 1,24 – 3,68; GRADE: alta) y tos (Estudios: 68; OR 6,39 ICr 95 % 2,31 – 15,49; GRADE: alta). La evidencia fue insuficiente para confirmar la efectividad sobre la mortalidad (Estudios: 32; OR 0,87 ICr 95 % 0,74 – 1,01; GRADE: moderada) y la asociación con hipotensión (Estudios: 29; OR 1,44 ICr 95 % 0,81 – 1,65; GRADE: moderada) o angioedema (Estudios: 26; OR 47,88 ICr 95 % 0,08 – 69,48; GRADE: baja). En la comparación contra el control activo (betabloqueadores, calcioantagonistas, diuréticos o agentes convencionales), la evidencia sustentó el efecto de la intervención en la disminución de la progresión de la ERC (estudios: 38; OR 0,65 ICr 95 % 0,51 – 0,80; GRADE: moderada) y la mortalidad por cualquier causa (estudios: 38; OR 0,72 ICr 95 % 0,53 – 0,92; GRADE: baja). No hubo evidencia suficiente que confirmara diferencias entre la intervención y el control en la disminución de los eventos cardiovasculares mayores (estudios: 38; OR 0,94 ICr 95 % 0,75 – 1,12; GRADE: Alta).

Por otra parte, en la evaluación de los ARA-II, comparados con placebo, Xie et al., (2015) ⁽⁷¹⁾ encuentran evidencia a favor de la intervención en los mismos desenlaces de efectividad que con los IECA: disminución del riesgo de progresión a falla renal (estudios: 7; OR 0,70 ICr 95 % 0,52 – 0,89; GRADE: moderada) y de eventos cardiovasculares mayores (estudios: 7; OR 0,76 ICr 95 % 0,78 – 1,21; GRADE: alta). Además, la evidencia en los datos confirma la ausencia de un efecto de la intervención sobre la mortalidad (estudios: 7; OR 0,99 ICr 95 % 0,78 – 1,21; GRADE: alta). En el perfil de seguridad, la evidencia favorece la asociación de la intervención con hipercalemia (estudios: 43; OR 1,89 ICr 95 % 1,02 – 3,03; GRADE: alta), pero es insuficiente para sustentarla con tos (estudios: 68; OR 0,56 ICr 95 % 0,10 – 1,74; GRADE: moderada), angioedema (estudios: 26; OR 72,70 ICr 95 % 0,12 – 217,20; GRADE: baja) o hipotensión (estudios: 29; OR 1,40 ICr 95 % 0,69 – 1,63; GRADE: moderado). A diferencia de lo reportado con los IECA, en la comparación contra el control activo, la evidencia sólo sustentó el efecto de la intervención en la disminución de la progresión de la ERC (estudios: 13; OR 0,75 ICr 95 % 0,54 – 0,97; GRADE: baja). No hubo evidencia suficiente que confirmara diferencias entre la intervención y el control en la disminución de los eventos cardiovasculares mayores (estudios: 13; OR 0,86 ICr 95 % 0,70 – 1,03; GRADE: baja) y la mortalidad por cualquier causa (estudios: 13; OR 0,81 ICr 95 % 0,61 – 1,03; GRADE: baja).

En la comparación cabeza a cabeza entre los IECA y ARA-II, la evidencia no sustenta diferencias entre los tratamientos en la disminución de la progresión de la ERC (estudios: 8; OR 0,69 ICr 95 % 0,66 – 1,19; GRADE: baja), mortalidad (estudios: 8; OR 0,90 ICr 95 % 0,69 – 1,17; GRADE: baja) y los eventos cardiovasculares (estudios: 8; OR 1,09 ICr 95 % 0,91 – 1,31; GRADE: baja). Por último, la evidencia indica que el bloqueo dual (combinación de IECA, ARA-II o aliskiren) no es más efectivo que la monoterapia (IECA o ARA-II) en la disminución de eventos cardiovasculares (estudios: 7; OR 1,03 ICr 95 % 0,93 – 1,15; I²: 12,5 %; GRADE: alta) o la mortalidad (estudios: 9; OR 0,95 ICr 95 % 0,77 – 1,16; I²: 46,2 %; GRADE: moderada).

Lu et al., (2015) ⁽⁷²⁾ encontró evidencia a favor de la efectividad de los ARM en la disminución de la mortalidad por cualquier causa (estudios: 5; RR 0,57 IC 95 % 0,36 – 0,91; I²: 50,1 %; GRADE: muy baja) y los eventos cardiovasculares mayores (estudios: 4; RR 0,42 IC 95 % 0,28 – 0,66; I²: 0 %; GRADE: baja)⁹. En términos de seguridad, la evidencia en los datos muestra un aumento de la ginecomastia en quienes recibieron ARM comparados con quienes no los recibieron (estudios: 3; RR 6,67 IC 95 % 2,19 – 20,27; I²: 0 %; GRADE: muy baja). Además, hubo un incremento de la hipercalemia (> 5,5 mmol/l) con la intervención en dos estudios observacionales (RR 2,32 IC 95 % 1,83 – 2,94; I²: 55 %; GRADE: muy baja).

Currie et al., (2016) ⁽⁷³⁾ encontró evidencia de la reducción de la TFGe (estudios: 13; DM -2,71 ml/min/1,73 m² IC 95 % -4,85 – -0,57; I²: 0 %; GRADE: baja) y aumento de la hipercalemia (estudios: 18; RR 3,02 IC 95 % 1,57 – 5,18; I²: 0 %; GRADE: moderada) en pacientes con ARM adicional a IECA o ARA-II, comparados con monoterapia de IECA o ARA-II. Además, la evidencia sustenta la asociación con hipercalemia en el subgrupo de pacientes diabéticos (estudios: 8; RR 4,29 IC 95 % 2,06 – 8,93; I²: 0 %). Por último, en dos experimentos clínicos (Ando 2014 y Medhi 2009) se observaron tres eventos cardiovasculares mayores en el grupo ARM (una muerte, una fibrilación auricular y un accidente cerebrovascular; n=189) y siete eventos en el grupo control (tres accidentes cerebrovasculares, dos fallas cardíacas, un infarto agudo de miocardio y una revascularización miocárdica; n=179).

⁹ Síntesis realizada con un modelo de efectos aleatorios.

Mishima et al., (2019) ⁽⁷⁴⁾ encontraron evidencia a favor del efecto de los IECA o ARA-II en la disminución de eventos renales, en hipertensos con ERC y proteinuria positiva, en comparación con placebo (estudios: 5; RR 0,58 IC 95 % 0,47 – 0,71; GRADE: alta) o placebo y control activo (estudios: 18; RR 0,63 IC 95 % 0,52 – 0,75; I²: 37 %; GRADE: muy baja). También se confirmó el aumento de la hipercalemia con la intervención, comparada con placebo o control activo (estudios: 14; RR 2,01 IC 95 % 1,07 – 3,77; GRADE: baja) en este mismo grupo de pacientes. Sin embargo, la evidencia en los datos no fue suficiente para confirmar la asociación con hipotensión en hipertensos con ERC y proteinuria positiva (estudios: 8; RR 1,21 IC 95 % 0,64 – 2,28; GRADE: baja). De la misma manera, la evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto de la intervención en la disminución de eventos renales en hipertensos con ERC y proteinuria negativa (estudios: 4; RR 0,64 IC 95 % 0,18 – 2,30; I²: 44 %; GRADE: muy baja). También fue insuficiente para confirmar los efectos en la disminución de eventos cardiovasculares en hipertensos con ERC y proteinuria positiva en la comparación con placebo (estudios: 15; RR 0,77 IC 95 % 0,51 – 1,16; GRADE: muy baja) o placebo y control activo (estudios: 3; RR 0,88 IC 95 % 0,52 – 1,48; GRADE: muy baja). Asimismo, no hubo suficiente evidencia en los datos para confirmar el efecto de la intervención, comparada con placebo, en hipertensos con ERC y proteinuria negativa en este mismo desenlace (estudios: 2; RR 0,96 IC 95 % 0,61 – 1,52; GRADE: baja).

Palmer et al., (2015) ⁽⁷⁵⁾ encontraron evidencia de superioridad de la combinación ARA-II más IECA en la disminución de la progresión a estadio final de ERC comparado con inhibidores directos de renina (OR 0,51 IC 95 % 0,31 – 0,86; GRADE: moderado) y placebo (OR 0,62 IC 95 % 0,43 – 0,90; GRADE: moderado). Asimismo, la evidencia sustentó la superioridad de los ARA-II sobre los inhibidores directos de renina (OR 0,64 IC 95 % 0,44 – 0,94; GRADE: moderado) y placebo (OR 0,77 IC 95 % 0,65 – 0,92; GRADE: moderado) en ese mismo desenlace. La evidencia también apoyó la efectividad de los ARA-II sobre los inhibidores directos de renina en la disminución del riesgo de IAM (OR 0,68 IC 95 % 0,47 – 0,98; GRADE: moderado). Los IECA también fueron superiores a los inhibidores directos de renina en la disminución del riesgo de progresión a ERC (OR 0,59 IC 95 % 0,36 – 0,96; GRADE: moderado). En cuanto a los efectos secundarios, sólo se encontró evidencia a favor de los inhibidores directos de renina (OR 0,30 IC 95 % 0,16 – 0,56; GRADE: moderado) y placebo en la disminución del riesgo de tos (OR 0,34 IC 95 % 0,22 – 0,50; GRADE: moderado), en comparación con los IECA. No se encontró evidencia de superioridad de alguno de los medicamentos evaluados en desenlaces como mortalidad por cualquier causa o hipercalemia (Tablas 6, 7, 8 y 9).

Tabla 6. Mortalidad arriba de la diagonal / Progresión a fase final de ERC abajo de la diagonal

ARM	0.33 0.01–1.28	0.32 0.01–7.50	0.32 0.00–21.6	0.29 0.01–6.94	0.26 0.01–6.23	0.28 0.01–6.46
–	IECA + ARA-II	0.96 0.76–1.22	0.98 0.06–16.0	0.90 0.68–1.18	0.80 0.55–1.17	0.84 0.63–0.11
–	0.80 0.57–1.14	ARA-II	1.02 0.06–16.4	0.93 0.75–1.15	0.83 0.60–1.16	0.87 0.71–1.07
–	–	–	ARA-II + REN	0.92 0.06–14.9	0.82 0.05–13.5	0.86 0.05–13.5
–	0.87 0.57–1.32	0.92* 0.65–1.31	–	IECA	0.89 0.64–1.24	0.94 0.76–1.23
–	0.51 0.31–0.86	0.64 0.44–0.94	–	0.59 0.36–0.96	REN	0.95 0.74–1.23
–	0.62 0.43–0.90	0.77 0.65–0.92	–	0.71 0.51–1.01	0.83* 0.59–1.18	Placebo

*Se invierte el orden de los medicamentos en la comparación.

Tabla 7. IAM arriba de la diagonal / Apoplejía abajo de la diagonal

ARA-II	0.81 0.65–1.10	0.88 0.67–1.15	0.70 0.53–0.94	0.68 0.47–0.98	–
0.99* 0.72–1.37	IECA	0.96 0.71–1.31	0.80 0.61–1.06	0.77 0.54–1.11	–
0.93 0.62–1.43	0.93 0.66–1.32	IECA + ARA-II	0.83 0.59–1.19	0.80 0.52–1.22	–
0.99* 0.68–1.47	1.00 0.77–1.28	0.79* 0.11–5.88	Placebo	0.63 0.02–25.3	–
0.83 0.52–1.31	0.82 0.58–1.16	0.88 0.54–1.43	0.83 0.65–1.05	REN	–
0.38 0.04–3.33	0.38 0.04–3.33	0.40 0.04–3.63	0.38 0.04–3.33	0.46 0.05–41.10	ARM

*Se invierte el orden de los medicamentos en la comparación.

Tabla 8. Hipercalemia arriba de la diagonal

Placebo					
0.55 0.26–1.14	REN				
0.53 0.24–1.17	0.97 0.35–2.69	ARA-II			

0.52 0.20–1.35	0.95 0.30–3.06	0.98 0.38–2.9	IECA		
0.52 0.20–1.35	0.72 0.19–2.62	0.74 0.20–2.80	0.76 0.18–3.26	ARM	
0.52 0.20–1.35	0.68 0.20–2.33	0.70 0.32–1.52	0.71 0.26–1.96	0.94 0.21–4.20	

Tabla 9. Tos

REN					
0.90 0.55–1.46	Placebo				
0.77 0.19–3.08	0.85 0.07–10.2	ARM			
0.64 0.20–2.04	0.71 0.24–20.8	0.83 0.15–4.49	ARA-II		
0.30 0.16–0.56	0.34 0.22–0.52	0.40 0.10–1.55	0.48 0.18–1.28	IECA	
0.15 0.02–1.27	0.18 0.02–1.35	0.21 0.02–2.31	0.25 0.03–1.97	0.52 0.07–3.82	IECA + ARA-II

Actualización

La búsqueda de la actualización produjo dos referencias más (Antlanger 2017 y Damman 2019) ^(76,77). Uno fue de tipo exploratorio (Antlanger 2017) ⁽⁷⁶⁾ y el otro de tipo confirmatorio (Damman 2019) ⁽⁷⁷⁾. El primero comparó un inhibidor directo de la renina (aliskiren) con un ARA-II (candesartán) en desenlaces renales en pacientes con ERC estadios III y IV (n=24). El segundo, la combinación de un inhibidor de neprilisina con un un ARA-II (sacubitril y valsartán) en comparación con un IECA (enalapril) en población con falla cardíaca (n=2745)¹⁰. En el estudio de Antlanger et al., (2017) ⁽⁷⁶⁾ hubo preocupaciones con la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación y cegamiento. Por el contrario, en el de Damman et al., (2018) ⁽⁷⁷⁾ sólo hubo preocupación con el tipo de análisis: no fue claro si fue por intención de tratar.

Antlanger et al., (2017) ⁽⁷⁶⁾ no encontraron evidencia a favor de diferencias en la TFGe entre aliskiren (300 mg) y candesartán (8 mg) por dos meses (-1,8±4,4 vs. -2,4±5,3 ml/min/1,73 m²; p=0,785; GRADE: muy baja). Damman et al., (2018) ⁽⁷⁷⁾ encontraron evidencia a favor de la reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR 0,79 IC 95 % 0,68 – 0,93), mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por falla cardíaca (HR 0,79 IC 95 % 0,69 – 0,90; GRADE: alta) de la terapia con sacubitril y valsartán en comparación con enalapril. Sin embargo, la evidencia fue insuficiente

¹⁰ En el subgrupo de pacientes con ERC.

para confirmar la reducción del riesgo en la disminución de 50 % en la TFGe con relación a la basal (HR 0,73 IC 95 % 0,35 – 1,54; GRADE: baja) y la progresión a estadio final de la enfermedad (HR 0,70 IC 95 % 0,25 – 1,95; GRADE: baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
<p>Calidad de la evidencia</p>	<p>En las comparaciones IECA o ARA-II vs placebo, la calidad de la evidencia fué moderada a alta en la progresión de la enfermedad, mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares mayores e hipercalemia. La imprecisión seria de los resultados disminuyó la certeza en los estimadores. La calidad de la evidencia fue baja para el desenlace angioedema y edema por imprecisión muy seria.</p> <p>En las comparaciones IECA o ARA-II vs control activo la calidad de la evidencia fué baja a moderada en la progresión de la enfermedad, mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares. Las limitaciones en el control de sesgos y la precisión de los resultados disminuyeron la certeza en la evidencia.</p> <p>La calidad de la evidencia fué alta para los eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en la comparación de terapia dual vs monoterapia.</p> <p>La calidad de la evidencia fue muy baja para la mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares, hipercalemia y ginecomastia en la comparación de ARM como monoterapia vs no ARM, por riesgo de sesgo, aplicabilidad e imprecisión serias.</p> <p>La certeza en la evidencia fue de baja a moderada para la progresión de la TFGe, eventos cardiovasculares e hipercalemia, en la comparación de ARM terapia combinada vs terapia sin ARM, por riesgo de sesgo e imprecisión serias.</p> <p>La certeza en la evidencia fué muy baja en comparación con los inhibidores directos de renina y los ARA-II por riesgo de sesgo muy serio, y evidencia e imprecisión serias (Anexo 7).</p>
<p>Balance entre los efectos deseables y lo indeseable</p>	<p>La evidencia sustenta que la administración de los IECA, ARA-II y ARM produce efectos benéficos como la reducción de la progresión de la enfermedad renal y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, la presencia de efectos adversos moderados como hipercalemia, tos, edema o angioedema y ginecomastia sugieren la implementación de una monitorización clínica y de electrolitos cercana por parte del personal de salud tratante.</p>

	La evidencia no sustenta la efectividad de los inhibidores directos de la renina, en comparación con los ARA-II, en la disminución de la progresión de la ERC.
Valores y preferencias	Havas et al., (2016) ⁽⁴⁵⁾ exploró los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma como integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».
Costos (asignación de recursos)	No implica costos en la implementación
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptarían la recomendación

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	16	Se recomienda el uso de los IECA como tratamiento de primera línea en pacientes con ERC en estadios tempranos para la disminución de la progresión de la enfermedad y el riesgo de eventos cardiovasculares. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○.
Fuerte a favor	17	Se recomienda el uso de ARA-II como tratamiento de segunda línea en personas con ERC, en presencia de efectos adversos por el uso de los IECA. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.
Fuerte en contra	18	No se recomienda la terapia combinada con IECA más ARA-II o inhibidores directos de la renina para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa. Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕.
Condicional a favor	19	Se sugiere como alternativa la monoterapia con ARM, asociada a la monitorización de los valores de potasio y sodio séricos, para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa en personas con ERC en estadio temprano. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Condicional en contra	20	No se sugiere la terapia combinada con ARM más IECA o ARA-II para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular o el riesgo de eventos cardiovasculares.

		Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Condicional en contra	21	No se sugiere la terapia con inhibidores directos de la renina para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Punto de buena práctica	√	Se recomienda capacitar al personal de salud del primer nivel de atención en los efectos farmacológicos, interacciones y efectos secundarios de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el manejo de la ERC.
Punto de buena práctica	√	Se recomienda el monitoreo de los niveles de sodio y potasio a los pacientes que reciben tratamiento con IECA, ARA-II o ARM, previa coordinación con el establecimiento que corresponda según RIIS para la toma de los mismos.
Condicional a favor	22	Se sugiere que en pacientes con diagnóstico de nefropatía mesoamericana se considere el uso de IECA y ARA-II, siempre y cuando el paciente presente hipertensión y albuminuria para el manejo de la ERC. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Consenso de expertos).

Pregunta 12. ¿Cuál es la efectividad clínica de los antiagregantes orales o la terapia anticoagulante en la reducción de la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC?

Población	Intervención / comparador	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC.	Antiagregantes plaquetarios <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspirina ▪ Ticagrelor ▪ Clopidogrel ▪ Prasugrel Anticoagulantes orales <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dabigatran ▪ Apixaban ▪ Rivaroxaban ▪ Warfarina vs placebo o comparaciones cabeza a cabeza.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad (por cualquier causa y cardiovascular) 2. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares 3. Hospitalizaciones 4. Sangrado mayor

Resumen de la evidencia

Anticoagulantes

En la búsqueda sistemática se seleccionaron tres RS pertinentes a la pregunta clínica de anticoagulantes orales (Bai 2016, Kimachi 2017 y Malhotra 2019) ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Kimachi et al., (2017) ⁽⁷⁸⁾ (AMSTAR-2: alto) evaluaron la efectividad de los anticoagulantes orales directos (DOAC) en comparación con warfarina en experimentos clínicos de pacientes con ERC estadios 3 ó 4 y

fibrilación auricular no valvular (n=12 545). Malhotra et al., (2019) ⁽⁸⁰⁾ (AMSTAR-2: muy baja)¹¹ realizaron una RS con objetivos similares a la anteriormente mencionada, pero con una base poblacional más amplia porque se incluyeron todos aquellos pacientes que recibieron anticoagulantes orales por cualquier indicación (n=19 066 en experimentos clínicos). Estos datos fueron suficientes para la publicación de resultados por subgrupos de severidad de la ERC. Por último, Bai et al., (2019) ⁽⁷⁹⁾ (AMSTAR-2: muy baja) comparan el efecto de la warfarina con terapia sin warfarina. En esta GPC se incluye la comparación entre warfarina titulada según las metas de INR y aspirina más warfarina a dosis bajas y fijas en pacientes de alto riesgo de fibrilación auricular como complemento a las RS anteriormente citadas.

La evidencia en los resultados de Kimachi et al., (2017) ⁽⁷⁸⁾ es insuficiente para confirmar una reducción en el riesgo de eventos cerebrovasculares o embólicos sistémicos (estudios: 5; RR 0,82 IC 95 % 0,66 – 1,02; I²: 0 %; GRADE: moderada), infarto agudo del miocardio (Estudios: 1; RR 0,92 IC 95 % 0,45 – 1,90; I²: 0 %; GRADE: baja), mortalidad por cualquier causa (Estudios: 4; RR 0,91 IC 95 % 0,78 – 1,05; I²: 0 %; GRADE: moderada) y sangrado mayor (Estudios: 5; RR 0,80 IC 95 % 0,62 – 1,03; I²: 53 %; GRADE: baja) con la administración de DOAC en comparación con warfarina en pacientes con ERC (predominio estadio 3) y fibrilación auricular no valvular.

Malhotra et al., (2019) ⁽⁸⁰⁾ encontró evidencia a favor de la efectividad de los DOAC, en comparación con warfarina, en la disminución del riesgo de apoplejía o eventos embólicos sistémicos tanto en pacientes con ERC leve (estudios: 3; RR 0,80 IC 95 % 0,70 – 0,91; I²: 0 %; GRADE: alta) como moderada (estudios: 5; RR 0,66 IC 95 % 0,46 – 0,94; I²: 66 %; GRADE: moderada). Para el desenlace de cualquier evento cerebrovascular, la evidencia favorece el efecto sólo en los pacientes con ERC leve (estudios: 2; RR 0,79 IC 95 % 0,66 – 0,95; I²: 0 %; GRADE: alta). De la misma manera ocurre con la disminución en el riesgo de sangrado mayor (estudios: 3; RR 0,84 IC 95 % 0,76 – 0,93; I²: 0 %; GRADE: alta). Sin embargo, la evidencia apoya los efectos benéficos de los DOAC en la disminución del riesgo de hemorragia intracerebral en comparación con warfarina en estadios leve y moderado de ERC (estudios: 3; RR 0,45 IC 95 % 0,31 – 0,66; I²: 39 %; GRADE: moderada). Por el contrario, no hubo suficiente evidencia en los datos para confirmar la efectividad en la disminución del riesgo de mortalidad, en estadios de ERC leve (estudios: 2; RR 0,70 IC 95 % 0,40 – 1,25; I²: 96 %; GRADE: muy

¹¹ En los metanálisis los autores duplicaron resultados de los controles. Los resultados se reanalizaron con las correcciones del caso para su evaluación en esta guía.

baja) o moderado (estudios: 3; RR 0,94 IC 95 % 0,74 – 1,19; I²: 62 %; GRADE: muy baja), o de eventos cerebrovasculares en pacientes con ERC moderada (estudios: 3; RR 0,91 IC 95 % 0,71 – 1,17; I²: 0 %; GRADE: moderada).

Bai et al., (2016) ⁽⁷⁹⁾ encontraron evidencia a favor de la efectividad de la warfarina con ajuste de la dosis según el INR, en comparación con aspirina más warfarina a dosis bajas y fijas, en la disminución del riesgo de apoplejía o embolismo sistémico tanto en pacientes con ERC y TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² (estudios: 1; RR 0,34 IC 95 % 0,12 – 0,90; GRADE: muy baja) como en aquellos con estadio 3 (estudios: 1; RR 0,26 IC 95 % 0,11 – 0,63; GRADE: baja). La evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto en la reducción del riesgo de sangrado mayor (estudios: 1; RR 0,76 IC 95 % 0,25 – 2,38; GRADE: muy baja) o mortalidad por cualquier causa (estudios: 1; RR 0,71 IC 95 % 0,33 – 1,56; GRADE: muy baja) en pacientes con TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m². Los resultados fueron similares en pacientes con ERC estadio 3 (sangrado: RR 0,76 IC 95 % 0,25 – 2,38; mortalidad: RR 0,89 IC 95 % 0,50 – 1,58; GRADE: muy baja).

Antiagregantes

De la búsqueda se seleccionó una revisión sistemática (Major 2016) ⁽⁸¹⁾ (AMSTAR-2: muy bajo). Los autores evaluaron el efecto de la aspirina, comparada con placebo, en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, mortalidad por cualquier causa, accidente cerebrovascular y sangrado mayor, en adultos con ERC no avanzada y sin antecedente de enfermedad cardiovascular (n=4469). La evidencia sustenta un aumento en el riesgo de sangrado mayor en quienes tomaron aspirina, comparados con quienes recibieron placebo (estudios: 3; RR 1,98 IC 95 % 1,11 – 3,52; I²: 0 %; GRADE: moderado). La evidencia fue insuficiente para confirmar la superioridad de aspirina sobre placebo para la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (estudios: 3; RR 0,92 IC 95 % 0,49 – 1,73; I²: 71 %; GRADE: muy baja), accidente cerebrovascular (estudios: 3; RR 0,73 IC 95 % 0,54 – 1,00; I²: 0 %; GRADE: muy baja) o mortalidad por cualquier causa (estudios: 3; RR 0,86 IC 95 % 0,48 – 1,56; I²: 33 %; GRADE: muy baja).

Actualización

De la actualización de la búsqueda se obtuvieron tres experimentos clínicos adicionales (Ikeme 2017, Goicoechea 2018 y Fox 2019) ⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. Dos de las publicaciones fueron análisis *post hoc* de experimentos clínicos (Ikeme 2017 y Fox 2019) ^(82,83) y uno fue un experimento clínico como tal. Dos

estudios tuvieron como intervención un antiagregante o DOAC en combinación con aspirina (Ikeme 2017 y Fox 2019)^(82,83). El restante comparó aspirina con manejo usual (Goicoechea 2018)⁽⁸⁴⁾. Los pacientes incluidos en estos estudios se caracterizaron por presentar un antecedente de enfermedad cardiovascular (apoplejía leve, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica). En cuanto a la calidad metodológica, las preocupaciones de los estudios se presentaron en la generación de la secuencia de aleatorización y el ocultamiento de la misma, que no fueron claras en Goicoechea et al., (2018)⁽⁸⁴⁾ y Fox et al., (2019)⁽⁸³⁾. En el estudio de Ikeme et al., (2017)⁽⁸²⁾, no fueron claras las pérdidas al seguimiento y en Goicoechea et al. (2018)⁽⁸⁴⁾ no hubo cegamiento de los participantes o personal tratante, ya que fue diseñado como de etiqueta abierta.

Ikeme et al., (2017)⁽⁸²⁾ evaluaron la efectividad del clopidogrel (75mg día) más aspirina (325 mg día), en comparación con la misma dosis de aspirina, en la progresión de la ERC de adultos mayores de 30 años con síndrome de apoplejía lacunar clínica. Los autores encuentran evidencia de no diferencia en el cambio anualizado en la TFGe entre ambas terapias (DM 0,10 IC 95 % -0,62. – 0,83; GRADE: alta). Sin embargo, la evidencia fue insuficiente para afirmar un efecto en la incidencia de deterioro rápido de la TFGe (HR 1,11 IC 95. 0,74 – 1,65; GRADE: baja).

Goicoechea et al., (2018)⁽⁸⁴⁾ compararon la aspirina con manejo usual en pacientes con ERC estadios 3–4 y antecedente de un evento cardiovascular. A pesar de la inclusión de este estudio en el metanálisis de Major et al., (2016)⁽⁸¹⁾, la evidencia no fué suficiente para confirmar la superioridad de la aspirina sobre placebo para la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (estudios: 4; RR 0.76 IC 95 % 0,45 – 1,28; I²: 51 %; GRADE: muy baja). Tampoco hubo un cambio en la confirmación de la hipótesis en la actualización del metanálisis de sangrado mayor (estudios: 4; RR 1,93 IC 95 % 1,10 – 3,27; I²: 0 %; GRADE: baja). Por otra parte, la evidencia sustentó la efectividad de la aspirina en la reducción del riesgo de IAM (ASA vs manejo usual: 0/50 vs 7/61, p=0,013; GRADE: moderado) y de los eventos renales (HR ajustado 0,27 IC 95 % 0,07 – 0,95; GRADE: moderado), comparado con manejo usual. La evidencia también sugiere una disminución en la progresión de la ERC dada por la diferencia entre la TFGe, basal y final, con manejo usual (38±10 vs 28±13; p< 0,001) y ASA (40±11 vs 40±19; Valor de p no reportado)(GRADE: moderado).

Fox et al., (2019)⁽⁸³⁾ analizaron la efectividad de la combinación de rivaroxabán y aspirina, en comparación con aspirina sola, en pacientes con un antecedente de evento cardiovascular y TFGe menor a 60 ml/min/ 1,73 m². La evidencia sustenta la efectividad de la terapia combinada en la

disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular (HR 0,88 IC 95 % 0,64 – 0,94; GRADE: baja) y evento cerebrovascular (HR 0,42 IC 95 % 0,25 – 0,70; GRADE: muy baja). Sin embargo, fue insuficiente para afirmar el efecto en la disminución del riesgo de IAM (HR 0,73 IC 95 % 0,51 – 1,04; GRADE: muy baja). Por otra parte, la evidencia en los datos confirma el aumento en el riesgo de sangrado mayor con la terapia combinada, en comparación con monoterapia con aspirina (HR 1,47 IC 95 % 1,05 – 2,07; GRADE: muy baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	<p>En las comparaciones de DOAC vs warfarina la certeza en la evidencia fue moderada a alta con preocupaciones en la consistencia y precisión de los resultados.</p> <p>En las comparaciones de warfarina titulada vs aspirina más warfarina fija la certeza en la evidencia fue muy baja a baja con preocupaciones en el riesgo de sesgo y la consistencia y precisión de los resultados.</p> <p>En las comparaciones de aspirina vs placebo la certeza en la evidencia fué de muy baja a moderada con preocupaciones en la consistencia y precisión de los resultados.</p> <p>En las comparaciones entre terapia combinada con DOAC (rivaroxabán) y aspirina vs aspirina en monoterapia, la calidad de la evidencia fue muy baja a baja por preocupaciones en el riesgo de sesgo y la imprecisión de los datos (Anexo 7).</p>
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	<p>En sujetos con fibrilación auricular, la evidencia sustenta que la administración de DOAC disminuye el riesgo de apoplejía o embolia sistémica en aquellos con ERC leve o moderada, así como el de apoplejía como desenlace único, en comparación con warfarina. En cuanto a los efectos secundarios, la evidencia sustenta la disminución de sangrado mayor en pacientes con ERC leve y de hemorragia intraventricular en pacientes con ERC leve y moderada en comparación con warfarina.</p> <p>La evidencia sustenta la administración de warfarina ajustada según metas del INR, en comparación con aspirina más warfarina en dosis bajas y fijas, para la disminución de riesgo de apoplejía o embolismo sistémico. En cuanto a efectos secundarios, la evidencia fue insuficiente para confirmar la superioridad de warfarina ajustada según el INR en este mismo escenario.</p> <p>La evidencia no sustentó la superioridad de efectos deseables de la aspirina sobre el placebo en población primaria. Sin embargo, sí sustentó el aumento de efectos secundarios como el riesgo de sangrado.</p>

	<p>La evidencia confirma la disminución del riesgo de evento cerebrovascular y muerte por causa cardiovascular con la terapia combinada con DOAC y aspirina, en comparación con aspirina. Sin embargo, también hay evidencia del aumento en el riesgo de efectos adversos como sangrado mayor.</p>
Valores y preferencias	<p>Havas et al., (2016) ⁽⁴⁵⁾ exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma como integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».</p> <p>Wilke et al., (2017) ⁽⁸⁵⁾ sintetizaron los resultados de estudios sobre las preferencias de los pacientes con FA en el tratamiento anticoagulante en una RS. Encontraron que los pacientes con FA pueden estar dispuestos a aceptar un incremento en el riesgo de sangrado para disminuir la probabilidad de un accidente cerebrovascular. Fueron aceptables entre 10 y 17 episodios de sangrado adicionales en dos años para disminuir el riesgo de apoplejía. La tasa mínima de prevención de accidente cerebrovascular para aceptar la terapia con anticoagulantes orales con el riesgo de sangrado asociado fue 1,8 eventos cerebrovasculares por 100 pacientes-año. Los pacientes alemanes consideraron que las «características convenientes» de las terapias anticoagulantes fueron: dosis única diaria, sin terapia puente e interacciones con alimentos. Los pacientes alemanes recorrerían una distancia de 29.3 km para obtener tratamiento con estas características, además de evitar controles paraclínicos mensuales. Por el contrario, sólo 20 % de pacientes italianos cambiarían su terapia de antagonistas de la vitamina K a anticoagulantes orales directos por la falta de un antídoto y la ausencia de controles paraclínicos regulares.</p>
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptan que es accesible la recomendación para todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte en contra	23	No se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular o para la disminución de la mortalidad en pacientes con ERC en estadios tempranos. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.
Condicional en contra	24	No se sugiere el uso de terapia combinada con antiagregantes plaquetarios o DOAC y aspirina para la disminución de eventos cardiovasculares y el deterioro de la TFGe en pacientes con ERC moderada (estadio 3) y antecedente de enfermedad cerebrovascular. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.

Pronostico

Pregunta 13. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo o progresión de enfermedad renal crónica después de un episodio de insuficiencia renal aguda?

Población	Factores de riesgo	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años.	Injuria renal aguda	1. ERC incidente 2. Progresión de ERC: ocurrencia de ERC estadio final

Resumen de la evidencia

En la búsqueda de la literatura se seleccionaron dos RSL pertinentes a la pregunta clínica (Mehta 2018 y See 2019) ^(86,87). La primera evaluó la asociación entre la duración de la IRA y la incidencia de ERC estadio 3 (AMSTAR-2: muy baja). La segunda analizó la asociación entre IRA e incidencia de ERC o progresión a estadio final (AMSTAR-2: baja).

Mehta et al., (2018) ⁽⁸⁶⁾ encuentran dos estudios que reportaron la incidencia de ERC (estadio 3). En el primero, los autores (Heung et al.) evaluaron 104 764 veteranos con TFGe basal > 60 mL/min/1,73 m² y reportaron un gradiente biológico entre la duración de IRA y el riesgo de desarrollar ERC estadio 3 en todas las etapas de IRA. Por otra parte, Palombo et al., encuentran evidencia a favor de la asociación entre la duración de IRA mayor a tres días y la incidencia de ERC (OR 13,5 IC 95 % 4,2–43,7) (GRADE: baja).

See et al., (2019) ⁽⁸⁷⁾ encuentran evidencia a favor del aumento en el riesgo de ERC incidente (estudios: 7; HR 2,67 IC 95 % 1,99 – 3,58; I²: 84 %; GRADE: muy baja) y progresión a ERC de estadio final (estudios: 6; HR 4,81 IC 95 % 3,04 – 7,62; I²: 42 %; GRADE: muy baja). Para ambos desenlaces se encontró un gradiente biológico con los estadios de la IRA.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La certeza en la evidencia en la ERC incidente y la progresión a estadio final en See et al., (2017) ⁽⁸⁷⁾ fue muy baja por la inclusión de estudios observacionales con riesgo de sesgo e inconsistencia. En la asociación entre duración y ERC incidente (Mehta 2018), la certeza fue baja por inconsistencia seria y sospecha de sesgo de publicación (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	La evidencia indica una asociación entre IRA y ERC incidente y progresión a estadio final de la ERC. No se reportan efectos benéficos para esta exposición.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones mas seguras y efectivas para el manejo de la condición.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptan que la recomendación es accesible a todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	25	Se recomienda interrogar al paciente por antecedentes de IRA de cualquier etiología y su duración para determinar el perfil de riesgo de incidencia de ERC o progresión a estadio final en el paciente con sospecha de ERC. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.

Pregunta 14. ¿La utilización de AINEs aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?

Población	Factor pronóstico	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC	AINEs a dosis altas vs AINEs a dosis bajas o placebo	1. Progresión de ERC: cambio en eTFG 2. Progresión de ERC: ocurrencia de ERC estadio final 3. Riesgo de IRA

Resumen de la evidencia

La búsqueda identificó las revisiones de Nderitu et al., (2013)⁽⁸⁸⁾ y Zhang et al., (2017)⁽⁸⁹⁾. En la actualización no se encontraron revisiones sistemáticas adicionales. Nderitu et al., (2013)⁽⁸⁸⁾ compararon la incidencia de progresión acelerada de la TFGe (≥ 15 ml/min/1,73 m² en dos años) entre pacientes con ERC que usaron AINEs y los que no. Por otra parte, Zhang et al., (2017)⁽⁸⁹⁾ evaluaron la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con ERC que tomaron AINEs incluidos en estudios de casos y controles. El estudio de Nderitu et al., (2013)⁽⁸⁸⁾ recibió una calificación AMSTAR-2 «Baja» por no contar con un protocolo. De forma similar, el estudio de Zhang et al., (2017)⁽⁸⁹⁾ recibió una calificación «Muy baja» por no contar con un protocolo para la RS y porque su búsqueda no justificó la restricción de estudios a idioma inglés.

Nderitu et al., (2013)⁽⁸⁸⁾ encuentran evidencia que sugiere que no hay asociación entre el consumo de AINEs y la progresión de ERC, dada por la incidencia de progresión acelerada de la TFGe (estudios: 3; OR 1,04 IC 95 % 0,90 – 1,20; I²: 52 %; GRADE: muy baja). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, los autores observan la presencia de la modificación del efecto con la dosis de AINEs. Con dosis altas, hay evidencia en los datos del aumento en la posibilidad progresión acelerada de la TFGe a los dos años (estudios: 2; OR 1,26 IC 95 % 1,06 – 1,50; I²: 0 %; GRADE: baja). Sin embargo, la evidencia no soporta un efecto similar con AINEs a dosis regulares (estudios: 3; OR 0,96 IC 95 % 0,86 – 1,07; I²: 0 %; GRADE: baja).

Zhang et al., (2017)⁽⁸⁹⁾ encuentran evidencia en los datos que indican una mayor posibilidad de insuficiencia renal aguda (IRA) en el grupo de pacientes que consumieron AINE, comparados con los que no lo hicieron (estudios: 5; OR 1,63 IC 95 % 1,22 – 2,19; I²: 71 %; GRADE: muy baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La certeza en la evidencia en Nderitu et al., (2013) ⁽⁸⁸⁾ fué de muy baja a baja por riesgo de sesgo incierto. Se encontró inconsistencia seria en la progresión acelerada de la TFGe en el análisis global. La certeza en la evidencia en Zhang et al., (2017) ⁽⁸⁹⁾ fue muy baja por inconsistencia muy seria (Anexo 7).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los AINEs se encuentran asociados con efectos secundarios, como la progresión en el deterioro de la TFGe y la IRA. Sin embargo, la disminución de TFGe está asociada con dosis altas y no dosis regulares de AINEs. Los efectos benéficos de

	los AINEs están dados principalmente en control del dolor y la inflamación.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones más seguras y efectivas para el manejo de la condición.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptan la recomendación que es accesible a todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte en contra	26	No se recomienda el consumo de AINEs a dosis altas en pacientes con ERC por el riesgo de lesión renal aguda. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	27	Se recomienda el consumo de AINEs a dosis bajas en pacientes con ERC temprana en periodos cortos, sólo en casos en los que otros analgésicos no hayan tenido efecto. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○○.
Fuerte a favor	28	Se recomienda monitoreo de la administración de AINES solos o combinados a dosis bajas y su tiempo de administración. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Consenso de expertos)

Pregunta 15. ¿Cómo se clasifica la ERC según los valores de TFG y albuminuria en el riesgo de progresión de la ERC?

Población	Factor pronóstico	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC	<ol style="list-style-type: none"> 1. TFG 2. Albuminuria 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión de ERC: <ol style="list-style-type: none"> a. Cambio en eTFG b. Incidencia de ERC estadio final 2. Mortalidad por cualquier causa

Resumen de la evidencia

En total, se seleccionaron seis referencias para responder esta pregunta clínica (Astor 2011, Hallan 2012, Mahmoodi 2012, Fox 2012, Tsai 2016, Norris 2018) ⁽⁹⁰⁻⁹⁵⁾. La actualización de la búsqueda le agregó una referencia más (Norris 2018)⁽⁹⁴⁾ a las ya identificadas por la guía base. Los metanálisis colaborativos de Astor et al., (2011) ⁽⁹⁰⁾, Hallan et al., (2012) ⁽⁹⁵⁾, Mahmoodi (2012) ⁽⁹¹⁾ y Fox et al., (2012) ⁽⁹²⁾ indagaron por la asociación entre edad, estado hipertensivo y diabético con desenlaces renales y mortalidad en población general y con ERC. Los cuatro recibieron una calificación «Muy

baja» con la herramienta AMSTAR probablemente por las limitaciones propias en la evaluación de metanálisis de datos desagregados. La revisión sistemática de Tsai et al., (2016) ⁽⁹³⁾ realizó un metanálisis exploratorio para encontrar la asociación entre proteinuria y desenlaces renales y mortalidad (AMSTAR-2: Baja). Por último, Norris et al., (2018) ⁽⁹⁴⁾ evaluaron de forma cualitativa la medición de la TFGe y proteinuria en este mismo tipo de desenlaces en una variedad de sujetos provenientes de estudios observacionales (AMSTAR-2: muy baja).

Astor et al., (2011) ⁽⁹⁰⁾ encontraron evidencia a favor de la asociación en la disminución de TFGe y la mortalidad por cualquier causa. El riesgo de muerte se incrementa por cada 15 ml/min/1.73 m² que disminuye la TFGe (en sujetos con TFGe por debajo de 45 ml/min/1.73 m²) (Estudios: 9; HR 1.40 IC 95 % 1,27 – 1,55; I²: 40 %; GRADE: muy baja). De la misma manera, la evidencia en los datos sustenta la asociación entre el incremento de la razón A/C y la mortalidad por cualquier causa. Un incremento de ocho veces en la razón A/C duplica, aproximadamente, el riesgo de mortalidad (Estudios: 5; HR 1,80 IC 95 % 1,70 – 1,92; I²: 0 %; GRADE: muy baja). Por otra parte, en el análisis de estas dos medidas con la progresión a estadio final de la ERC se encuentran asociaciones de mayor magnitud. Con la disminución de 15 ml/min/1,73 m² se incrementa seis veces el riesgo de progresión a estadio final (Estudio: 11; HR 6,24 IC 95 % 4,84 – 8,05; I²: 88 %; GRADE: muy bajo). De igual manera, el incremento de ocho veces en la razón A/C triplica el riesgo de progresión (HR 2,92 IC 95 % 1,96 – 4,35; I²: 92 %). El gradiente biológico de la asociación entre la mortalidad por cualquier causa en función de las categorías de TFGe o la razón A/C se puede observar en la tabla 12.

Tabla 12. Asociación entre TFGe y razón A/C y mortalidad por cualquier causa en pacientes con enfermedad renal crónica.

	HR	IC 95 %
<i>TFGe – ml/min/1.73 m²</i>		
45-74	Referencia	—
30-44	1.35	1.23 – 1.49
15-29	2.25	1.81 – 2.79
<15	3.74	2.69 – 5.20
<i>Razón A/C – mg/g</i>		
<30	Referencia	—
30-299	1.50	1.23 – 1.49

300-999	1.85	1.81 – 2.79
≥ 1000	2.73	2.69 – 5.20
Fuente: Astor y cols. (2012) ⁽⁸⁰⁾ .		

Hallan et al., (2012) ⁽⁹⁵⁾ no encontró evidencia de interacción entre las categorías de TFGe o la razón A/C y la mortalidad por cualquier causa. Los datos indican una similitud en las pendientes de los HR de mortalidad por cualquier causa en las diferentes categorías de edad preseleccionadas (18-54 años, 55-64 años, 65-74 años y ≥ 75 años), en cada valor de TFGe o A/C. En el análisis de la progresión a estadio final de ERC, la evidencia tampoco sustentó la interacción entre las categorías de edad en cada uno de los estratos de la TFGe o razón A/C, aunque se presentó una pendiente más pronunciada en las categorías de edad superiores (18-54 años: p=0,04; 65-74 años: p=0,07; ≥75 años: p=0,08 vs 55- 64 años) (GRADE: muy baja).

Mahmoodi et al., (2012) ⁽⁹¹⁾ encontraron evidencia de un gradiente biológico entre los niveles de la razón A/C y el riesgo de progresión a estadio final de ERC en pacientes sin hipertensión arterial (Tabla 13). En síntesis, los resultados indican que el HR estuvo cercano a 16,0 en valores de TFGe de 10 ml/min/1,73 m², disminuyó hacia 3,0 en 30 ml/min/1,73 m² y la pendiente cambió a una menos inclinada (casi plana) en 45 ml/min/1,73 m² (HR ≈ 1.2) hasta alcanzar el valor de referencia (TFGe 50 ml/min/1,73 m²; HR = 1). El HR en no hipertensos con ERC se encuentra entre 1,5 y 2,0 en el intervalo de TFGe entre 15 y 30 ml/min/1,73 m² y disminuye hasta un HR de 0,8 hacia los 60 ml/min/1,73 m², en la mortalidad por cualquier causa. Con la razón A/C, el HR es menor a 1,0 en el intervalo comprendido entre 10 y 100 mg/g, aumenta hasta aproximadamente 1,3 en 1000 mg/g para luego tomar una pendiente de riesgo positiva que supera el HR de 2,0 en valores mayores a 3000 mg/g. (Ver las tablas GRADE para la calificación de certeza en la evidencia por estrato).

Fox et al., (2012) ⁽⁹²⁾ encontraron evidencia similar de gradiente biológico en una muestra de sujetos sin diabetes mellitus (Tabla 14). El riesgo de progresión a estadio final de ERC fué mayor en los sujetos con razón A/C en los estratos «30 – 299 mg/g», «300 – 999 mg/g» e «igual o mayor a 1000 mg/g», comparados con aquellos con razón A/C «menor a 30 mg/g». La muerte por cualquier causa tuvo un HR de 1,5 a 2,0 en el estrato 15-30 ml/min/1,73 m² de TFGe y disminuye a HR 1,0–1,5 en las TFGe de 35-45 ml/min/1,73 m². Con la razón A/C se encuentra una pendiente positiva de HR 1,3 a HR 1,7 en el estrato «40-300 mg/g»; luego, una tendencia leve a la disminución de HR 1,5 a HR 1,7

entre 300 y 1000 mg/g. El pico de riesgo se encuentra entre 1000 y 3000 mg/g (HR \approx 1,5-2,5). (Ver las tablas GRADE para la calificación de certeza en la evidencia por estrato).

Tsai et al., (2016) ⁽⁹³⁾ encontraron evidencia a favor de la asociación entre el grado de proteinuria y la progresión a estadio final de ERC. Los sujetos en estadios 3-5 de ERC con proteinuria mayor de 1 g/día presentaron 1,68 veces el riesgo de progresión a estadio final de la enfermedad renal, comparados con aquellos con proteinuria menor o igual a 1 g/día (Estudios: 3; HR 1,68 IC 95 % 1,01 – 2,66; I²: 90 %; GRADE: muy baja).

Tabla 13. Asociación entre la TFGe y razón A/C y la progresión a estadio final de enfermedad renal crónica en no diabéticos y no hipertensos con enfermedad renal crónica.

	No diabéticos		No hipertensos	
	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
TFGe — ml/min/1.73 m²				
≥75	0,46	0,28 – 0,75	0,56	0,26 – 1,22
45-74	Referencia	—	Referencia	—
30-44	1,87	1,48 – 2,38	2,02	1,70 – 2,39
15-29	7,64	4,99 – 11,7	7,90	5,47 – 11,4
<15	18,3	10,9 – 30,6	28,0	13,9 – 56,6
Razón A/C — mg/g				
<30	Referencia	—	Referencia	—
30-299	1,86	1,32 – 2,62	1,86	1,52 – 2,28
300-999	2,70	1,78 – 4,08	2,94	2,35 – 3,69
≥ 1000	2,94	2,35 – 3,69	5,80	3,86 – 8,70

Fuentes: Mahmoodi et al., (2012) (81); Fox et al., (2012) (82).

Norris et al., (2018) ⁽⁹⁴⁾ corroboraron los hallazgos de estudios previos al reportar de forma cualitativa los resultados de la medición de albuminuria o TFGe de diversos estudios en el riesgo de desenlaces renales. Encontraron evidencia de asociación entre la medición de albuminuria y disminución de la TFGe (GRADE: muy baja), deterioro rápido de la TFGe (GRADE: muy baja); deterioro renal (disminución de 50 % TFGe, duplicación de valores de creatinina) (GRADE: moderada); incidencia de estadio final de ERC (GRADE: baja) y mortalidad por cualquier causa (GRADE: muy baja). Con respecto a la medición de TFGe, los resultados fueron heterogéneos. La evidencia indica una asociación entre la medición de la TFGe y el deterioro función renal (50 % de TFGe). Sin embargo, se encontraron resultados variables en la asociación con la incidencia de estadio final de ERC (GRADE: muy baja) y la mortalidad por cualquier causa (GRADE: muy baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es de muy baja a moderada. Se encontraron inconsistencia seria, efectos grandes y gradiente dosis respuesta en los desenlaces (Anexos).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los datos indican que, de diferentes fuentes de información, los estratos con TFGe y razón A/C están asociados con los desenlaces renales y la mortalidad en pacientes con ERC. No se reportaron efectos indeseables del uso de estos marcadores.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones mas seguras y efectivas para el manejo de la condición.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptan la recomendación que es accesible a todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	29	Se recomienda reclasificar la ERC con base en la TFGe y la razón A/C. Ambos marcadores se encuentran asociados (en cualquiera de sus valores) con la progresión a estadio final de ERC y mortalidad por cualquier causa en sujetos con ERC. El riesgo más alto se encuentra en pacientes con TFGe < 15 ml/min/1,73 m ² y razones A/C mayores de 1000 mg/g. En poblaciones de no diabéticas y no hipertensos con ERC se encuentra una asociación similar. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○.
Fuerte a favor	30	Se recomienda clasificar a los sujetos con diagnóstico de ERC con base en los valores de TFGe y razón A/C independientemente de su edad. No se encuentra una modificación del efecto de la edad en la TFGe y la predicción de progresión a estadio final de ERC o la mortalidad por cualquier causa. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○.

Pregunta 16. ¿El estado hipertensivo es un factor que modifica el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?

Población	Factor pronóstico	Desenlaces
Adultos con ERC	Estado hipertensivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión de ERC: <ol style="list-style-type: none"> a. Cambio en eTFG b. Ocurrencia de ERC estadio final 2. Mortalidad por cualquier causa 3. Eventos cardiovasculares

Resumen de la evidencia

La búsqueda identificó un metanálisis colaborativo de cohortes (Mahmoodi 2012)⁽⁹¹⁾ que evaluó el estado hipertensivo como modificador del efecto entre los marcadores de función renal (TFGe o la razón A/C) y la muerte por cualquier causa o la progresión a estadio final de enfermedad renal. No se encontró evidencia de que el estado hipertensivo modifique el efecto entre los marcadores de función renal y la muerte por cualquier causa. Los HR ajustados no fueron diferentes entre los sujetos hipertensos y no hipertensos en el espectro de valores de los marcadores de función renal, cuando se compararon con la referencia (TFGe 50 ml/min/1,73 m² o razón A/C 100 mg/g en pacientes sin HTA) en el desenlace mencionado. En la progresión a estadio final de ERC, no se encontró evidencia de asociación entre HTA y los marcadores de función renal (TFGe: valor de *p* para interacción global=0,42; A/C: *p*=0,64); aunque sí se encontró un gradiente dosis respuesta en hipertensos y no hipertensos (Tabla 15). La asociación entre las variables estudiadas no se modificó con la inclusión de tratamiento hipotensor como criterio adicional para la definición de hipertensión arterial. Esto se debió, posiblemente, a la confusión por indicación inherente al tipo de estudios incluidos. (Ver la evaluación de la certeza en la evidencia en las tablas GRADE).

Tabla 15. Asociación entre marcadores de función renal (TFGe y razón A/C) y la progresión a estadio final de enfermedad renal crónica en función del estado hipertensivo de sujetos con enfermedad renal crónica.

	No hipertensos		Hipertensos	
	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
<i>TFGe – ml/min/1.73 m²</i>				
≥75	0,56	0,26 – 1,22	0,69	0,30 – 1,56
45-74	Referencia	—	Referencia	—
30-44	2,02	1,70 – 2,39	2,26	1,80 – 2,85
15-29	7,90	5,47 – 11,4	7,73	5,60 – 10,7
<15	28,0	13,9 – 56,6	25,9	12,9 – 52,0
<i>Razón A/C – mg/g</i>				
<30	Referencia	—	Referencia	—
30-299	1,86	1,52 – 2,28	2,27	1,58 – 3,24
300-999	2,94	2,35 – 3,69	3,88	2,17 – 6,95
≥ 1000	5,80	3,86 – 8,70	7,08	4,02 – 12,5
Fuente: Mahmoodi et al., 2012 (91).				

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es muy baja por inconsistencia seria (Ver anexos).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los datos no sugieren que el diagnóstico de hipertensión arterial, por sí solo, sea un modificador del efecto de la ERC. No se encuentra evidencia que esto constituya un factor pronóstico que modifique el riesgo de progresión a estadio final de ERC en función de la TFGe y razón A/C.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones mas seguras y efectivas para el manejo de la condición
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptan la recomendación que es accesible a todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	31	No se encuentra evidencia de que la hipertensión arterial, por sí sola, constituya un factor pronóstico que modifique el riesgo de progresión a estadio final de ERC en función de los niveles de TFGe y razón A/C o de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con ERC. Se recomienda que el pronóstico de la ERC se establezca con base en los valores de TFGe y razón A/C independientemente del estado hipertensivo del paciente. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Buena practica	√	Se recomienda al paciente con ERC en cualquier estadio mantener presión arterial debajo de 130/80 mmHg.

Pregunta 17. ¿La diabetes mellitus es un factor que modifica el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?

Población	Factor pronóstico	Desenlaces
Adultos con ERC	Diabetes mellitus	Progresión de ERC.

Resumen de la evidencia

El resumen de la evidencia incluye dos revisiones sistemáticas (Fox 2012 y Tsai 2016) ^(92,93). En la actualización de la búsqueda no se encontraron referencias adicionales.

Fox et al., (2012) ⁽⁹²⁾ evaluaron si la diabetes mellitus modifica el efecto entre los marcadores de función renal (TFGe o la razón A/C) y la progresión a estadio final de ERC. Cuando se fijó una referencia (TFGe 50 ml/min/1,73 m² o razón A/C 20 mg/g en pacientes sin diabetes), la incidencia de progresión a estadio final de ERC fue mayor en todo el espectro de valores de TFGe, pero sólo fue precisa en los valores de la razón A/C mayores de 100 mg/g. Sin embargo, al tomar dos referencias separadas para cada grupo para evaluar la interacción con diabetes, no se encuentran grandes diferencias en los HR de los grupos en los valores bajos de la TFGe. No se encontró evidencia de interacción global de diabetes promediada en todo el espectro de valores de la TFGe (HR relativo: 0,79 IC 95 % 0,56 – 1,13; I²: 84,4 %). La evidencia indica que no se presenta dicho fenómeno en los valores de la razón A/C (HR relativo: 1,08 IC 95 % 0,95 – 1,23; I²: 0 %). Los HR por diagnóstico de diabetes mellitus y TFGe o razón A/C se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14. Asociación entre TFGe y razón A/C y progresión a estadio final de enfermedad renal crónica en función del diagnóstico de diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica.

	No diabéticos		Diabéticos	
	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
TFGe – ml/min/1.73m ²				
≥75	0,46	0,28 – 0,75	0,81	0,21 – 3,17
45-74	Referencia	—	Referencia	—
30-44	1,87	1,48 – 2,38	1,86	1,58 – 2,19
15-29	7,64	4,99 – 11,7	5,23	3,81 – 7,17
<15	18,3	10,9 – 30,6	9,46	5,52 – 16,2
Razón A/C – mg/g				
<30	Referencia	—	Referencia	—
30-299	1,86	1,32 – 2,62	1,60	0,85 – 3,02
300-999	2,70	1,78 – 4,08	3,55	2,89 – 4,36
≥ 1000	2,94	2,35 – 3,69	6,79	4,36 – 10,6

Fuente: Fox et al., 2012. (92)

Tsai et al., (2016) ⁽⁹³⁾ evaluaron el riesgo de progresión a estadio final de ERC en pacientes con diabetes mellitus y ERC. La evidencia fue insuficiente para afirmar que los pacientes con diabetes mellitus tienen un riesgo aumentado de progresar al estadio final de enfermedad renal, comparados con aquellos sin diabetes mellitus (Estudios: 4; HR 1,16, IC 95 % 0,98 – 1,38; I²: 28,2 %). Sin embargo, en el análisis de sensibilidad, que omitió uno de los estudios para disminuir la heterogeneidad, se encuentra un aumento del riesgo los pacientes diabéticos, comparados con los que no lo eran (Estudios: 3; HR 1,24, IC 95 % 1,07 – 1,43; I²: 0 %).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia se encuentra entre baja y muy baja por inconsistencia e imprecisión serias (Anexos).
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los datos no sugieren que la diabetes mellitus, por sí solo, sea un modificador del efecto de la ERC. No se encuentra evidencia que esto constituya un factor pronóstico que modifique el riesgo de progresión a estadio final de ERC según los niveles de TFGe y la razón A/C.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones mas seguras y efectivas para el manejo de la condición.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptan la recomendación que es accesible a todos los pacientes.

Recomendaciones

Grado de Recomendación	No	Resumen
Fuerte a favor	32	No se encuentra evidencia de que la diabetes mellitus, por sí misma, constituya un factor que modifique el riesgo de progresión a estadio final de ERC en función de los niveles de TFGe y razón A/C o de mortalidad por cualquier causa en pacientes con ERC. Se recomienda que el pronóstico de la ERC se establezca con base en los valores de marcadores de función renal (TFGe y razón A/C) independientemente del diagnóstico de diabetes. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○.
Fuerte a favor	33	Se recomienda al paciente con ERC en cualquier estadio mantener el valor de hemoglobina glicosilada menor o igual a 7 % y glucosa en ayunas por debajo de 126 mg/dl. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (consenso de expertos).

Módulo de implementación

Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la GPC:

- Secretaria de Estado,
- Sistema Integrado de Salud,
- Instituciones Formadoras,
- Asociación Nacional de Nefrología,
- Asociación de Medicina Interna,
- Asociación de pacientes con enfermedad renal,
- Asociación Nacional de Enfermeras Salvadoreñas,

- Instituciones y personal de salud que atienden pacientes con enfermedad renal en la práctica privada.

Dentro del proceso de implementación, es determinante identificar las posibles barreras, facilitadores y las estrategias para mejorar la utilización de la guía.

Aspecto	Barreras	Facilitadores	Estrategias de implementaci
Recurso humano	<p>Insuficiente entrenamiento del personal de salud.</p> <p>Limitado conocimiento del personal acerca de las dosis adecuadas de los medicamentos.</p> <p>Escases de profesionales de la salud disponibles para el manejo de los pacientes.</p> <p>Sobrecarga de trabajo el cual limita el tiempo para la capacitación y supervisión.</p> <p>Insuficientes capacitadores en el manejo de la ERC.</p> <p>Resistencia al cambio por parte de los profesionales debido a patrones culturales e ideas preconcebidas.</p>	<p>Proveedores de servicios de salud, sociedades médicas, entes gubernamentales, instituciones formadoras.</p>	<p>Fortalecimiento de las políticas de apoyo al manejo de enfermedades crónicas.</p> <p>Realizar capacitaciones a los proveedores de salud sobre el manejo de ERC.</p> <p>Incrementar el número de personal para formar a los profesionales de la salud.</p> <p>Contratación de expertos en áreas con alta demanda de atención de pacientes con enfermedad renal.</p> <p>Reforzar la plantilla de profesionales de la salud para manejo de los pacientes.</p> <p>Incentivar a los profesionales mediante la generación de un ambiente de seguridad y reconocimiento de sus esfuerzos y logros alcanzados.</p>
Pacientes	<p>Poca adherencia a modificar su estilo de vida.</p>	<p>Proveedores de servicios de salud, programas de atención comunitarios.</p> <p>Familiares de pacientes.</p>	<p>Proveer información oral y escrita a los pacientes y sus familias con el fin de concientizarlos sobre los beneficios de la dieta y el ejercicio.</p> <p>Ejecutar la visita domiciliar a fin de verificar el estilo de vida de los pacientes.</p>

Aspecto	Barreras	Facilitadores	Estrategias de implementaci
			<p>Implementación de programas de hábitos de vida saludable.</p> <p>Apoyar y vigilar a su familiar a modificar hábitos que no son saludables.</p>
Conocimiento de la guía	<p>Los profesionales de salud no conocen que existe una guía.</p> <p>Desconocimiento de dónde encontrar la guía.</p> <p>Los profesionales de la salud no tienen acceso a la guía.</p>	<p>Proveedores de servicios de salud.</p> <p>Sociedades médicas.</p> <p>Instituciones formadoras.</p> <p>Gerentes de instituciones de salud.</p>	<p>Socializar la guía a los profesionales de salud.</p> <p>Informar sobre dónde encontrar la guía.</p> <p>Identificar promotores para la implementación de las recomendaciones.</p> <p>Recordatorios en las historias clínicas y puntos clave de la guía en los consultorios.</p> <p>Desarrollo de herramientas de implementación apropiadas para los diferentes contextos (aplicaciones móviles, páginas web).</p> <p>Publicar en páginas web de los establecimientos de salud.</p>
Sistema de salud	Falta de concordancia entre las recomendaciones de la guía y el sistema nacional de calidad.	Entidades gubernamentales	Creación de un programa nacional de guías clínicas.
Insumos	Falta de reactivos para el diagnóstico oportuno.	Entidades gubernamentales	Fortalecimiento de la gestión para la adquisición de los reactivos.
Acceso	Demoras en el sistema de referencia y seguimiento de los pacientes debido a la alta demanda en la atención.	Entidades gubernamentales Gerentes de instituciones de salud.	Incremento del personal en salud capacitado para dar respuesta en corto tiempo a la demanda nacional.

Indicadores

A continuación, se presentan los indicadores de proceso y resultado de la implementación de la GPC:

Elemento	Característica
Indicador 1	Proporción de pacientes diagnosticados con ERC en el primer nivel de atención.
Tipo de indicador	Proceso.
Descripción del indicador	Diagnóstico de pacientes con ERC en primer nivel de atención .
Método de cálculo	Número de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ERC atendidos en instalaciones de primer nivel de atención / total de pacientes mayores de 18 años diagnosticados del año en curso, en cualquier nivel de atención × 100.
Periodicidad (frecuencia de medición)	Semestral.
Responsable (del seguimiento)	Regiones de salud.

Elemento	Característica
Indicador 2	Proporción de pacientes con ERC que fueron estadificados.
Tipo de indicador	Proceso.
Descripción del indicador	Mide la proporción de expedientes clínicos con registro de estadio de ERC en pacientes con diagnóstico de ERC en primer nivel de atención.
Método de cálculo	Número de pacientes con ERC que fueron estadificados/ total de pacientes diagnosticados con ERC en primer nivel de atención × 100.
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual.
Responsable (del seguimiento)	Regiones de salud.

Elemento	Característica
Indicador 3	Tasa de incidencia de ERC.
Tipo de indicador	Resultado.
Descripción del indicador	Mide el número de casos nuevos de ERC dividido por la población en riesgo en un lugar específico por año.
Método de cálculo	Número de casos nuevos de ERC por año/Número total de población en riesgo x 100.
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual.
Responsable (del seguimiento)	Regiones de salud.
Descripción del indicador	Diagnóstico de pacientes con ERC en primer nivel de atención.
Método de cálculo	Número de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ERC atendidos en instalaciones de primer nivel de atención / total de pacientes mayores de 18 años diagnosticados del año en curso, en cualquier nivel de atención × 100.

Periodicidad (frecuencia de medición)	Semestral.
Responsable (del seguimiento)	Regiones de salud.

Referencias bibliográficas

1. García Trabanino et al. Nefropatía terminal en El Salvador, Comunicación breve, Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 12(3), 2002, [internet consultado el 10 de noviembre 2019] p.202-206. DOI: 10.1590/S1020-49892002000900009
2. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la enfermedad renal crónica en El Salvador. 2013. Materiales de campañas. Disponible en: https://www.paho.org/els/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1196-situacion-renal-els&category_slug=materiales-de-campanas&Itemid=364
3. Zelaya S, Mejía R. Mortalidad y años de vida potencialmente perdidos por enfermedades no transmisibles en El Salvador, 2011- 2015. Revista ALERTA. 2018;1(1):42-52. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v1i1.6589>
4. Orantes C, Zelaya S. Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents in Salvadoran Farming Communities: NefroSalva Pediatric Study (2009–2011) [internet consultado el 20 de noviembre 2019] p.15-21, Disponible en http://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/04/mr_515.pdf
5. Fundación Mexicana del Riñón, A. C. Guías Latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica. [Online].; 2012. Acceso 11 de Diciembre de 2019. Disponible en: http://anhaes.org/wp-content/uploads/2012/08/guias_slanh.pdf
6. Instituto Nacional de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas no transmisibles en población adulta en El Salvador, ENECA-ELS (2014-2015). [Online].; 2017. Acceso 11 de Diciembre de 2019. Disponible en: https://www.salud.gov.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicados2017

/pdf/presentaciones_evento20032017/02-Presentacion-ENECA-ELS-2014-2015_
Dr_Ernesto_Pleites.pdf.

7. Ministerio de Salud de El Salvador. Sistema de Informacion en Salud. Simmow. [Online].; 2018. Acceso 14 de Diciembre de 2019. Disponible en: <https://simmow.salud.gob.sv/>.
8. Hurtado-Arístegui A. Manejo de la enfermedad renal crónica. [Online].; 2003. Acceso 14 de Diciembre de 2019. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rspmi/v19n2/a05v19n2.pdf>.
9. Organización Panamericana de la Salud .Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las américas. Washington, D. C. 2017. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49145>
10. Ministerio de Salud (Panamá), Caja de Seguro Social (Panamá). Guía de Diagnóstico y Manejo de la ERC para el Primer Nivel de Atención en Salud. 1ra. Ciudad de Panamá: Ministerio de Salud - Dirección General de Salud Pública (Panamá).; 2018. 250 p.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.
12. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]. Green S, editor. 2011.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380–2.
14. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2).

15. Chapman, E., Haby, M. M., Illanes, E., Sanchez-Viamonte, J., Elias, V., & Reveiz, L. (2019). Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: a systematic review. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 43, e35. doi:10.26633/RPSP.2019.35
16. VanDervort D, Lopez D, Orantes C, Rodriguez D. (2014) Distribución espacial de la enfermedad renal crónica no especificada según el área cultivada y la temperatura del ambiente en El Salvador. *MEDICC Review*, traducción del Vol. 16, No 2.
17. Herrera R, Orantes C, Almaguer M, et al. (2014). Características clínicas de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas. *MEDICC Review*, traducción del Vol. 16, No 2.
18. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(42):72985–99. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7e65e82bd4c594975e26fd3e423b5584f07f8be6>.
19. McFadden EC, Hirst JA, Verbakel JY, McLellan JH, Hobbs FDR, Stevens RJ, et al. Systematic review and metaanalysis comparing the bias and accuracy of the modification of diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in community-based populations [Internet]. *Clinical Chemistry*. 2018. Vol. 64, p. 475–85. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4012d2da7ba647ff6ee8e907976dfe6dadd1f5d8>.
20. Cheuiche AV, Queiroz M, Azeredo-da-Silva ALF, Silveiro SP. Performance of Cystatin C-Based Equations for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetes Patients: A Prisma-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1).
21. Oscanoa TJ, Amado JP, Romero-Ortuno R, Hidalgo JA. Estimation of the glomerular filtration

rate in older individuals with serum creatinine-based equations: A systematic comparison between CKD-EPI and BIS1. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2018;75:139–45. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bc5d23ee85d7f377da47a28394545e314f56d9a7>

22. Shardlow A, McIntyre NJ, Fraser SDS, Roderick P, Raftery J, Fluck RJ, et al. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(10):1–18.
23. KDIGO. Kidney disease: Improving global outcomes CKD Work Group. Clinical Practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplement*. 2013 · (1):1-150.
24. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, Heung M, Hummel SL, Derebail VK, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3–4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;12(3):399–407. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617124187>.
25. Palmer SC, Hanson CS, Craig JC, Strippoli GFM, Ruospo M, Campbell K, et al. Dietary and fluid restrictions in CKD: A thematic synthesis of patient views from qualitative studies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65(4):559–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.012>
26. Tong A, Sainsbury P, Chadban S, Walker RG, Harris DC, Carter SM, et al. Patients' Experiences and Perspectives of Living With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(4):689–700.
27. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018(10). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624139348>.
28. Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein diet restriction slows chronic kidney disease

progression in non-diabetic and in type 1 diabetic patients, but not in type 2 diabetic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials using Glomerular filtration rate as a surrogate. PLoS One [Internet]. 2015;10(12):e0145505. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/93bfe3a4251120e1b272a9bfbd03610aa1d13415>

29. Chiang HH, Hong RM, Tsai JP, Chen MY. The Lived Experiences of Living with LPD among CKD Patients in Southern Taiwan. *Neuropsychiatry (London)*. 2017;07(01):48–56.
30. Cheema BS, Chan D, Fahey P, Atlantis E. Effect of progressive resistance training on measures of skeletal muscle hypertrophy, muscular strength and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Sport Med* [Internet]. 2014;44(8):1125–38. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603490059>
31. Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: A systematic review. *Clin Kidney J* [Internet]. 2015;8(6):753–65. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7706ba811e264d15fdc71a2e08fcd1a3545590b1>
32. Wyngaert K Vanden, Van Craenenbroeck AH, Van Biesen W, Dhondt A, Tanghe A, Van Ginckel A, et al. The effects of aerobic exercise on eGFR, blood pressure and VO₂ peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(9):e0203662. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623844579>
33. Castaneda C, Gordon PL, Leigh-Uhlin K, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, et al. Resistance Training To Counteract the Catabolism of a Low-Protein Diet in Patients with Chronic Renal Insufficiency. *Ann Intern Med*. 2001;135:965–76.

34. Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, Ammirati A, Cuppari L. Home-based versus center-based aerobic exercise on cardiopulmonary performance, physical function, quality of life and quality of sleep of overweight patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2018;22(1):87–98. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L61695693>
4
35. Tang Q, Yang B, Fan F, Li P, Yang L, Guo Y. Effects of individualized exercise program on physical function, psychological dimensions, and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial in China. *Int J Nurs Pract* [Internet]. 2017;23(2). Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L62163493>
5
36. Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, Mielke G, Santos IS, Umpierre D, et al. Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2018;32(6):397–407. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L62153580>
7
37. Fitts SS, Guthrie R, Blagg CR. Exercise Coaching and Rehabilitation Counseling Improve Quality of Life for Predialysis and Dialysis Patients. 1999;98122:115–21.
38. Headley S, Germain M, Wood R, Joubert J, Milch C, Evans E, et al. Short-term Aerobic Exercise and Vascular Function in CKD Stage 3: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2014;1–8.
39. Clarke AL, Young HML, Hull KL, Hudson N, Burton JO, Smith AC. Motivations and barriers to exercise in chronic kidney disease: a qualitative study. *Nephrol Dial Transpl*. 2015;30:1885–92.
40. Peng S, He J, Huang J, Lun L, Zeng J, Zeng S, et al. Self-management interventions for chronic

kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet].

2019;20(1):142. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627349138>

41. Zimbudzi E, Lo C, Misso ML, Ranasinha S, Kerr PG, Teede HJ, et al. Effectiveness of self-management support interventions for people with comorbid diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2018;7(1):84. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622530262>
42. Lee MC, Wu SFV, Hsieh NC, Tsai JM. Self-Management Programs on eGFR, Depression, and Quality of Life among Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* [Internet]. 2016;10(4):255–62. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613832045>
43. Nguyen NT, Douglas C, Bonner A. Effectiveness of self-management programme in people with chronic kidney disease: A pragmatic randomized controlled trial. *J Adv Nurs* [Internet]. 2019;75(3):652–64. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L626454677>
44. He T, Liu X, Li Y, Wu Q, Liu M, Yuan H. Remote home management for chronic kidney disease: A systematic review. *J Telemed Telecare* [Internet]. 2017;23(1):3–13. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1357633X15626855>
45. Havas K, Bonner A, Douglas C. Self-management support for people with chronic kidney disease: Patient perspectives. *J Ren Care* [Internet]. 2016;42(1):7–14. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614481343>

46. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;6(6):CD007333. Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007333.pub2/abstract>
47. Roberti J, Cummings A, Myall M, Harvey J, Lippiett K, Hunt K, et al. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: A systematic review of qualitative studies. *BMJ Open* [Internet]. 2018;8(9). Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623763974>
48. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and cardiovascular primary prevention in CKD: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015;10(5):732–9. Available from:
<http://www.epistemonikos.org/documents/7d8f591fbdedbca9adab529b0646034456bf9862>
49. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(10):829–39. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611451917>
50. Zhang Z, Wu P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016;105(78):74–83. Available from:
<http://www.epistemonikos.org/documents/e20d6c8d3cdf18be516526e6b21399f51223b01e>
51. Sanguaneko A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0132970. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615686347>

52. Yan Y-LL, Qiu B, Wang J, Deng S-BB, Wu L, Jing X-DD, et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5(5):e006886. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4442158&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Shen X, Zhang Z, Zhang X, Zhao J, Zhou X, Xu Q, et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2016;15(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0350-0>
54. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): A randomised clinical trial [Internet]. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015. Vol. 3, p. 181–90. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/72ec61e06520dec204cf5c62f6b02f3616c40cf8>
55. Kimura G, Kasahara M, Ueshima K, Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, et al. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2017;21(3):417–24. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611201177>
56. Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, et al. Effects of pitavastatin add-on therapy on chronic kidney disease with albuminuria and dyslipidemia. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2015;14(1). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607191019>

57. Mou S, Wang Q, Yu Z, Shao X, Tian L, Yuan Y, et al. Pravastatin improves renal progression in patients with chronic glomerulonephritis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2016;9(2):1732–9. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L609207345>
58. Reith C, Staplin N, Herrington WG, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1). Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615803231>
59. Deedwania PC, Stone PH, Fayyad RS, Laskey RE, Wilson DJ. Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial. *Drugs and Aging* [Internet]. 2015;32(12):1055–65. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607208355>
60. Abe M, Maruyama N, Maruyama T, Okada K, Soma M. A trial of Pitavastatin versus Rosuvastatin for Dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2015;22(12):1235–47. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607169159>
61. Schlackow I, Kent S, Herrington W, Emberson J, Haynes R, Reith C, et al. Cost-effectiveness of lipid lowering with statins and ezetimibe in chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2019;96(1):170–9. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2001827396>
62. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with

chronic kidney disease: A meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2017;12(11). Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L61909172>
1

63. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017(10). Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L61898167>
8

64. Liu X, Liu K, Sun Q, Wang Y, Meng J, Xu Z, et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med [Internet]. 2018;16(3):1859–65. Available from:
<http://www.epistemonikos.org/documents/8c64b6a03aaa8c04bbd0fd0cfa14cdd3a79366ea>

65. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2016;68(8):2035–43. Available from:
<http://www.epistemonikos.org/documents/26fc03ee4356c464b108007c51ad830cb3032c71>

66. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis [Internet]. 2018;72(6):798–810. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L20010711>
65

67. Yu H, Liu X, Song Y, Cheng J, Bao H, Qin L, et al. Safety and Efficacy of Benzbromarone and Febuxostat in Hyperuricemia Patients with Chronic Kidney Disease: A Prospective Pilot Study. Clin Exp Nephrol [Internet]. 2018;22(6):1324–30. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L62216220>
0

68. Mukri MNA, Kong WY, Mustafar R, Shaharir SS, Shah SA, Gafor AHA, et al. Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: A 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J* [Internet]. 2018;17:563–75. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623437324>
69. Golmohammadi S, Almasi A, Manouchehri M, Omrani HR, Zandkarimi MR. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2017;11(4):286–93. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617734039>
70. Gandhi PK, Gentry WM, Ma Q, Bottorff MB. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: A U.S. payer perspective. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(2):165–75.
71. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016;67(5):728–41. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607128961>
72. Lu R, Zhang Y, Zhu X, Fan Z, Zhu S, Cui M, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular mass in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2016;48(9):1499–509. Available from:
<http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0301-1623%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18b&NEWS=N&AN=610480521%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=27193436>

73. Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016;17(1):127. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0337-0>

74. Mishima E, Haruna Y, Arima H. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res* [Internet]. 2019;42(4):469–82. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627226381>

75. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: A network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9982):2047–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62459-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62459-4)

76. Antlanger M, Bernhofer S, Kovarik JJ, Kopecky C, Kaltenecker CC, Domenig O, et al. Effects of direct renin inhibition versus angiotensin II receptor blockade on angiotensin profiles in non-diabetic chronic kidney disease. *Ann Med* [Internet]. 2017;49(6):525–33. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615487474>

77. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2018;6(6):489–98. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000627634>

78. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation

patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017(11):CD011373. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619070153>

79. Bai Y, Chen H, Yang Y, Li L, Liu XY, Shi XB, et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review. *Thromb Res* [Internet]. 2016;137:46–52. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607018162>

80. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, Katsanos AH, Parissis J, Alexandrov AW, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease. *Neurology* [Internet]. 2019;92(21):e2421–31. Available from:
<http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000007534>

81. Major RW, Oozeerally I, Dawson S, Riddleston H, Gray LJ, Brunskill NJ. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016;251:177–82. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.013>

82. Ikeme JC, Pergola PE, Scherzer R, Shlipak MG, Benavente OR, Peralta CA. Post hoc analyses of randomized clinical trial for the effect of clopidogrel added to aspirin on kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;12(7):1040–7. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617271660>

83. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metsarinne KP, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019;73(18):2243–50. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2001870866>

84. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B, Verde E, Bernis C, Morales E, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients: a Multicenter Randomized Clinical Trial (AASER Study). *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2018;32(3):255–63. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L62252479>
2
85. Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res* [Internet]. 2017;10(1):17–37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40271-016-0185-9>
86. Mehta S, Chauhan K, Patel A, Patel S, Pinotti R, Nadkarni GN, et al. The prognostic importance of duration of AKI: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018;19(1):91. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L62171175>
7
87. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int* [Internet]. 2019;95(1):160–72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L20013109>
11
88. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: A systematic review. *Fam Pract* [Internet]. 2013;30(3):247–55. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013035201/frame.html>

89. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1):256. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617586931>
90. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* [Internet]. 2011;79(12):1331–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815547418>
91. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: A meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9854):1649–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61272-0)
92. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Heerspink HJL, Lee BJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662–73.
93. Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, Ko M-J, Wu M-S, Hung K-Y, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(11):e3013. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201603150-00021>
94. Norris KC, Smoyer KE, Rolland C, Van Der Vaart J, Grubb EB. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: A systematic literature review. *BMC Nephrol*. 2018;19(1).

95. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and Association of Kidney Measures With Mortality and End-stage Renal Disease. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 2012;308(22):2349. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.16817>