

GUÍA NACIONAL DE

Manejo de la Enfermedad Renal Crónica en adultos en el primer nivel de atención

Versión 2022



Ministerio de Salud
Argentina

Guía Nacional de

**Manejo de la
Enfermedad Renal
Crónica en adultos
en el primer nivel
de atención**

Versión 2022

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Dr. Alberto Ángel Fernández

Ministra de Salud de la Nación

Dra. Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud

Dra. Sandra Tirado

Subsecretario de Estrategias Sanitarias

Dr. Juan Manuel Castelli

Director Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles

Dr. Nicolás Iván Haeberer

Secretario de Calidad en Salud

Dr. Alejandro Federico Colia

Subsecretario de Calidad, Regulación y Fiscalización

Dr. Claudio Antonio Ortiz

Directora Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria

Dra. María Teresita Ithurburu

Director de Mejoramiento de la Calidad y Seguridad del Paciente

Dr. Mariano Jose Fernandez Lerena

Equipo elaborador

COORDINACIÓN GENERAL

Vallejos, Augusto. Coordinador del Programa Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades Renales (PAIER) Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAIENT). Ministerio de Salud de la Nación.

COORDINACIÓN METODOLÓGICA (por orden alfabético)

Balaciano, Giselle. Licenciada en Nutrición. Magíster en Efectividad Clínica (IECS-UBA). Asesora Metodológica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria.

Chaves, Silvia Clelia. Médica especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil. Maestrando en Efectividad Clínica (IECS-UBA). Asesora Metodológica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria.

Sanguine, Verónica Laura. Médica especialista en Tocoginecología. Maestrando en Efectividad Clínica (IECS-UBA). Asesora Metodológica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Peuchot, Verónica Andrea. Médica especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil (SATI-UBA). Magíster en Investigación Clínica (IUHI) Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Alumna avanzada de la carrera de Evaluaciones Tecnológicas y Sanitarias (UBA).

COLABORACIÓN METODOLÓGICA (por orden alfabético)

Alcuaz, María Alejandra. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Especialista en Gestión en Salud, Universidad Nacional de Lanús (UNLa). Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAIENT). Ministerio de Salud de la Nación.

Fayat, Alicia. Nefrología infantil (Hospital de Niños Ricardo Gutierrez). Magister en Efectividad Clínica, Investigación y Gestión (UBA). Coordinadora del Centro adh. de Cochrane Argentina

López Mujica, Ximena. Médica (UBA). Especialista en Medicina Interna (UBA). Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias (UBA). Maestría en Efectividad Clínica (IECS-UBA). Curso taller Evidence-Based Clinical Practice Workshop McMaster University.

COLABORACIÓN TEMÁTICA

Bertarini, María Florencia. Médica, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Especialista en Medicina Familiar. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAIENT). Ministerio de Salud de la Nación.

Vetere, Martin Nicolas. Licenciado en Nutrición. Programa Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades Renales. Dirección Nacional de Abordaje Integral de las Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación.

ASISTENCIA ADMINISTRATIVA

Cattivera, Claudia. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAIENT). Ministerio de Salud de la Nación.

PANEL DE EXPERTOS (por orden alfabético)

Se conformó un panel interdisciplinario de consenso con 17 miembros titulares provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas, instituciones y regiones del país.

TITULARES

Alles, Alberto Miguel. Médico Especialista en Nefrología (Universidad Complutense de Madrid). Ex-Presidente de la Sociedad Argentina de Nefrología y Sociedad de Nefrología de la Pcia de Santa Fe. Coordinador Comité Salud Renal Slanh.

Baldomir, Claudio Alejandro. Médico. Especialista en Clínica Médica. Especialista en Nefrología (UBA). Prof. Adjunto de Medicina Interna. Facultad de Medicina (UBA). Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG).

Benassi, Marcelo. Profesor, Doctor. Especialista en cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC).

Carlino, María Cristina. Médica Nefróloga. Jefa de la Unidad Renal del Hospital Provincial de Rosario. Coordinadora del Área de Salud Renal de la Provincia de Santa Fe. Miembro del Comité de Salud Renal de SLANH. PAIER – Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. Centro Único de Ablación e Implante de Órganos (CUDAIO).

Castellaro, Carlos Eduardo. Médico Nefrólogo. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA).

Criado, Lucio. Médico Clínico acreditado por la Academia Nacional de Medicina. Prof. Posgrado en Diabetes y Metabolismo UCA. Ex-presidente SAM. Director Médico de la Obra Social de Farmacéuticos y Bioquímicos. Magister en Farmacopolítica. Sociedad Argentina de Medicina (SAM).

Dávila, Fabiana Claudia. Médica nutricionista especializada en diabetes. Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)

Galiano, Andrea Paola. Especialista en Medicina Familiar, General y Comunitaria. Magíster en Psicología Clínica. Integrante de la Asociación Cordobesa de Medicina Familiar y General (ACOM-FyG). Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG).

Gallardo, Nélide. Licenciada en Enfermería. Integrante del Consejo Deontológico de FAE Federación Argentina de Enfermería (FAE).

Girardi, Raúl. Bioquímico Fundación Bioquímica Argentina (FBA).

Ledesma, Noemi Cora. Psicóloga. Médica especialista en Medicina Familiar Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural (SAMFUR).

Marcos, Susana Claudia. Licenciada en Enfermería. Sociedad Argentina de Enfermería Nefrológica (SAEN).

Rosa Diez, Guillermo. Médico especialista en Nefrología y Medio Interno. Magister en Efectividad Clínica (UBA). Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Presidente de la Sociedad Argentina de Nefrología. Sociedad Argentina de Nefrología (SAN).

Taboada, María Beatriz del Valle. Médica. Especialista en Medicina General y Familiar, Medicina Social y Comunitaria. Doctora en Medicina (UNT). Médica Rural. Docente en la Universidad Nacional de Santiago del Estero (UNSE) y en la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Federación Argentina de Medicina General.

Valenti, Luciana. Médica general. Especialista en nutrición con orientación en obesidad. Especializada en Diabetología. Maestrando en sistemas de salud y seguridad social. Dirección de Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud de la Nación.

Vesentini, Natalia. Médica (UBA). Cardióloga Universitaria (UBA-SAC). Postgrado en Estadística para Ciencias de la Salud (UBA). Programa Nacional de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, Ministerio de Salud de la Nación.

Vivado Durán, María Eugenia. Médica Pediatra - Presidenta de ASIR Asociación Solidaria de Insuficientes Renales

SUPLENTES CON PARTICIPACIÓN ACTIVA

Castaña, Yanina Maricel Mónica. Médica. Especialista en Nutrición y Magister en Diabetes Sociedad Argentina de Diabetes (SAD).

Cusumano, Ana María. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Nefrología y Medio Interno. Doctora en Medicina (UBA). Prof. Consulta de Medicina (Instituto Universitario CEMIC). Sociedad Argentina de Nefrología.

REVISORES EXTERNOS (por orden alfabético)

Inserra, Felipe. Médico Nefrólogo. Asesor de la Vicerrectoría Académica de la Universidad Maimónides. Director de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Universidad Austral. Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Comité de Salud Renal y Riesgo Vascular. Sociedad Argentina de Nefrología. Ex-Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Periodo 2013-2015.

Sola, Laura. Médica Nefróloga, Epidemióloga. Directora del Centro de Hemodiálisis Crónica CAS-MU-IAMPP. Delegada del Ministerio de Salud Pública en la Comisión Honoraria de Salud Renal. Doctora en medicina. Universidad de la República de Uruguay. Miembro del Comité Ejecutivo de K-DIGO. International Society of Nephrology.

CONTENIDO

PRESENTACIÓN 6

INTRODUCCIÓN 7

OBJETIVO 7

ALCANCE Y POBLACIÓN DIANA 7

CÓMO USAR ESTA GUÍA 8

METODOLOGÍA 10

Declaración de conflicto de intereses 10

Declaración de independencia editorial 10

Proceso de adaptación de la guía de práctica clínica 10

Búsqueda de la literatura 10

Calificación de la confianza en la evidencia y riesgo de sesgo 11

Construcción de perfiles de evidencia 11

Formulación y contextualización de las recomendaciones 12

ABREVIACIONES 12

PREGUNTAS DE LA GUIA 13

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES 15

RESUMEN DE EVIDENCIA Y DISCUSIÓN DEL PANEL (Marco EtD) 20

Anexo 1. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 61

Anexo 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 62

Anexo 3. SÍNTESIS DE EVIDENCIA PARA EL CONSENSO SOBRE DERIVACIÓN (texto) 68

Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS 73

Anexo 5. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO 128

FINANCIAMIENTO 156

BIBLIOGRAFIA 157

PRESENTACIÓN

Este documento presenta el resultado del trabajo desarrollado durante la adaptación de la guía de práctica clínica elaborada por OPS/OMS y publicada en el 2020 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.

El trabajo realizado contiene aspectos como la metodología de la elaboración de la guía, recomendaciones generadas por preguntas y las consideraciones para su implementación.

La alta prevalencia de la ERC representa una carga de enfermedad en el país, razón que motivó a las autoridades del Ministerio de Salud de la Nación Argentina a priorizar la realización de la adaptación de la guía de práctica clínica sobre la enfermedad renal crónica en atención primaria. Para este caso, la Dirección de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, junto con la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades no Transmisibles y con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), conformó un equipo metodológico integrado por miembros de ambas direcciones.

Por su lado, los miembros del ministerio convocaron a representantes de sociedades y asociaciones científicas, asociaciones de pacientes, y representantes provinciales para la conformación del panel de expertos que participaron en la elaboración de las recomendaciones para nuestro territorio. La participación de los miembros del panel 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.

El propósito de esta guía 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 el diagnóstico y tratamiento temprano de la ERC estadio 1 a 3a en las personas mayores de 18 años atendidas en establecimientos de salud de atención primaria en todo el territorio argentino.

La primera parte de este documento presenta la metodología de la elaboración de la guía. Después de un proceso de priorización, resultaron 21 preguntas de acuerdo con el contexto argentino, a partir de las cuales se elaboraron 17 recomendaciones nuevas, un consenso sobre derivación oportuna, y se adoptaron u adaptaron 12 recomendaciones de las guías nacionales vigentes desarrolladas con metodología GRADE.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) ha sido enunciada como un problema de salud pública [1], y comparte características con otras enfermedades no transmisibles (ENT) tales como: la prevalencia conforme el grupo etario evaluado es más añoso, una alta tasa de uso de los servicios de salud, una carga de enfermedad significativa, una proporción elevada del gasto en salud invertido en su abordaje, especialmente en etapas avanzadas y que la implementación de estrategias promocionales, preventivas y de rehabilitación específicas en la población son necesarias para mitigar lo antedicho [2]. En los últimos años se observa un aumento de personas con ERC en etapa terminal con necesidad de terapia de reemplazo renal, ya sea diálisis crónica o trasplante. El registro argentino de diálisis crónica (INCUCAI-Sociedad Argentina de Nefrología) muestra que la tasa de incidencia en diálisis crónica ajustada por sexo y edad se mantiene con algunas oscilaciones desde 2005 entre 140 y 150 casos por millón de habitantes.

Por otro lado, en la Segunda Encuesta de Nutrición y Salud del año 2019, la prevalencia de ERC en la población general se ha estimado en 12,7 % y con mayor frecuencia en personas con diabetes, hipertensión y/o en mayores. Datos globales muestran a la ERC como una de las causales de muerte más frecuente en la actualidad y con mayor crecimiento para los próximos años, en especial en América Latina y el Caribe [3]. En el año 2019 ocurrieron 341.728 muertes en Argentina (Estadísticas vitales). La tasa de mortalidad ajustada por sexo y edad asociada a enfermedades renales fue de 18 cada 100.000 habitantes (datos obtenidos de la DEIS, elaborados por la DNAIENT, Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades no Transmisibles). De esta forma, la ERC en nuestro país, es considerada actualmente como prioridad junto a otras ENT por la DNAIENT. Esta priorización se propone en integración con los diferentes programas que abordan las enfermedades metabólico-vasculares (Diabetes, Enfermedades Cardiovasculares, Renales y Obesidad). Esta articulación interprogramática está orientada a optimizar recursos y mejorar la efectividad de las líneas de cuidados planificadas. Incluye la implementación en terreno de estrategias de búsqueda activa, adherencia, control y monitoreo de estas entidades [4].

OBJETIVO

Esta guía de práctica clínica se desarrolló con el objetivo de brindar recomendaciones basadas en la evidencia al personal de salud de atención primaria para el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad renal crónica (ERC) estadios 1 a 3a en adultos de 18 años o más.

ALCANCE Y POBLACIÓN DIANA

Las recomendaciones están dirigidas a integrantes del equipo de salud que cumplan tareas propias del primer nivel de atención (PNA) como médicos clínicos, médicos de familia, generalistas, enfermeras, trabajadores sociales, familiares y profesionales de otras disciplinas que están **involucrados en el cuidado del paciente con enfermedad renal crónica estadios 1 a 3a**.

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

No son alcances de esta guía el manejo de los siguientes escenarios o poblaciones:

- Manejo del paciente internado
- Manejo de las comorbilidades no relacionadas con ERC.
- Manejo de las complicaciones asociadas a la ERC.
- Manejo de la lesión renal aguda.
- Mujeres embarazadas.
- Niños, niñas y adolescentes (<18 años).
- Cuidados de la población en terapia de reemplazo renal.

CÓMO USAR ESTA GUÍA

El lector encontrará en el apartado 9, todas las preguntas que este grupo de trabajo se propuso responder. Por otro lado, en el apartado 10 denominado "Resumen de recomendaciones" encontrará una síntesis de las recomendaciones basadas en la evidencia elaborada por el panel, junto a la fuerza y dirección de la recomendación definida al implementar la metodología GRADE.

La fuerza de la recomendación puede ser FUERTE o CONDICIONAL (DÉBIL) y la dirección puede ser "A FAVOR" o "EN CONTRA", dependiendo del balance de los dominios (Ver tabla 1).

Tabla 1. Dominios que contribuyen con la fuerza de la recomendación [5]

Dominio	Comentario
Equilibrio entre resultados deseables e indeseables (considerando los estimadores de efectos), contemplando valores y preferencias.	Cuanto mayores sean las diferencias entre las consecuencias deseables e indeseables, es más probable que se justifique una recomendación fuerte. Cuanto menor sea el beneficio neto y menor la certeza de ese beneficio, es más probable que se justifique una recomendación condicional.
Confianza en la magnitud de las estimaciones del efecto de las intervenciones sobre los resultados importantes (calidad general de la evidencia para los resultados)	Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, es más probable que se justifique una recomendación fuerte.
Confianza en valores y preferencias y/o variabilidad	Cuanto mayor sea la variabilidad en los valores y las preferencias, o la incertidumbre en los valores y las preferencias, es más probable que se justifique una recomendación condicional.
Uso de recursos	Cuanto más altos sean los costos de una intervención (más recursos consumidos), es menos probable que se justifique una recomendación fuerte.

Como resultado del trabajo de la reflexión de los dominios que contextualizan la evidencia respecto a la experiencia de los profesionales, los valores de los pacientes, el uso de recursos y las particularidades territoriales, surgen 4 tipos de escenarios posibles. A continuación, en la Tabla 2, encontrará la interpretación de cada uno de ellos [6].

Tabla 2. Significado de cada fuerza y sentido de la recomendación

FUERTE A FAVOR	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo.
CONDICIONAL A FAVOR	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo.
CONDICIONAL 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.

A continuación, en la tabla 3, se presentan las implicaciones de cada tipo de recomendación de acuerdo a la perspectiva del usuario.

Tabla 3. Implicaciones de recomendaciones fuertes y condicionales para los diferentes usuarios de las guías. [6]

Perspectiva	Recomendación Fuerte	Recomendación Condicional
Pacientes	La mayoría de los individuos en esta situación desearía el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo desearía.	La mayoría de los individuos desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no.
Profesionales de salud	La mayoría de los individuos debería recibir el curso de acción recomendado. La adherencia a esta recomendación de acuerdo a la guía podría ser usada como un criterio de calidad o un indicador de rendimiento.	Reconocer que opciones diferentes serían apropiadas para distintos pacientes, y que se debe ayudar para que cada paciente alcance una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. Las ayudas en decisiones pueden resultar útiles al momento de ayudar a los individuos en la toma de decisiones coherentes con sus valores y preferencias. Los clínicos deben esperar pasar más tiempo con los pacientes en el proceso de la toma de decisión.
Desarrollador de Políticas en Salud	La recomendación se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones incluyendo su uso como indicador de rendimiento.	Formular políticas requeriría de debates importantes y la participación de muchas partes interesadas. Es muy probable que las políticas varíen entre regiones.

Además, en el apartado de 11, denominado “Discusión del panel”, encontrará la transcripción de las reflexiones elaboradas por el panel de expertos mediante el debate estructurado propuesto por el Marco EtD (del inglés Evidence to Decision) de la metodología GRADE. El marco consiste en un trabajo estandarizado que le permite al panel elaborador “moverse” desde evidencia hasta la recomendación [7,8].

En este apartado, junto con la recomendación encontrará consideraciones adicionales. Las consideraciones adicionales son conceptos complementarios a la recomendación o sugerencias operativas basadas en la bibliografía y en la experiencia del panel de expertos durante el desarrollo de los Marcos EtD. Tienen como objetivo complementar las recomendaciones formuladas.

METODOLOGÍA

El trabajo metodológico se llevó a cabo siguiendo los estándares de calidad de la metodología GRADE para la adopción, adaptación y desarrollo de recomendaciones [9] y la *Guía para Adaptación de Guías de Práctica Clínica elaborada por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina*.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

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

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

Se declara que el Ministerio de Salud de la Nación Argentina 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 equipo con expertos disciplinares y metodológico de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria y la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles del Ministerio de Salud de la Nación, el cual priorizó las preguntas provenientes de la guía para el manejo de la ERC desarrollada en el año 2019 por el Ministerio de Salud de El Salvador y la Organización Panamericana de la Salud [10]. Se decidió adicionar 1 pregunta sobre tratamiento y adoptar 10 preguntas elaboradas en cuatro guías nacionales recientes, elaboradas con metodología GRADE: (Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular 2021, Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) 2019, *Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019* y *Guía de Práctica Clínica Nacional sobre detección y manejo ambulatorio de complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus 2021*).

Además, el equipo metodológico evaluó la síntesis de evidencia aportada por el trabajo previo para luego planificar la nueva búsqueda de la literatura.

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

La última actualización de búsqueda de la guía a adaptar fue de septiembre del 2019. Es por ello que se realizó una búsqueda sistemática en diferentes repositorios desde septiembre del 2019 a junio del 2021. Para esta tarea se trabajaron los términos de búsqueda de cada pregunta en lenguaje natural, trasladándose luego a lenguaje controlado para formar los conceptos de búsqueda y obtener mayor sensibilidad en la recuperación de artículos.

Los repositorios de citas consultados fueron: MEDLINE, Clinical Trials, 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 utilizaron como filtro los idiomas inglés y español. Las estrategias de búsqueda se encuentran disponibles en el Anexo 2.

Por otro lado, se realizó búsqueda bibliográfica en literatura gris, evaluando documentos elaborados por las sociedades científicas, tesis de maestría o doctorales regionales, revistas locales no indexadas, etc.

Una vez obtenida la búsqueda, los estudios a incluir fueron en una primera instancia excluidos por título/abstract y luego los incluidos pasaron a la instancia de revisión por texto.

Por otra parte, el panel de expertos se encontró en todo momento habilitado para facilitar al equipo metodológico evidencia que creyera pertinente para la evaluación de su calidad y eventual incorporación al cuerpo de la evidencia.

CALIFICACIÓN DE LA CONFIANZA EN LA EVIDENCIA Y RIESGO DE SESGO

Las guías encontradas fueron evaluadas con AGREE II [11], las revisiones sistemáticas (RS) fueron evaluadas utilizando la herramienta AMSTAR-2 [12], los ensayos clínicos con randomización se evaluaron mediante la herramienta de valoración de riesgo de sesgo RoB 2.0 [13], los estudios no randomizados con ROBINS I [14], y en el caso de los estudios observacionales se utilizó la herramienta NOS (Newcastle Ottawa Scale) [15].

CONSTRUCCIÓN DE PERFILES DE EVIDENCIA

Para esta guía se construyeron tablas con el perfil de evidencia de los artículos incluidos (si aplicaba) siguiendo la metodología GRADE, presentando de esta manera la información clave acerca de todos los desenlaces relevantes a considerar. Este perfil presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (p.ej. número de estudios, pacientes, comparadores, etc), los juicios acerca de la calidad de la evidencia (dominios), los resultados estadísticos claves y la certeza de la evidencia para cada desenlace (Ver Anexo 4. Tablas de Perfiles de Evidencia) [16,17][18][18,19][18–20]. Para la elaboración de las tablas se utilizó el software GRADEpro [21].

Aplicando esta metodología, la certeza en la evidencia podría resultar en alguno de los 4 perfiles de evidencia que se detallan a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Certeza en la evidencia según metodología GRADE [6]

Certeza	Interpretación
⊕⊕⊕⊕ ALTA	El estudio proporciona una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente, ante nueva evidencia, es baja.
⊕⊕⊕○ MODERADA	El estudio proporciona una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente, ante nueva evidencia, es moderada.
⊕⊕○○ BAJA	El estudio proporciona alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad que sea sustancialmente diferente (una diferencia suficientemente grande que pueda tener un efecto en la decisión) es alta.
⊕○○○ MUY BAJA	El estudio no proporciona una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente (una diferencia suficientemente grande que pueda tener un efecto en la decisión) es muy alta.

FORMULACIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos, a saber:

Primero, hubo una instancia asincrónica en donde se envió al panel de expertos la evidencia resumida junto a un formulario electrónico para que pudieran completar en forma individual (una respuesta por institución) los dominios de marco EtD de GRADE.

Segundo, con la respuesta del panel, el equipo metodológico elaboró un resumen de las reflexiones y los juicios del panel, elaborando las recomendaciones preliminares. Finalmente, en un encuentro sincrónico estos resúmenes y recomendaciones preliminares fueron presentados al panel mediante encuentros sincrónicos de manera virtual, en donde tuvieron la oportunidad de realizar ajustes que creyeran pertinentes al material elaborado y debatir los puntos de desacuerdo. La actividad sincrónica culminaba con la elaboración final de la recomendación.

Como integrantes del panel, se convocó a entidades representantes de pacientes para que su visión pueda estar representada.

ABREVIACIONES

ACV: Accidente Cerebrovascular

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

DM: Diferencia de medias

DOACs: Anticoagulantes de Acción Directa

ECV: Eventos Cardiovasculares

ECVM: Enventos Cardiovasculares Mayores

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FR: Factores de Riesgo

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovasculares

Fte: Filtrado Glomerular Estimado

HTA: Hipertensión Arterial

IECA: Inhibidores de la Enzima Angiotensina

iSGLT2: inhibidor del transportador sodio-glucosa tipo 2

ISRAA: Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

OR: Odds Ratio

PA: Presión Arterial

PNA: Primer Nivel de Atención

RA: Riesgo Absoluto

RR: Riesgo Relativo

RS-MA: Revisión Sistemática con Metaanálisis

SDM: Diferencia de medias estandarizadas

RACo: Relación Albúmina Creatinina en orina

PREGUNTAS DE LA GUIA

Población en riesgo y sistema de clasificación

1. ¿Cuáles son los grupos de riesgo para el tamizaje o búsqueda activa de ERC en atención primaria?
 - 1a. En personas adultas con hipertensión arterial (HTA) ¿Cuál es la periodicidad de las pruebas de función renal (creatininemia, índice de filtrado glomerular estimado (FGe), índice albúmina/creatinina en orina aislada) para diagnóstico y seguimiento de la nefropatía? (**adaptada**)
 - 1b. En personas adultas con diabetes ¿Cuál es la periodicidad de las pruebas de función renal (creatininemia, índice de filtrado glomerular estimado (FGe), índice albúmina/creatinina en orina aislada) para diagnóstico y seguimiento de la nefropatía? (**adaptada**)
 - 1c. En personas adultas con obesidad ¿Debe realizarse tamizaje o búsqueda activa de ERC en atención primaria?
 - 1d. En personas adultas, ¿la edad es un factor a considerar para el tamizaje de ERC? (**adaptada**)
2. ¿Cuál es la ecuación de estimación del filtrado glomerular, como medida de estimación de la función renal, implementable en primer nivel de atención?
3. ¿El sistema de clasificación KDIGO para enfermedad renal crónica es adecuado para ser implementado en el primer nivel de atención?

Tratamiento No Farmacológico

4. ¿Las dietas bajas en sodio reducen la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?
5. ¿Son las dietas con bajo aporte proteico efectivas para el manejo de pacientes con ERC?
6. ¿La actividad física reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica?
7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los sistemas de apoyo al autocuidado en los pacientes con ERC?

Tratamiento Farmacológico

8. ¿Cuál es la efectividad de las estatinas para prevenir eventos cardiovasculares mayores, en adultos con ERC y FRCV asociados o RCVG igual o mayor a 10% a 10 años? (**adaptada**)
9. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC estadios 1 a 3a sin enfermedad cardiovascular (ECV) establecida? (**adaptada**)
10. En población con ERC y enfermedad cardiovascular establecida ¿Cuál es la dosis de estatinas efectiva para reducir el colesterol y prevenir nuevos eventos? (**adaptada**)
11. ¿Cuál es la eficacia 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?
12. ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas de la aldosterona solos o en combinación con IECA, ARAII, o ambos, en comparación con otras estrategias antihipertensivas en pacientes con enfermedad renal crónica para la reducción de la enfermedad renal crónica?
13. ¿Cuál es la eficacia clínica y la seguridad de los inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) para la reducción de la progresión de enfermedad renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 1 a 3a? (**adaptada**)
14. ¿Cuál es la efectividad de la aspirina para prevenir eventos cardiovasculares mayores en población adulta sin enfermedad cardiovascular establecida? (**adoptada**)

15. ¿Cuál es la efectividad de la aspirina para prevenir nuevos eventos cardiovasculares mayores en personas adultas con ERC y enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, ACV isquémico, accidente isquémico transitorio [AIT] o enfermedad arterial periférica sintomática)? **(adaptada)**

16. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticoagulantes en la reducción de la enfermedad tromboembólica en pacientes con ERC estadios 1 a 3a?

17. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en población sin diabetes y con ERC estadios 1 a 3a en cuanto a la progresión de la enfermedad renal?

18. En personas adultas con diabetes tipo 2 y albuminuria A2 (entre 30 y 300 mg/g) y/o FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73m², ¿cuál es la efectividad de los iSGLT2 asociado a tratamiento estándar? **(adoptada)**

Factores asociados a progresión

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

20. ¿La utilización de los AINE aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC estadios 1 a 3 a?

Derivación al especialista

21. ¿Cuáles son los parámetros a considerar para una derivación oportuna al especialista? **(consenso)**

RESÚMEN DE LAS RECOMENDACIONES

La presente guía provee recomendaciones para el manejo de la ERC, estadios 1 a 3a. 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.

Grupos de riesgo y sistema de clasificación

01. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda realizar, dentro del año de diagnóstico de hipertensión arterial, la pesquisa de enfermedad renal en todo paciente, que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de filtrado glomerular estimado (FGe) y la relación albúmina/creatinina en muestra de orina aislada matutina (RACo). **Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA**

02. Condicional a favor (adoptada)

Se sugiere realizar la pesquisa de enfermedad renal en todo paciente con diabetes mellitus tipo 2, que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de FGe y RACo, para revertir el daño y enlentecer su progresión. **Evidencia: ⊕⊕○○ BAJA**

03. Condicional a favor (adoptada)

Se sugiere realizar, luego del quinto año de diagnóstico de diabetes tipo 1, la pesquisa de enfermedad renal a todo paciente que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de FGe y RACo. **Evidencia: ⊕⊕○○ BAJA**

04. Condicional a favor

Se sugiere realizar la pesquisa de enfermedad renal a todo paciente que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria y presente obesidad, basándose en la determinación de FGe y RACo. **Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA**

05. Condicional a favor (adaptada)

Se sugiere realizar la pesquisa de enfermedad renal a toda persona de 50 años o más, que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de FGe y RACo. **Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA**

06. Condicional a favor

Se sugiere la utilización de la ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular en el primer nivel de atención cuando se cuenta con creatinina estandarizada y/o trazable por espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS). **Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA**

07. Condicional a favor

Se sugiere la utilización de la ecuación MDRD4 para la estimación del filtrado glomerular en el primer nivel de atención cuando NO se cuenta con creatinina estandarizada y/o trazable por espectrometría de masas por dilución isotrópica (IDMS) **Evidencia:** ⊕○○○ **MUY BAJA**

08. Condicional a favor (Consenso)

Se sugiere el uso de la clasificación propuesta por las guías KDIGO 2012 para definir y estratificar por estadios a la enfermedad renal crónica.

Tratamiento No farmacológico

09. Condicional a favor

Se sugiere un plan de alimentación saludable reducido en sodio (5 gramos de sal, que equivale a 2000 mg de sodio por día) en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica en estadios tempranos, para disminuir la presión arterial y con ello, el riesgo o la enfermedad cardiovascular.

Evidencia: ⊕⊕○○ **BAJA**

10. Condicional en contra

No se sugiere un plan de alimentación restringido en proteínas, en adultos en los estadios iniciales de enfermedad renal crónica, para disminuir su progresión en términos de caída del filtrado glomerular.

Evidencia: ⊕○○○ **MUY BAJA**

11. Condicional a favor

Se sugiere un plan de alimentación restringido en proteínas en pacientes con estadios tempranos de enfermedad renal crónica que presentan diabetes mellitus para disminuir la progresión de la ERC.

Evidencia: ⊕○○○ **MUY BAJA**

12. Condicional a favor

Se sugiere promover la actividad física aeróbica, controlada y de bajo impacto en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios tempranos para mejorar la calidad de vida (síntomas, carga de la enfermedad renal, componentes físico y mental). **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ **MODERADA**

13. Condicional a favor

Se sugiere promover la participación en sistemas de autocuidado a los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios tempranos para mejorar la calidad de vida. **Evidencia:** ⊕○○○ **MUY BAJA**

Tratamiento farmacológico

14. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda el uso de estatinas de intensidad moderada en personas de 40 años o más, con ERC estadio 1 o 2 y que presenten 2 o más de los denominados FRCV o que tengan un riesgo de evento cardiovascular estimado a 10 años mayor o igual al 10%. **Evidencia: ⊕⊕○○ BAJA**

Sexo masculino. Hipercolesterolemia: LDL entre 160 mg/dl y 189 mg/dl o bien colesterol total entre 240 y 299 mg/dl. Hipertensión arterial. Sobrepeso/obesidad (IMC igual o mayor a 25 kg/m²). Tabaquismo (quienes fuman algunos o todos los días). Antecedentes familiares de primer grado de ECV precoz (antes de los 50 años en familiares de sexo masculino, antes de los 60 años en familiares de sexo femenino). Menopausia antes de los 40 años.

*Para ver más recomendaciones sobre el tema le sugerimos consultar la GPC Nacional de Prevención Cardiovascular 2021.

15. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda el uso de estatinas de intensidad moderada en personas con ERC estadios G3a a G5 sin requerimientos de diálisis, para la reducción de eventos cardiovasculares. **Evidencia: ⊕⊕⊕○ MODERADA**

16. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda el uso de estatinas de alta intensidad en todos los pacientes con ERC y ECV establecida (o de intensidad moderada cuando no toleren dosis mayores) para reducir la ocurrencia de nuevos IAM, ACV, eventos cardiovasculares mayores en su conjunto y la mortalidad cardiovascular y total.

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA

17. Condicional en contra

Se sugiere NO utilizar agentes reductores del ácido úrico para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con ERC estadio 1 a 3a como estrategia para reducir la progresión de enfermedad renal.

Evidencia: ⊕⊕○○ BAJA

18. Condicional en contra

Se sugiere EVITAR el uso de fármacos antagonistas de la aldosterona en pacientes con ERC estadios 1 a 3a e hipertensión arterial, por el riesgo de hiperpotasemia. **Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA**

19a. FUERTE a favor

Se recomienda el uso de los IECA como tratamiento de primera línea en pacientes con ERC en estadios estadios 1 a 3a que presentan albuminuria para disminuir la progresión de la enfermedad y el riesgo de eventos cardiovasculares. **Evidencia: ⊕⊕⊕○ MODERADA**

19b. FUERTE a favor

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. **Evidencia: ⊕⊕⊕○ MODERADA**

19c. FUERTE a favor (adoptada)

En personas con HTA que presentan enfermedad renal crónica se recomienda incluir un IECA o ARAII como terapia antihipertensiva de inicio y mantenerla en la intensificación para el control de la presión arterial (PA), la reducción de eventos cardiovasculares mayores y muerte, con el beneficio adicional en reducción de albuminuria-proteinuria, caída del filtrado glomerular y evolución a ERC en etapa terminal.

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA

20. FUERTE en contra (adoptada)

Se recomienda como conducta general en el tratamiento de personas con HTA, NO ASOCIAR IECA CON ARAII por el elevado riesgo de efectos adversos (ejemplos: falla renal e hiperkalemia).

Evidencia: ⊕⊕⊕○ MODERADA

21. Condicional en contra (adoptada)

Se sugiere NO utilizar de manera sistemática la aspirina para prevención primaria de eventos cardiovasculares. **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ MODERADA

22. Fuerte a favor (adoptada)

Se recomienda el uso de aspirina en prevención secundaria (pacientes con enfermedad cardiovascular establecida) para la reducción de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad.

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA

23. Fuerte a favor

Se recomienda el tratamiento de la enfermedad tromboembólica con anticoagulantes, en pacientes con ERC estadios 1 a 3a para reducir la incidencia de recurrencia y la mortalidad.

Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA (en trabajos de población con ERC)

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA (para población con enfermedad tromboembólica)

24. Condicional a favor

En pacientes con indicación de anticoagulación (Ej: enfermedad tromboembólica o fibrilación auricular) se sugiere utilizar DOCS (edoxaban, dabigatran o apixaban) o bien inhibidores de la vitamina K (acencumarol, warfarina) para reducir la recurrencia de eventos trombóticos teniendo en cuenta balance entre beneficios y riesgos, preferencias de los pacientes, perfil de seguridad y costos.

Evidencia: ⊕⊕⊕○ MODERADA

25. Condicional en contra

Se sugiere NO utilizar iSGLT2 en pacientes con ERC nivel 1 a 3a sin diabetes, como estrategia para la reducción de la progresión de la ERC. **Evidencia:** ⊕⊕○○ BAJA

26. Condicional a favor (adaptada)

Se sugiere el uso de iSGLT2 en personas adultas con DM2 que presentan enfermedad renal crónica y se encuentran en tratamiento con IECA/ARAII y no alcanzan meta individualizada de HbA1c con el tratamiento antidiabético instaurado, para favorecer la regresión a normoalbuminuria, reducir la albuminuria, la progresión a macroalbuminuria y la progresión a enfermedad terminal. **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ MODERADA

Factores asociados a progresión

27. Fuerte a favor (Consenso)

Se recomienda la prevención* de eventos de injuria renal aguda para la reducción de la progresión de la ERC o la ocurrencia ERC terminal. **Evidencia:** ⊕⊕○○ **BAJA**

*Para la prevención, se sugiere el monitoreo de los potenciales factores de riesgo para su desarrollo. Siendo los más comunes: diabetes, obesidad, hipertensión arterial, sedentarismo, uso de AINES, administración de medios de contraste yodados para estudios diagnósticos, enfermedad cardiovascular, edad >65 años, enfermedad renal crónica preexistente, insuficiencia cardíaca, hipovolemia, disminución de ingesta oral, diarrea, síndrome hepatorenal, rhabdomiolisis, medicación (AAS; IECA, BRA).

28. Fuerte a favor (Consenso)

Se recomienda ante un episodio de injuria renal aguda, un abordaje temprano para acortar su duración y reducir el riesgo de progresión de ERC y eventos cardiovasculares.

29. Condicional a favor

Debido al riesgo de progresión de la enfermedad, en pacientes con ERC, se sugiere limitar el uso de AINES excepto prescripción médica. **Evidencia:** ⊕⊕○○ **BAJA**

Derivación al especialista (Consenso)

Se sugiere referenciar al especialista los pacientes que presenten alguna de las situaciones mencionadas:

- Los estratificados como de mayor riesgo por FGe y/o albuminuria (FGe <45 mL/min/1,73 m² y/o RACo >300 mg/g o su equivalente en proteinuria total).
- Progresión de ERC definida por caída de FGe > 5 mL/min/1,73 m² por año.
- Evento renal agudo o nefrotoxicidad no resuelta en el primer nivel de atención (PNA).
- Microhematuria persistente con sospecha de causa glomerular.
- ERC con HTA resistente (con requerimientos de 3 drogas antihipertensivas o más, una de ellas un diurético).
- Alteraciones persistentes del potasio (>5,5 mEq/L ó <3,5 mEq/L; sin tratamiento diurético).
- Enfermedad renal hereditaria (derivación para estudio genético cuando corresponde).
- Litiasis renal (único episodio o recurrente) para estudio metabólico de la misma.
- Sospecha de estenosis de la arteria renal.

Nota: Pequeñas fluctuaciones del FG no indican necesariamente progresión. Cuando se detecten los citados criterios habrá que descartar factores potencialmente reversibles de agudización como uropatía obstructiva, depleción de volumen, situaciones de inestabilidad hemodinámica o uso de AINES, antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos, uso de iSGLT2 o fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina en determinadas condiciones hemodinámicas.)

Consideraciones adicionales

- Tenga en cuenta los deseos y las comorbilidades de la persona al considerar la derivación
- Optimizar la red de referencia y contrarreferencia para un abordaje interdisciplinario y un manejo integral e integrado.
- El tiempo hasta la primera consulta variará según las circunstancias individuales. En caso de dudas, se recomienda conversar con su nefrólogo local sobre el momento de la derivación para individuos específicos.
- Una vez que se ha realizado una derivación y se ha acordado un plan de forma conjunta (entre el paciente o su cuidador y el especialista), es posible que el seguimiento de rutina se lleve a cabo en la consulta del médico de atención primaria. Si este es el caso, se deben especificar los criterios para la futura derivación o re-derivación al especialista.
- Considere discutir los problemas de manejo con un especialista por carta, correo electrónico o teléfono en los casos en que no sea necesario que la persona con ERC sea atendida por el especialista.
- Considerar a la hora de referenciar al paciente la elaboración de un resumen para el especialista con el historial del paciente y sus exámenes complementarios (Ejemplo: Comorbilidades (especialmente cardiovasculares), medicamentos, hemograma completo, electrolitos (Na, K, Cl, HCO₃), calcio, creatinina, eGFR (incluya el valor actual y cualquier valor histórico disponible), análisis de orina (microscopía de orina) y RAC de orina, quien deberá elaborar una nota de contrarreferencia para favorecer un trabajo articulado con el equipo de salud del primer nivel de atención.

RESUMEN DE EVIDENCIA Y DISCUSIÓN DEL PANEL (MARCO EtD)

POBLACIÓN EN RIESGO Y SISTEMA DE CLASIFICACIÓN

Pregunta 1: ¿Cuáles son los grupos de riesgo para el tamizaje o búsqueda activa de ERC en atención primaria?

1a. En personas adultas con hipertensión arterial (HTA) ¿Cuál es la periodicidad de las pruebas de función renal (creatininemia, índice de FGe, índice albúmina/creatinina en orina aislada) para diagnóstico y seguimiento de la nefropatía?

Evidencia adoptada de la *Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial*

Todas las guías seleccionadas que comprenden el rastreo en sus alcances, recomiendan a favor de realizarlo. Task Force recomienda realizar tamizaje a partir de los 18 años con una periodicidad de al menos cada 3 a 5 años en edades entre los 18 a 39 años, con valores de PA menores a 130/85 mmHg y sin otros factores de riesgo para HTA. En mayores de 40 años o con valores limítrofes de PA (PAS 131-139 mmHg o PAD 86-89 mmHg) o ante presencia de factores de riesgo para desarrollar HTA, sugieren al menos un control anual [25,26] [27].

ESC, Canadá y Multisociedades no especifican la edad a la cual comenzar el rastreo [28] [29]. Canadá y Multisociedades tampoco especifican la periodicidad [28] [30]. ESC lo divide según el valor de PA detectado: PA menor a 120/80 mmHg repetir como máximo cada 5 años; PA 120-129/80-84 mmHg controlar como máximo cada 3 años y ante 130-139/85-89 mmHg controlar anualmente o más frecuentemente si hay oportunidad [29]. De forma similar, NICE no especifica una edad para comenzar el tamizaje de HTA

y plantea una periodicidad de al menos cada 5 años, aunque sugiere hacerlo más frecuentemente ante valores próximos a 140/90 mmHg. Por su parte Colombia recomienda tamizaje y prevención de HTA a partir de los 35 años.

La justificación del rastreo de HTA en población general se apoya en los criterios de Frame y Carlson [26] [25,26]. De acuerdo con estos postulados, el rastreo de una enfermedad está justificado cuando: 1) se trata de una causa común de morbimortalidad; 2) es detectable y tratable en la etapa presintomática; 3) las determinaciones para diagnosticarla son sencillas y eficaces; 4) el tratamiento temprano es mejor que el tratamiento en la etapa sintomática o de diagnóstico habitual; 5) el daño potencial de la intervención es menor que el del tratamiento no precoz. El rastreo de HTA cumple con los cinco criterios. Existe una estrecha vinculación entre los valores de PA y la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (ECVM): IAM, ACV o muerte. En base a la cohorte de Framingham, en menores de 50 años que no recibían medicación antihipertensiva, por cada 10 mmHg de incremento de la PAD se incrementaron los ECVM con un HR 1,34 IC95% 1,18 a 1,51; al tiempo que para la PAS fue de HR 1,14 IC95% 1,06 a 1,24. En el subgrupo de 50 a 59 años de edad, tanto la PAS como la PAD resultaron comparables para predecir eventos. Por su parte, en personas de mayor edad el predictor más fuerte del riesgo de ECVM fue la presión de pulso, es decir la resta entre la PAS y la PAD, esto es, a mayor presión de pulso mayor riesgo (HR 1,24 IC95% 1,16 a 1,33) [31]. Calidad de evidencia alta.

El rastreo de HTA muy probablemente siga siendo efectivo en personas de 65 o más años. En ancianos, el ECA canadiense del programa Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP), aleatorizado en racimos ("cluster"), en personas de 65 o más años, evidenció que el rastreo de HTA durante 10 semanas, redujo las internaciones por insuficiencia cardíaca e IAM, pero no por ACV, respecto al cuidado habitual [32]. Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo. Valoración global para rastreo de HTA: Calidad de evidencia alta. Marco EtD

En Argentina, la prevalencia estimada de HTA según la 4ta ENFR (Encuesta Nacional de Factores de Riesgo) es del 46,6% en personas de 18 años o más, siendo 3,8 veces más frecuente en el grupo de 65 años o más con respecto al más joven (18 a 24 años). La toma de presión arterial (PA) en consultorio sigue siendo el pilar fundamental para el rastreo, diagnóstico y seguimiento de HTA, destacando su bajo costo y amplia disponibilidad.

Presenta como desventajas, su variabilidad por fallas en la técnica (principalmente con el uso de tensiómetros aneroides), el riesgo de sobrediagnóstico (HTA de "guardapolvo blanco") y el riesgo de subdiagnóstico en los casos de "HTA oculta", siendo esta última menos frecuente

Pese a estas limitaciones, teniendo en cuenta que: a) la prevalencia de HTA es elevada; b) gran parte de quienes la presentan desconocen su condición; c) las personas con valores limítrofes de PA presentan alto riesgo de desarrollar HTA a corto y mediano plazo; d) actualmente se cuestiona la benignidad de la HTA de guardapolvo blanco; e) métodos más sofisticados de medición de la PA (como el monitoreo ambulatorio de presión arterial -MAPA- o el monitoreo domiciliario de presión arterial -MDPA-) se encuentran menos disponibles, son más costosos y complejizan el manejo de un gran volumen de pacientes; y f) es el método más utilizado para valorar la PA en los estudios que evaluaron desenlaces críticos; es razonable mantener la toma de presión arterial en el consultorio como estrategia de rastreo, diagnóstico y seguimiento de la mayoría de las personas con HTA.

RECOMENDACIÓN

01. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda realizar, dentro del año de diagnóstico de hipertensión arterial, la pesquisa de enfermedad renal en todo paciente, que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de FGe y RACo. **Evidencia:** ⊕⊕⊕⊕ **ALTA**

Consideraciones adicionales

- Resulta importante respetar la técnica de toma de PA. Orientar la frecuencia de la pesquisa según valores de PA y factores de riesgo (FR) para HTA (la frecuencia podría incrementarse según el criterio médico). Sugerencia de frecuencia:
 1. Entre 18 y 40 años sin FR y PA igual o menor a 130/80 mmHg: al menos cada 3 a 5 años.
 2. En mayores de 40 años o en presencia de FR o valores de presión arterial sistólica (PAS) 130 a 139 y/o presión arterial diastólica (PAD) 80 a 89 mmHg: al menos 1 vez al año.
- A los fines prácticos, puede ser conveniente tomar la PA en cada contacto con el sistema de salud.

FR: edad, sobrepeso/obesidad, sedentarismo/AF insuficiente, elevado consumo de sodio, uso crónico de corticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), historia de HTA en familiares de 1° grado, enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus, entre otros.

1b. En personas adultas con diabetes ¿Cuál es la periodicidad de las pruebas de función renal (creatininemia, índice de filtrado glomerular estimado, índice albúmina/creatinina en orina aislada) para diagnóstico y seguimiento de la nefropatía?

Evidencia adoptada de la Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Alrededor del 14% de las personas con DM2 presenta albuminuria A2/A3 al momento del diagnóstico con progresión a un 53% a los 15 años, habiendo un 3,5% de los pacientes que duplican la creatinina luego de 15 años del diagnóstico de diabetes. En personas con DM1 la incidencia de enfermedad renal crónica en los primeros años de evolución de la diabetes es baja, evidenciado en el estudio DCCT que luego de 6,5 años de seguimiento, hubo una incidencia de microalbuminuria de 2,2 eventos por cada 100 pacientes/año y albuminuria de 0,2 eventos por cada 100 pacientes/año.

En personas con DM2 con albuminuria y glomerulosclerosis la albuminuria se duplicaría en 5 años y el delineamiento medio anual del FGe sería de 5,7 ml/min/año (IC95% -3,5 a 22). El declineamiento medio anual de la función renal en DM1 en los años previos a enfermedad terminal (media de 6,7 años, hasta 24 años previos) sería de -8,5 ml/min/1,73m² y los valores extremos -72 a -2 ml/min/1,73m².

Calidad global de la evidencia: baja. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 06) [33,34].

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

Si bien algunos integrantes plantearon no contar con evidencia de moderada/alta calidad para poder valorarlo, la mayoría expresó que aunque no hay estudios que comparen diferentes frecuencias de rastreo, la identificación de personas en puntos de tiempo anteriores de la ERC, permitiría implementar tratamientos de eficacia probada, para reducir la progresión y favorecer la regresión del daño renal, por lo que consideró que los beneficios de la detección precoz superarían a los riesgos de la intervención.

Aceptabilidad de los pacientes

La totalidad de los miembros del panel consideró que la intervención sería aceptable para la mayoría de los pacientes, dado que son estudios no invasivos, de fácil realización, que no involucran la recolección de orina de 24hs, favoreciendo la aceptabilidad.

Costos

El 100% acordó que el beneficio potencial de la intervención justifica el uso de recursos, teniendo en cuenta que son intervenciones de bajo costo, enfatizando la importancia de la detección precoz para iniciar un tratamiento oportuno que permita enlentecer el deterioro de la función renal.

Recomendaciones

02. Condicional a favor (adoptada)

Se sugiere realizar la pesquisa de enfermedad renal en todo paciente con diabetes mellitus tipo 2, que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de filtrado glomerular (FGe) y la relación albúmina/creatinina en muestra de orina aislada matutina (RACo), para revertir el daño y enlentecer su progresión. **Evidencia:** ⊕⊕○○ **BAJA**

03. Condicional a favor (adoptada)

Se sugiere realizar, luego del quinto año de diagnóstico de diabetes tipo 1, la pesquisa de enfermedad renal a todo paciente que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de FGe y RACo. **Evidencia:** ⊕⊕○○ **BAJA**

Consideraciones adicionales

- Si bien no se hallaron estudios que evaluaran la eficacia de distintas estrategias de rastreo, la evidencia aportada por los ECA UKPDS y DCCT muestra que la prevalencia de nefropatía diabética es alta al momento del diagnóstico en DM2 y muy baja en DM1.
- La progresión de la enfermedad renal es lenta en sus primeras etapas y más rápida en estadíos avanzados.
- Los beneficios de la detección precoz justifican los riesgos e incomodidades bajos o nulos para los pacientes y la mayoría de las personas aceptarían la intervención, teniendo en cuenta que se trata de métodos diagnóstico no invasivos y de fácil realización y que los beneficios potenciales de la intervención justifican la utilización de recursos que la misma implica

1c. En personas adultas con obesidad ¿Debe realizarse tamizaje o búsqueda activa de ERC en atención primaria?

Evidencia incorporada por la actualización de la búsqueda bibliográfica

Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2021, realizada por Pinto et al en Brasil con 18037 personas, tuvo como objetivo contestar si la obesidad se asocia al desarrollo de ERC.

Los criterios de inclusión de los estudios fueron: estudios de cohortes que incluyen adultos con obesidad y función renal normal al inicio del estudio. Excluyeron estudios con pacientes en tratamiento de la obesidad. El diagnóstico de insuficiencia renal crónica se estableció como una filtración glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73m² al final del seguimiento en adultos con función renal normal al inicio, utilizando cualquier ecuación de estimación. También consideraron la presencia de microalbuminuria con niveles superiores a 300 mg/día en orina de 24 horas, como marcador precoz de insuficiencia renal.

La asociación entre presentar obesidad y desarrollar ERC es incierta. Certeza en la evidencia evaluada por GRADE muy baja por riesgo de sesgo e inconsistencia (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 01) [22].

Un estudio de cohorte prospectivo publicado en el 2020, realizado por Kawamoto et al en Japón con 480 personas, tuvo como objetivo investigar la asociación entre el IMC basal y la función renal a los 3 años de seguimiento. Los pacientes fueron incluidos a partir del estudio Nomura, realizado en personas que realizaban un examen médico comunitario en el Centro de Salud y Bienestar de Nomura.

Para estimar la función renal, calcularon la TFGe utilizando las ecuaciones CKD-EPI modificadas por el coeficiente japonés. La ERC se definió como una proteinuria positiva con tira reactiva (≥1 +) o una TFGe baja (<60 ml/min/1,73 m²). Para evaluar la asociación con el IMC, construyeron 4 grupos: IMC 1 <20.7 kg/m², IMC 2 (20.7 a 22.5 kg/m²), IMC 3 (22.6 a 24.4 kg/m²), e IMC 4 (BMI≥24.5 kg/m²). Para el análisis tomaron como grupo basal al 2.

La asociación entre pertenecer al grupo 3 o 4 y el aumento a 3 años de ERC respecto al grupo 2 es incierto. Certeza en la evidencia muy baja por sesgo de selección y pérdida de seguimiento (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 02 y 03) [23].

Un estudio de cohorte prospectivo publicado en el 2020, realizado por Wang et al en China con 15229

participantes, tuvo como objetivo investigar las relaciones independientes y conjuntas del sobrepeso/obesidad y el estado metabólico con el riesgo de ERC en adultos de mediana edad y ancianos.

La salud metabólica (MetS) se definió de acuerdo con los criterios del III Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NECP-ATP-III). Consideraron que los participantes que tenían ≥ 3 de los siguientes cinco factores de riesgo tenían MetS: (1) obesidad central definida como CC (circunferencia de cintura) elevada (≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres para la población china); (2) triglicéridos elevados ($\geq 1,7$ mmol/L) o tratamiento farmacológico; (3) colesterol HDL reducido ($< 1,0$ mmol/L en hombres y $< 1,3$ mmol/L en mujeres) o tratamiento farmacológico; (4) presión arterial elevada (sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥ 85 mmHg) o hipertensión autoinformada diagnosticada por un médico o tratamiento con fármacos antihipertensivos; (5) glucosa plasmática en ayunas elevada (FPG $\geq 5,6$ mmol/L) o diabetes autoinformada diagnosticada por un médico o tratamiento farmacológico.

El estado general de obesidad se evaluó mediante el IMC (kg/m^2) y se clasificó como peso normal (IMC 18,5-23,9), sobrepeso (IMC 24,0-27,9) y obesidad (IMC $\geq 28,0$) según criterios de ponderación emitidos por la Comisión de Sanidad Nacional y Planificación Familiar de la República Popular China.

Categorizaron cuatro fenotipos (categorías de IMC-MetS) según el IMC (normal, sobrepeso /obesidad) y MetS (presente/ausente): (1) metabólicamente saludable sin sobrepeso/obesidad (MHNO); (2) sobrepeso/obesidad metabólicamente saludable (MHO); (3) sin sobrepeso/obesidad metabólicamente no sanos (MUNO); (4) sobrepeso/obesidad metabólicamente no sanos (MUO).

Con una media de seguimiento de 4,6 años, un total de 1151 (7,6%) participantes desarrollaron ERC. Es incierto el aumento de ERC ante la presencia de sobrepeso/obesidad respecto a peso normal. También es incierto el aumento de ERC ante la presencia de MetS respecto a no presentar MetS.

Certeza en la evidencia muy baja evaluada por GRADE por riesgo de sesgo de selección y pérdida de seguimiento (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 04 y 05) [24].

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

El panel consideró que probablemente sí la obesidad tenga un balance negativo entre beneficios y riesgo en enfermedad renal, ya que si bien la evidencia no ha demostrado una asociación entre obesidad y desarrollo de enfermedad renal; la obesidad se asocia al desarrollo de HTA y ECV, que constituyen factores de riesgo para el desarrollo de ERC.

También enfatizó que, desde la mirada de la atención primaria en salud, es muy importante su diagnóstico ya que es uno de los problemas de salud más frecuentes, aumentando la morbimortalidad de otras enfermedades relacionadas, como la hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes, trastornos metabólicos, etc.

Costos

El panel consideró que el impacto en los costos, de implementar la pesquisa de ERC en pacientes obesos, no tendría un impacto considerable. Solo se requiere del examen físico y análisis de sangre y orina, todos elementos accesibles en el ámbito de la atención primaria.

Por otro lado, destacaron que los pacientes que presentan obesidad suelen presentar más factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad renal como lo son la hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, etc; y su detección temprana permite una reducción indirecta de costos al poder instaurar un tratamiento adecuado y cambios de hábitos de manera oportuna.

Factibilidad

El panel valoró como factible implementar en atención primaria la pesquisa de ERC en pacientes con obesidad, siempre y cuando se le brinde la información adecuada al profesional de atención primaria. También consideraron que, en pacientes con sobrepeso, se realizan habitualmente determinaciones de la función renal.

Además, destacaron que la pesquisa es sencilla necesitando el profesional de atención primaria una creatininemia (para la estimación del filtrado glomerular) y una orina aislada matutina para evaluar si hay proteinuria.

RECOMENDACIÓN

04. Condicional a favor

Se sugiere realizar la pesquisa de enfermedad renal a todo paciente que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria y presente obesidad, basándose en la determinación de FGe y RACo.

Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA

Consideraciones adicionales

- La pesquisa consiste en una medición de creatinina en sangre para estimar la FGe y la solicitud de orina aislada matutina para evaluar si hay proteinuria.
- Considerar que habitualmente el paciente con obesidad presenta en forma concomitante enfermedades asociadas al desarrollo de enfermedad renal crónica como lo son la hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, etc.

1d. ¿En personas adultas, la edad es un factor a considerar para el tamizaje de ERC? (adaptada)

Evidencia adoptada de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud

En la segunda Encuesta nacional de Nutrición y Salud (ENNyS), realizada en septiembre del 2019 se incluyó por primera vez datos bioquímicos cuyos objetivos entre otros fue evaluar la prevalencia de ERC y sus diferentes etapas en la población de 18 años y más, basados en la estimación del filtrado glomerular y la medición de daño renal a través de albuminuria.

La Fundación Bioquímica Argentina realizó los servicios de toma de muestras de sangre y orina domiciliaria y determinaciones bioquímicas. Para la medida de creatininemia en los laboratorios clínicos se utilizó el Método de Jaffé cinético compensado. Todos los laboratorios seleccionados tuvieron implementado un sistema de Control Interno Estadístico de la Calidad con desempeño mínimo estable en los 6 meses previos. Para la medida de creatininuria en el Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica (LARESBI) se usó el método Jaffé cinético compensado con trazabilidad al método enzimático de referencia. Para la medida de albuminuria en el LARESBI se usó el método cuantitativo inmunoturbidimétrico.

A partir de la submuestra de la etapa bioquímica de adultos de 18 años y más, se definió ERC a todo caso que presentara un filtrado glomerular estimado menor de 60 mL/min/1,73 m² o tuviera una relación albuminuria/creatininuria en orina aislada matutina mayor o igual a 30 mg/g. Se calculó la prevalencia de ERC a nivel nacional y según categorías de variables sociodemográficas seleccionadas. Se excluyeron del análisis a las mujeres embarazadas, las personas con sonda vesical y un caso con antecedente de trasplante renal.

Para calcular la FGe, se empleó la ecuación CKD-EPI (del inglés, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) utilizando los valores de edad, sexo, etnia y creatinina en sangre (mg/dL).

El 9,5% (7,6%-11,7%) de la población presentó un filtrado glomerular menor de 60 mL/min/1,73 m² y el 3,7% (2,6%-5,3%) un cociente albuminuria/creatininuria mayor o igual a 30 mg/g (tabla 2). Con la combinación de estos dos resultados, se obtuvo una prevalencia de ERC para la población adulta de 18 años y más de 12,7%, siendo menor en los más jóvenes y mayor en el grupo de 65 años y más. En cuanto a la prevalencia específica por rango etario los resultados fueron los siguientes: entre 18 y 49 años 5,3% (IC95% 3,5 a 8), entre 50 y 64 11,6% (IC95% 7,6 a 17,3) y con 65 años o más 42,4% (IC95% 34,7 a 50,4).

Recomendación

05. Condicional a favor (adaptada)

Se sugiere realizar la pesquisa de enfermedad renal a toda persona de 50 años o más, que asista a controles de salud en el ámbito de atención primaria, basándose en la determinación de filtrado glomerular (FGe) y la relación albúmina/creatinina en muestra de orina aislada matutina (RACo). **Evidencia:** ⊕○○○ **MUY BAJA**

Pregunta 2: ¿Cuál es la ecuación de estimación del filtrado glomerular, como medida de estimación de la función renal, implementable en primer nivel de atención?

Introducción al tema

La función renal se evalúa con el índice de filtrado glomerular (FG), que se define como el volumen de plasma purificado de una sustancia ideal (filtrada a nivel renal y no reabsorbida ni secretada por los túbulos renales) por unidad de tiempo (expresada en mililitros/minuto). El FG se puede medir (FGm) y estimar (FGe).

La estimación del FG se realiza utilizando marcadores endógenos del organismo como la creatinina y la cistatina C. Los métodos disponibles de estimación del FG incluyen: creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, cistatina C y fórmulas predictivas del FG (p. Ej. Enfermedad renal: MDRD).

En la primera revisión, para evaluar precisión (cuan reproducible es la medida que estoy tomando, en este caso el resultado del FG estimado) los autores consideraron el porcentaje de valores del FGe que "cae" dentro de un rango definido del FGm. Es decir, toman el FGm como test de referencia y comparan en base a él, el rendimiento del cálculo del FGe por diferentes ecuaciones. Para ello, dividen puntos de corte para ver cómo se comporta el FGe dentro de percentiles (P) del FGm medida. Por ejemplo, si P30 (que representa el valor del percentil 30) es 50%, significa que en la mitad de los casos el FGe cae dentro de un valor del FGm \pm 30%. Actualmente, se considera que un P30 de 80% o superior es un indicador de suficiente validez (capacidad de la ecuación de cuantificar de manera adecuada) al comparar dos fórmulas estudiadas.

En la segunda revisión los autores eligen evaluar las ecuaciones mediante el sesgo promedio y la exactitud. El sesgo se entiende como la diferencia o distancia que hay entre un resultado medido y el observado. La fuente de esta distancia, es decir que lo estimado no sea igual a lo medido, resulta de un error sistemático. Un error sistemático es aquel que ocurre siempre y en la misma dirección (siempre sobrestima o siempre subestima la realidad). En cuanto a la exactitud, es la valoración de cuan cerca del valor real se encuentra el valor medido.

En la tercera revisión encontrará que los autores optaron por valorar la exactitud, pero también la sensibilidad y especificidad. La sensibilidad es la capacidad de un test, en este caso el resultado de la ecuación, de detectar enfermos (pacientes verdaderamente enfermos); mientras que la especificidad es la capacidad de un test de detectar sanos (personas verdaderamente negativas).

Por último, el cuarto artículo sólo evalúa en términos de exactitud.

Evidencia de la guía original. La actualización de búsqueda no arrojó nueva evidencia.

Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el 2019, realizada por Cheuiche et all en Brasil, tuvo como objetivo evaluar la exactitud de las ecuaciones con cistatina C en población con diabetes mellitus. Evaluaron el rendimiento de las ecuaciones basadas en cistatina C solas o en combinación con creatinina para estimar el FG.

La precisión se definió como el porcentaje de estimaciones del FG estimada dentro de un rango \pm 10% (P10), \pm 15% (P15), \pm 20% (P20), \pm 30% (P30) y \pm 50% (P50) del FGm.

Existe incertidumbre sobre cuál es la ecuación más exacta. El orden de frecuencia de mayor a menor en el análisis fue: CKD-EPI combinada, CKD-EPI con cistatina C y ecuación de Tan. Las ecuaciones restantes tuvieron un P30 menor a 75%.

La evidencia evaluada por GRADE es muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS Tabla SoF 07) [35].

Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el 2018, realizada por McFadden et al en UK, tuvo como objetivo evaluar el sesgo promedio y la exactitud de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD en la población de atención primaria.

Existe incertidumbre acerca de un aparente menor sesgo promedio y mayor exactitud de la ecuación CKD-EPI en pacientes de atención primaria con $FG \geq 60$ ml/min/1.73 m². No hubo diferencias con $FG < 60$ ml/min/1.73m².

La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es muy baja por riesgo de sesgo e inconsistencia. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS Tabla SoF 08) [36].

Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el 2017, realizada por Qiu et al en China, tuvo como objetivo evaluar las características operacionales de las ecuaciones con creatinina (SCr) y cistatina C séricas (SCysC).

Existe poca o ninguna diferencia entre las ecuaciones de cistatina C sérica y las de creatinina sérica para el cálculo del FG.

Existe incertidumbre sobre una mayor exactitud y sensibilidad con las ecuaciones de SCysC en relación con las de SCr cuando el punto de corte es 90 ml/min/1.73 m².

Existe incertidumbre sobre una mayor especificidad de la ecuación SCr en el punto de corte de 90 ml/min/1.73 m².

La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es baja o muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 09, 10, 11 y 12) [37].

Una revisión narrativa publicada en el 2018, realizada por Oscanoa et al en Perú, tuvo como objetivo resumir de forma narrativa la exactitud de las ecuaciones CKD-EPI (creatinina) y BIS1 en pacientes mayores de 60 años.

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 FGm 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 %).

La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS Tabla SoF 13) [38].

Marco EtD

Precisión

En cuanto a la precisión de las ecuaciones el panel expresó la preocupación en la dependencia en su exactitud de la técnica de medición de la creatinina.

Observaron que en pacientes de atención primaria con $FGe \geq 60$ ml/min/1.73 m² la ecuación CKD-EPI tendría mayor exactitud (excepto adultos mayores de 60 años y pacientes con obesidad), aunque requiere que la medición de creatinina sérica sea estandarizada.

Factibilidad

En cuanto a factibilidad el panel expresó que las ecuaciones basadas en la creatinina plasmática son más accesibles para su implementación en APS (Atención Primaria en Salud). Sin embargo, consideraron que, teniendo en cuenta la calidad de la trazabilidad en las mediciones de creatinina a nivel local, no es correcto medir FGe por CKD-EPI sino por MDRD.

Aceptabilidad de los profesionales

El panel considera, que más allá de las restricciones expresadas con antelación, las ecuaciones basadas en creatinina son más aceptadas, contando con la posibilidad de acceder a calculadores automáticos a través de diferentes aplicaciones sin costos para el usuario.

Por otro lado, en gran parte de los sectores de APS, los profesionales de la salud se encuentran familiarizados con la estimación del FG por MDRD.

Recomendaciones

06. Condicional a favor

Se sugiere la utilización de la ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular en el primer nivel de atención cuando se cuenta con creatinina estandarizada y/o trazable por espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS). **Evidencia:** ⊕○○○ **MUY BAJA**

07. Condicional a favor

Se sugiere la utilización de la ecuación MDRD4 para la estimación del filtrado glomerular en el primer nivel de atención cuando NO se cuenta con creatinina estandarizada y/o trazable por espectrometría de masas por dilución isotrópica (IDMS) **Evidencia:** ⊕○○○ **MUY BAJA**

Consideraciones adicionales

- Considerar que puede haber mayor variabilidad en pacientes mayores a 70 años cuando se utiliza MDRD 4 original.
- Considerar que las fórmulas en escenarios como: pacientes con desnutrición (IMC \leq 18), pacientes con obesidad mórbida (IMC \geq 40) o pacientes con amputaciones, podrían no ser representativas o confiables. En estos casos considerar medir clearance de creatinina con método de recolección de orina de 24 horas.

Pregunta 3: ¿Cuál es el sistema utilizado para clasificar a los pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica?

Introducción al tema

KDIGO es una organización mundial sin fines de lucro que desarrolla e implementa pautas de práctica clínica basadas en evidencia en la enfermedad renal.

La nomenclatura propuesta en su guía define a la enfermedad renal crónica (ERC) como anomalías de la estructura o función renal, presente durante > 3 meses, con implicaciones para la salud, clasificando según la causa, la categoría de FG y la categoría de albuminuria.

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 2012N presenta recomendaciones para clasificar los pacientes con ERC.

No presenta la evidencia asociada a la recomendación, dado que se formuló mediante consenso en una reunión internacional de expertos.

La guía tiene una evaluación del 60 % en el componente metodológico de acuerdo al instrumento AGREE II. [39] Pronen un sistema de clasificación en base al FGe y la presencia de albuminuria, reconociendo 6 estadios de acuerdo al FGe (G1, G2, G3a, G3b, G4 y G5) y 3 categorías de acuerdo a la presencia de albuminuria (A1, A2, A3)

Recomendación de la clasificación según KDIGO

La clasificación de la ERC se basa en la causa ^a y en las categorías del FG y de la albuminuria		
Categorías del FG		
Categoría	FG ^b	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal
Categorías de albuminuria		
Categoría	Cociente A/C ^c	Descripción
A1	< 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	> 300	Muy elevada ^d

Marco EtD

Factibilidad

En cuanto a factibilidad del sistema de clasificación KDIGO el panel consideró que es factible, ya que es sencilla de usar en la práctica, principalmente por los médicos generales y familia. No implica aumento de costos. Con solo dos valores de laboratorio y la tabla, se puede realizar la estratificación, siendo los recursos accesibles a la mayoría.

También pusieron en valor para la factibilidad la capacitación del equipo profesional.

Aceptabilidad de los profesionales

El panel consideró que su aceptabilidad es alta, porque son universalmente reconocidas, prácticas, su uso no demanda demasiado tiempo y tiene el valor de identificar a los grupos de riesgo. Tiene aceptabilidad tanto en los profesionales de la salud, como por parte de los pacientes, facilitando la toma de decisión compartida.

Aplicabilidad

El panel consideró que es aplicable, ya que es de fácil aplicación posibilitando la identificación de riesgo con escasa dificultad. La clasificación establece claramente categorías de FGe y albuminuria que se relacionan con el riesgo de resultados adversos (renal y cardiovascular) con determinaciones de laboratorio. También destacó, que sería útil establecer estrategias para su aplicabilidad.

Recomendación

08. Condicional a favor (Consenso)

Se sugiere el uso de la clasificación propuesta por las guías KDIGO 2012 para para definir y estratificar por estadios a la enfermedad renal crónica.

Tratamiento No Farmacológico

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

Evidencia de la guía original. La actualización de búsqueda no arrojó nueva evidencia.

La dieta hiposódica en estadíos tempranos de ERC podría reducir de manera significativa la excreción de sodio de 24.

Además, la dieta hiposódica podría reducir, en estadíos tempranos de la ERC, la presión arterial sistólica (PAS) (6 estudios, 206 participantes. MD -7.96 mm Hg, IC95% -10.74 to -5.17; I2 0%) y la presión arterial diastólica (PAD) (MD -3.40 mm Hg, IC95% -4.86 a -1.94; I2 0%).

La dieta baja en sodio podría tener poco o ningún impacto en el FGe, en la depuración de creatinina, en los niveles de creatinina sérica, en el peso corporal, en los niveles de colesterol total o en eventos de hipotensión sintomática. La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es baja (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 14) [40].

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

El panel valoró que, probablemente sí, los beneficios superan los riesgos. Si bien, la dieta hiposódica pareciera no tener efecto directo sobre el FG, tiene efecto sobre la presión arterial, los eventos cardiovasculares y la muerte de causa cardiovascular, lo que implica un beneficio indirecto sobre la salud renal.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel juzgó que probablemente sí sea aceptado por los pacientes, pero puso a consideración los siguientes puntos: 1) un gran problema es el uso en exceso, siendo la principal fuente los alimentos procesados y ultraprocesados (sal oculta); y 2) podría haber resistencia por parte de los pacientes ante el cambio de hábito, ya que el cambio en la palatabilidad es un proceso adaptativo lento.

A su vez, recalcó la importancia de brindar adecuada información acerca de alimentos altos en sodio y sobre los beneficios de la alimentación saludable para mejorar la adherencia. También puso en valor la dificultad en la adherencia en aquellos pacientes cuya alimentación depende de la asistencia a comedores comunitarios.

Costos

El panel consideró que implementar un plan de alimentación saludable con restricción de sodio llevaría a la reducción de costos, ya que los alimentos industriales/manufacturados tienen mayor costo que los alimentos frescos.

También consideró que, si bien en algunos puntos geográficos puede ser dificultosa la obtención de la materia prima con un aumento aparente de costos, la progresión de la enfermedad renal o la cardiovascular, es más costosa.

Equidad

El panel consideró que probablemente el impacto en la equidad sea positivo, ya que, con la información adecuada y el escaso efecto en los costos, se torna accesible la implementación.

Además, destacaron que sería útil para mejorar la accesibilidad, el desarrollo de políticas públicas que, por ejemplo, favorezcan la reducción del sodio permitido en alimentos procesados y ultraprocesados, la disponibilidad de menús alternativos de comidas sin sal agregada en establecimientos gastronómicos, comedores, etc. En algunas provincias ya hay normativización de disminución del consumo de sal, eso lo hace más equitativo para el paciente renal y beneficioso para la población.

Factibilidad

El panel consideró que probablemente sí sea factible contemplando que su implementación requiere educación al paciente y un plan alimentario acorde, considerando el estadio de cada paciente.

Recomendación

09. Condicional a favor

Se sugiere un plan de alimentación saludable reducido en sodio (5 gramos de sal, que equivale a 2000 mg de sodio por día) en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica en estadios tempranos, para disminuir la presión arterial y con ello, el riesgo o la enfermedad cardiovascular.

Evidencia: ⊕⊕○○ **BAJA**

Consideraciones adicionales

- Se sugiere interrogar sobre el uso de sal y su exceso en la consulta de atención primaria.
- Si bien no hay evidencia clínica (si fisiológica) de que la dieta baja en sodio presentaría un efecto directo sobre el filtrado glomerular, el consumo elevado de sal está relacionado con factores de riesgo de enfermedades cardíacas que incluye HTA, proteinuria y sobre hidratación.
- Se sugiere brindar información a los pacientes acerca de alimentos altos en sodio y sobre los beneficios de la alimentación saludable.

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

Evidencia incorporada por la actualización de la búsqueda bibliográfica

La dieta con restricción proteica (<0,8 g/kg/día) en pacientes con diabetes con ERC estadios 1-3 podría tener poco o ningún impacto sobre el FG.

Existe incertidumbre sobre si la dieta con restricción proteica (<0,8 g/kg/día) en pacientes diabético con ERC estadios 1-3 reduce la proteinuria.

La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es muy baja por sesgo, evidencia indirecta e inconsistencia (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS Tabla SoF 15). [41]

Evidencia de la guía original

La dieta hipoproteica podría tener poco o ningún efecto en la progresión de la ERC en pacientes con diabetes y un FG basal mayor o igual a 60 ml/min/1,73 m²/año (G1 y G2).

Además, la dieta baja en sodio podría no reducir la progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos tipo 2 con diferentes estadios de ERC.

Por otra parte, la dieta hipoproteica podría reducir la progresión de la ERC en pacientes diabéticos tipo 1 y sin diabetes con ERC en diferentes estadios (promedio FG <60 ml/min/1,73m² y una mediana de tiempo de enfermedad de 19 años).

La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es baja por riesgo de sesgo e inconsistencia (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 16) [42].

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

El panel valoró que, probablemente sí, los beneficios superan los riesgos de un aporte bajo en proteínas para la reducción de la progresión de ERC en pacientes con diabetes.

Sin embargo, destacó que es bajo el nivel de evidencia de beneficios en pacientes con ERC estadíos 1 a 3a, con el riesgo de una alimentación desbalanceada, y por ende, no existe evidencia que apoye la indicación de dieta hipoproteica en estos estadíos.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel juzgó que probablemente sí sea aceptado por los pacientes en los que está recomendado. Destacaron la importancia de la educación, brindando información al paciente y su familia (o cuidadores) para mejorar la adherencia, así como también la incorporación del nutricionista (de tener acceso) para la elaboración del plan de alimentación.

Costos

El panel consideró que implementar un plan de alimentación saludable con restricción de proteínas en los pacientes en los que está recomendado, no tendría impacto considerable en los costos, ya que las dietas pobres en carga nitrogenada son más económicas. Y si bien esta apreciación dependerá del poder adquisitivo del paciente y su familia, al disminuir la progresión de la enfermedad termina disminuyendo los costos individuales y del sistema de salud.

Equidad

El panel consideró que probablemente el impacto en la equidad sea positivo, ya que con la información adecuada y el poco impacto en los costos, es accesible.

Factibilidad

El panel consideró que probablemente sí sea factible, en los pacientes que presentan indicación, contemplando que su implementación requiere educación, un plan alimentario acorde y conocimiento del paciente y su entorno familiar.

Recomendaciones

10. Condicional en contra

No se sugiere un plan de alimentación restringido en proteínas, en adultos en los estadíos iniciales de enfermedad renal crónica, para disminuir su progresión en términos de caída del filtrado glomerular.

Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA

11. Condicional a favor

Se sugiere un plan de alimentación restringido en proteínas en pacientes con estadíos tempranos de enfermedad renal crónica que presentan diabetes mellitus para disminuir la progresión de la ERC.

Evidencia: ⊕○○○ MUY BAJA

Consideraciones adicionales

- La evidencia sobre los beneficios en la declinación de la función renal de la restricción proteica en estadíos iniciales es incierta.
- En personas con diabetes podría reducir la albuminuria.
- Considerar evitar planes alimenticios con carga alta de proteínas o hiperproteicos.

Pregunta 6: ¿La actividad física reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica?

Evidencia de la guía original. La actualización de búsqueda no arrojó nueva evidencia.

El ejercicio aeróbico durante 35 semanas, podría aumentar el FGe en pacientes con ERC estadios 2 a 4.

La certeza de la evidencia evaluada por GRADE fue muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 17). [43]

Un programa de ejercicio domiciliario de 12 semanas probablemente mejore la calidad de vida (componentes síntomas y problemas, enfermedad renal, carga de la enfermedad renal y componentes físico y mental en pacientes con ERC en estadios 1 a 3.

Por otro lado, podría tener poco o ningún evento adverso. La certeza de la evidencia evaluada por GRADE fue moderada por riesgo de sesgo. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 18). [44]

Un programa de 24 semanas de ejercicio aeróbico en un centro probablemente aumente los puntajes de SF-36 en los dominios de funcionamiento físico, dolor corporal, percepción global de salud y vitalidad.

Un programa de 24 semanas de ejercicio aeróbico en domicilio probablemente aumente los puntajes de SF-36 en los dominios de dolor corporal, percepción global de salud y vitalidad.

Un programa de 24 semanas de ejercicio aeróbico podría tener poco o ningún evento adverso.

La calidad de la evidencia evaluada por GRADE fue moderada por riesgo de sesgo. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 19). [45]

Un programa de entrenamiento aeróbico de 16 semanas de entrenamiento físico supervisado al 50%-60% del consumo máximo de oxígeno (VO₂pico), 3 veces por semana, en pacientes con ERC estadio 3, podría aumentar la capacidad aeróbica.

Además, podría aumentar la calidad de vida en los dominios de la escala SF-36 funcionamiento físico, vitalidad y dolor corporal. Sin embargo, podría tener poco o ningún efecto en el resto de dominios de la escala SF-36. La certeza de la evidencia evaluada por GRADE fue baja por riesgo de sesgo e imprecisión. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 20). [46]

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

El panel valoró que los beneficios superan los riesgos respecto a la actividad física. Destacó el beneficio en la percepción de salud, capacidad aeróbica, vitalidad, calidad de vida y la reducción del riesgo cardiovascular.

Aceptabilidad

El panel juzgó que probablemente sí sea aceptado por los pacientes la práctica de actividad física. Destacaron la importancia de adaptar la indicación médica a la realidad individual del paciente, para facilitar la aceptación.

Costos

El panel consideró que la práctica de actividad física por parte de los pacientes no tendría un impacto considerable en los costos, ya que para el ejercicio aeróbico de bajo impacto no se requiere equipamiento especial y puede practicarse en la vía pública (Ejemplo: caminata).

Equidad

El panel consideró que probablemente el impacto en la equidad sea positivo, ya que la práctica de ejercicio aeróbico está al alcance de todos. Cualquier persona puede acceder a realizar actividad física adecuada a su situación individual. Sin embargo, contemplaron también que la accesibilidad dependerá de factores inherentes al área geográfica y las estrategias a implementar.

Factibilidad

El panel consideró que, probablemente sí, sea factible la práctica de actividad física contemplando que su implementación puede realizarse en múltiples entornos, mediante múltiples estrategias y la práctica puede adecuarse a las individualidades de cada paciente.

Recomendación

12. Condicional a favor

Se sugiere promover la actividad física aeróbica, controlada y de bajo impacto en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios tempranos para mejorar la calidad de vida (síntomas, carga de la enfermedad renal, componentes físico y mental). **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ **MODERADA**

Consideraciones adicionales

Existe evidencia de certeza moderada sobre que los programas de ejercicio regular aeróbico puedan mejorar la calidad de vida de personas con ERC en estadio 1 a 3 con pocos efectos adversos.

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

Evidencia incorporada por la actualización de la búsqueda bibliográfica

El efecto del autocuidado en términos de cambios en el estilo de vida, modificaciones de la conducta médica o modificaciones multifactoriales es incierto en cuanto a no reducir la mortalidad por cualquier causa, ni la progresión de la enfermedad renal (riesgo de diálisis o cambios en el FGe).

La certeza de la evidencia evaluada por GRADE fue baja para el riesgo de diálisis y muy baja para los resultados restantes. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 21). [47]

Evidencia de la guía original

Los programas de autocuidado (entrenamiento en adaptación, consejería nutricional individualizada, intervenciones psicosociales grupales, programas educativos de autocuidado y programas de apoyo al autocuidado) tienen un efecto incierto sobre la mejora en la calidad de vida medida por la escala SF-36 a nivel del componente mental y puede que tenga poco o ningún efecto en el componente físico.

La certeza de la evidencia evaluada por GRADE fue muy baja por riesgo de sesgo, imprecisión e inconsistencia. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 22). [48]

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

El panel valoró que los beneficios superan los riesgos respecto a implementar sistemas de autocuidado. Destacó el beneficio para fortalecer la autoestima del paciente, involucrándolo en su tratamiento, permitiendo la optimización de otros factores de riesgo para ERC, adecuación de la medicación y educación respecto a la prevención de futuros eventos.

Sin embargo, observó la necesidad de recurso humano profesional disponible y puso en valor el cuidado de enfermería para acompañar al paciente y su familia en la educación sobre el cuidado de la salud y modificación de hábitos.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel juzgó que probablemente sí sea aceptado por los pacientes y su familia los sistemas de autocuidado. Destacaron el valor de las sociedades científicas que promueven una medicina centrada en

las personas enfermas y la importancia en desarrollar la autogestión de las enfermedades crónicas y el autocuidado, optimizando adherencia a los tratamientos crónicos.

Costos

El panel consideró que los sistemas de autocuidado podrían generar un incremento moderado en los costos, ya que se requiere personal capacitado e insumos adecuados, dependiendo los costos de la herramienta y estrategia a implementar.

De cualquier manera, destacaron que, si bien el desarrollo de sistemas y programas de autocuidado/ autogestión requieren inversión, bien estructurados, deberían reducir los costos para las personas y para el sistema de salud.

Equidad

El panel consideró que probablemente el impacto en la equidad sea positivo, ya que hay una gran variedad de formas para implementar los sistemas de autocuidado. La accesibilidad dependerá de las estrategias desarrolladas.

Factibilidad

El panel consideró que probablemente sí sea factible la práctica de sistemas de autocuidado. Su factibilidad dependerá de la estrategia a implementar. Destacaron la importancia para la factibilidad de la educación al equipo de salud, a la comunidad, la necesidad de políticas de salud y compromiso del equipo sanitario.

En cuanto a los pacientes, hicieron la observación que dependerá de su edad, autonomía y aceptación.

Recomendación

13. Condicional a favor

Se sugiere promover la participación en sistemas de autocuidado a los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios tempranos para mejorar la calidad de vida. **Evidencia:** ⊕○○○ **MUY BAJA**

Consideraciones adicionales

- La evidencia es muy baja con respecto al impacto de los sistemas de autocuidado sobre la mortalidad o la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Considerar la implementación del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas para el abordaje de la ERC de manera integrada al resto de las enfermedades no transmisibles.

Tratamiento farmacológico

Pregunta 8: ¿Cuál es la efectividad de las estatinas para prevenir eventos cardiovasculares mayores, en adultos con ERC y FRCV asociados o RCVG igual o mayor a 10% a 10 años? (adaptada)

Evidencia utilizada por el panel de la Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular 2021

En personas con FRCV múltiples o RCVG igual o mayor a 10% a 10 años, comparado con placebo o atención habitual, las estatinas de intensidad moderada (ejemplos: atorvastatina 10 a 20 mg/día, simvastatina 20 a 40 mg/día, rosuvastatina 10 mg) muy probablemente disminuyan la mortalidad total (OR 0,86 IC95% 0,79 a 0,94) y MODERADA confianza; y reducen los ECVM combinados fatales y no fatales (RR 0,73 IC95% 0,67 a 0,80) y ALTA confianza; reducen la enfermedad coronaria fatal y no fatal (RR 0,73 IC95% 0,67 a 0,80) y ALTA confianza; y reducen los ACV fatales y no fatales con Riesgo Absoluto de 1,7% en el grupo de estatinas versus 2,2% en el grupo de placebo (RR 0,78 IC95% 0,68 a 0,89) y ALTA confianza. El NNT para mortalidad total resultó 142 con estatinas de alta intensidad durante 5 años para evitar una muerte.

Las estatinas de moderada/alta intensidad, en comparación con placebo, por cada 38 mg/dl de reducción del LDL, reduciría la mortalidad por todas las causas un 9% (RR 0,91 IC95% 0,82 a 1,02) con BAJA confianza; muy probablemente reduzca la mortalidad cardiovascular un 13% (RR 0,87 IC95% 0,76 a 1,00) con MODERADA confianza; muy probablemente reduzca los ECVM un 21% (RR 0,79 IC95% 0,72 a 0,86) con MODERADA confianza; muy probablemente reduzca los IAM fatales y no fatales un 22% (RR 0,78 IC95% 0,69 a 0,87) con MODERADA confianza; muy probablemente reduzca los ACV un 21% (RR 0,79 IC95% 0,67 a 0,93) con MODERADA confianza.

En cuanto a la seguridad, las estatinas de alta/moderada intensidad, comparado con placebo o estatinas de baja intensidad, probablemente produzcan poco o ningún aumento de las mialgias (RR 0,99 IC95% 0,81 a 1,82) con MODERADA confianza; muy probablemente aumenten el riesgo de alteración hepática (RR 2,10 IC95% 1,62 a 2,72) con MODERADA confianza; probablemente aumenten ligeramente la incidencia de nuevos casos de diabetes (RR 1,07 IC95% 0,98 a 1,18) con MODERADA confianza; probablemente aumenten ligeramente la rabdomiolisis (RR 1,33 IC95% 0,68 a 2,59) con MODERADA confianza; no producirían efecto en la incidencia de cáncer (RR 0,99 IC95% 0,91 a 1,09) con MODERADA confianza; no producirían muertes por cáncer u otras causas no vasculares (RR 0,97 IC95% 0,92 a 1,03) con MODERADA confianza. El NND resultó 333 para diagnóstico incidente de diabetes y 2000 para miopatía, con estatinas de alta intensidad durante 5 años.

En la RS-MA de NICE, los ECA si bien eran de población general, reclutaban según FRCV: el rango de las edades medias era entre 51 y 66 años. En la RS-MA de la Cochrane de 2013 la edad media de los participantes era similar (57 años). (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 24 y 25) [50] [51].

Marco EtD

Balance entre beneficios y riesgos

El panel consideró que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la Argentina, y que existe una clara reducción de eventos cardiovasculares (CV) y muerte con un perfil de seguridad aceptable asociado al uso de estatinas en prevención primaria, por lo que el beneficio en reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad supera ampliamente el potencial riesgo asociado a los eventos adversos de las estatinas

Aceptabilidad de los pacientes

El panel consideró que la mayoría de los pacientes informados sobre la eficacia y seguridad de las estatinas querría recibir la intervención ya que la prolongación de la vida es un resultado clínico muy valorado por ellos, siendo necesaria la educación para derribar mitos de su uso crónico. A su vez destacó que el uso de calculadores que grafican el grado de riesgo cardiovascular (RCVG) a 10 años podría facilitar la aceptación.

Costos

El panel consideró que los beneficios en reducción de morbilidad y mortalidad justifica la utilización de los recursos, y además ahorra los costos directos e indirectos asociados a los eventos que evita.

Factibilidad

El panel estimó que es fácil de implementar, aunque podría requerir pequeñas transformaciones en el sistema: capacitación a los equipos de salud y aumento de la provisión del insumo mejorando la accesibilidad.

Recomendación

14. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda el uso de estatinas de intensidad moderada en personas de 40 años o más, con ERC estadio 1 o 2 y que presenten 2 o más de los denominados FRCV o que tengan un riesgo de evento cardiovascular estimado a 10 años mayor o igual al 10%. **Evidencia: ⊕⊕○○ BAJA**

Sexo masculino. Hipercolesterolemia: LDL entre 160 mg/dl y 189 mg/dl o bien colesterol total entre 240 y 299 mg/dl. Hipertensión arterial. Sobrepeso/obesidad (IMC igual o mayor a 25 kg/m²). Tabaquismo (quienes fuman algunos o todos los días). Antecedentes familiares de primer grado de ECV precoz (antes de los 50 años en familiares de sexo masculino, antes de los 60 años en familiares de sexo femenino). Menopausia antes de los 40 años.

*Para ver más recomendaciones sobre el tema le sugerimos consultar la GPC Nacional de Prevención Cardiovascular 2021.

Consideraciones adicionales

- Son ejemplos estatinas de intensidad moderada: atorvastatina 10 a 20 mg/día, simvastatina 20 a 40 mg/día, rosuvastatina 10 mg
- La evidencia es consistente sobre la eficacia y seguridad de las estatinas de intensidad moderada en prevención primaria, siendo de mayor magnitud a mayor RCV basal.
- Los beneficios de las estatinas en prevención primaria de eventos CV supera a los riesgos potenciales de su aplicación.
- La mayoría de los pacientes informados querría recibir la intervención si la reducción del riesgo es sustancial.
- Los beneficios de las estatinas, ahorrando eventos y gastos futuros, justifica invertir en su provisión y es fácil de implementar con pequeñas transformaciones en el sistema.
- Para ver recomendaciones inherentes al tema estatinas en mayores de 70 años o en otro tipo de poblaciones sugerimos consultar la GPC Nacional de Prevención Cardiovascular 2021.

Pregunta 9: ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC estadios 1 a 3a sin enfermedad cardiovascular (ECV) establecida? (adaptada)

Evidencia utilizada por el panel de la Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular 2021

En personas sin ECV establecida que presentan enfermedad renal crónica en estadios G3a a G5 sin requerimiento de diálisis o trasplante, las estatinas (intensidad moderada) comparado con placebo, probablemente disminuyan la mortalidad por todas las causas (RR 0,71 IC95% 0,57 a 0,89) con MODERADA confianza; muy probablemente disminuyan la mortalidad cardiovascular (RR 0,77 IC95% 0,69 a 0,87) con MODERADA confianza; disminuyen los IAM (RR 0,66 IC95% 0,50 a 0,86) con ALTA confianza; muy probablemente disminuyan los ACV (RR 0,73 IC95% 0,50 a 1,06) con MODERADA confianza; disminuyen los ECVM (RR 0,72 IC95% 0,66 a 0,79) con ALTA confianza. La edad media en los estudios fue entre 54 a 56,9 años. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 26) [52] [53] [53,54][55]

Marco EtD

Balance entre beneficios y riesgos

El panel consideró que en personas con ERC estadios G3a a G5, sin requerimiento de diálisis o trasplante, existe una clara reducción de ECV (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular) asociada al uso de estatinas en prevención primaria con un perfil de seguridad aceptable, por lo que el beneficio clínico de la intervención supera ampliamente a los potenciales riesgos

Aceptación

El panel consideró que la mayor parte de los pacientes con ERC, sin requerimiento de diálisis, adecuadamente informados probablemente acepten recibir la intervención, pero muchos podrían no aceptarla porque suelen estar polimedificados y sumar otro fármaco implicaría más incomodidades y costos.

Costos

En su mayoría el panel consideró que la ERC conlleva altos gastos y esta pequeña intervención farmacológica presenta un balance positivo en personas sin requerimiento de diálisis ya que contribuye a disminuir eventos graves en los pacientes y ahorra los costos de su atención; pero no así en personas que requieren terapia sustitutiva.

Factibilidad

El panel consideró que la intervención sería fácil de implementar con transformaciones generalmente pequeñas del sistema, como capacitación, aumento de los volúmenes de compra y equidad de acceso.

Recomendaciones

15. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda el uso de estatinas de intensidad moderada en personas con ERC estadios G3a a G5 sin requerimientos de diálisis, para la reducción de eventos cardiovasculares. **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ **MODERADA**

Consideraciones adicionales

- Son ejemplos estatinas de intensidad moderada: atorvastatina 10 a 20 mg/día, simvastatina 20 a 40 mg/día, rosuvastatina 10 mg
- Se considera eventos cardiovasculares mayores (ECVM): infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o muerte cardiovascular
- En personas con ERC estadios G3a a G5, sin requerimiento de diálisis o trasplante, existe una clara reducción de eventos CV asociada al uso de estatinas en prevención primaria
- La mayor parte de los pacientes, sin requerimiento de diálisis, adecuadamente informados probablemente acepten recibir la intervención, pero muchos podrían no aceptarla.
- Los beneficios de estatinas justifican los costos de invertir en su adquisición, ahorrando eventos y gastos futuros y probablemente sea fácil de implementar con pequeñas transformaciones del sistema.

Pregunta 10: En población con ERC y enfermedad cardiovascular establecida ¿Cuál es la dosis de estatinas efectiva para reducir el colesterol y prevenir nuevos eventos? (adaptada)

Evidencia utilizada por el panel de la Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular 2021

En personas con ECV establecida, los esquemas de estatinas de moderada a alta intensidad comparado con placebo, reducen la mortalidad por todas las causas (RR 0,87 IC95% 0,83 a 0,91) con ALTA confianza; reducen la mortalidad cardiovascular (RR 0,78 IC95% 0,71 a 0,86) con ALTA confianza; reducen los ECVM (RR 0,78 IC95% 0,76 a 0,81) con ALTA confianza; reducen los IAM (RR 0,71 IC95% 0,66 a 0,76) con ALTA confianza; reducen la necesidad de revascularización coronaria (RR 0,75 IC95% 0,72 a 0,79) con ALTA confianza; y reducen los ACV (RR 0,55 IC95% 0,80 a 0,91) con ALTA confianza.

En personas con ECV establecida, las estatinas de alta intensidad comparado con estatinas de moderada intensidad, muy probablemente sean similares para mortalidad por todas las causas (RR 0,95 IC95% 0,87 a 1,03) con MODERADA confianza; muy probablemente sean similares para mortalidad cardiovascular (RR 0,93 IC95% 0,81 a 1,07) con MODERADA confianza; reducen ligeramente ECVM (RR 0,85 IC95% 0,82 a 0,89) con ALTA confianza; reducen ligeramente IAM (RR 0,85 IC95% 0,76 a 0,94) con ALTA confianza; reducen ligeramente más revascularización coronaria (RR 0,81 IC95% 0,76 a 0,85) con ALTA confianza; y reducen ligeramente el ACV (RR 0,84 IC95% 0,71 a 0,99) con ALTA confianza. En términos de seguridad no producen diferencia en cuanto a incidencia de cáncer (RR 1,02 IC95% 0,89 a 1,18) con ALTA confianza; aumentan las mialgias (RR 1,86 IC95% 1,35 a 2,57) con ALTA confianza; aumentan ligeramente el riesgo de rabdomiólisis (RR 4,15 IC95% 2,27 a 7,59) con ALTA confianza; producen alteración hepática (RR 5,15 IC95% 3,32 a 7,96) con ALTA confianza; y probablemente aumenten la incidencia de diabetes (RR 1,07 IC95% 0,96 a 1,19) con MODERADA confianza.

En cuanto a la seguridad, las estatinas de alta intensidad comparadas con estatinas de moderada intensidad, aumentan las mialgias (RR 1,86 IC95% 1,35 a 2,57) con ALTA confianza; aumentan ligeramente el riesgo de rabdomiólisis (RR 4,15 IC95% 2,27 a 7,59) con ALTA confianza; producen mayor alteración hepática (RR 5,15 IC95% 3,32 a 7,96) con ALTA confianza; probablemente aumenten la incidencia de diabetes (RR 1,07 IC95% 0,96 a 1,19) con MODERADA confianza.

La simvastatina a altas dosis (80 mg/día) en particular, comparado con simvastatina 20 mg/día, muy probablemente aumente mucho los casos de rabdomiólisis (RR 10,31 IC95% 1,32 a 80,78) con MODERADA confianza; y muy probablemente aumente mucho los casos de miopatía (RR 18,71 IC95% 5,83 a 59,99) con MODERADA confianza. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 27) [56]

Marco EtD

Balance entre riesgo y beneficio

El panel consideró, con unanimidad, que existe un claro beneficio en reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad que supera ampliamente los potenciales eventos adversos asociados a las estatinas, siendo mayores los beneficios de las estatinas de alta intensidad respecto a las de moderada intensidad, aunque con riesgo de eventos adversos también algo mayores. A su vez, destacó que la simvastatina a dosis de 80 mg presenta un riesgo muy aumentado de eventos adversos incluso serios por lo que el balance se inclinaría en contra de iniciar la intervención.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel manifestó que la mayoría de los pacientes aceptaría recibir la intervención ya que en prevención secundaria son mucho más permeables a las recomendaciones médicas debido al impacto psicológico social que genera un evento cardiovascular. Sin embargo, algunos podrían no preferirla por tratarse de altas dosis, por lo que destacó que es primordial educar al paciente para que tome decisiones informadas.

Costos

El panel consideró que se trata de una intervención con un costo relativamente bajo, y que en el escenario de prevención secundaria la relación costo-beneficio es ampliamente favorable para su utilización.

Factibilidad

Debido a su bajo costo y amplia aceptación por parte de los pacientes se trata de una intervención que debería ser sencilla de realizar, y que no requiere de grandes transformaciones en el sistema de salud. Sin embargo, debería garantizarse su acceso.

Recomendaciones

16. Fuerte a favor (adaptada)

Se recomienda el uso de estatinas de alta intensidad en todos los pacientes con ERC y ECV establecida (o de intensidad moderada cuando no toleren dosis mayores) para reducir la ocurrencia de nuevos IAM, ACV, eventos cardiovasculares mayores en su conjunto y la mortalidad cardiovascular y total.

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA

Consideraciones adicionales

- Las estatinas en prevención secundaria, a excepción de simvastatina a dosis de 80 mg/día, son efectivas y seguras y constituyen un estándar de atención indiscutible en esta población.
- Los tratamientos con estatinas de alta intensidad son atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg.
- Ejemplos de tratamientos de estatinas de moderada intensidad son atorvastatina 10- 20 mg, rosuvastatina 5-10 mg o simvastatina 20-40 mg por día.
- En los estudios de prevención secundaria, las personas partían de valores LDL entre 81 y 192 mg/dL.
- Los mejores beneficios se obtienen a dosis diarias (adherencia de al menos un 80% de los días). Aunque es importante mantener un estilo de vida saludable, NO DEMORAR el inicio de estatinas en esta población.
- La mayoría de los pacientes informados aceptaría recibir la intervención, sus amplios beneficios justifican la utilización de los recursos y es factible su implementación sin grandes transformaciones en el sistema de salud, debiendo garantizarse su acceso.

Pregunta 11: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes reductores del ácido úrico (Ej: Alopurinol) para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?

Evidencia incorporada por la actualización de la búsqueda bibliográfica

Un ensayo clínico randomizado publicado en el 2020, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del alopurinol en pacientes con ERC estadios 3 y 4. Los participantes no presentaban antecedentes de gota y debían presentar una relación albúmina: creatinina urinaria de 265 o más (con albúmina medida en miligramos y creatinina en gramos) o una disminución de la TFGe de al menos 3 ml/min/1,73 m² de superficie corporal al año anterior para ser incluidos. La intervención consistió en alopurinol (100 a 300 mg al día) y el control fue placebo. El desenlace primario fue el cambio en la TFGe desde la aleatorización hasta la semana 104. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 28) [57].

El efecto del tratamiento con febuxostat, en comparación con placebo u otros agentes reductores de ácido úrico, sobre el filtrado glomerular podría tener poco o ningún impacto en los pacientes con ERC estadio 3 (Certeza evaluada por GRADE baja).

Por otro lado, podría reducir la PAS y tener poco o ningún impacto sobre la PAD. Hay incertidumbre sobre su efecto sobre los niveles de proteína C reactiva y el beneficio en los niveles de ácido úrico, ya que la certeza en la evidencia evaluada por GRADE es muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia y evidencia indirecta. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 29 y 30) [58].

El tratamiento para reducir el ácido úrico (inhibidores de la xantina oxidasa, agentes uricosúricos o uricasa) puede tener poco o ningún efecto en la muerte por cualquier causa a los seis meses o a dos años y sobre la presión arterial. (Certeza en la evidencia Baja por evidencia indirecta e imprecisión).

La terapia para reducir el ácido úrico puede tener poco o ningún efecto en la incidencia de diálisis a uno o dos años (Certeza en la evidencia Baja por evidencia indirecta e imprecisión).

El tratamiento para reducir el ácido úrico probablemente reduce la creatinina sérica al año y aumenta el filtrado glomerular a 6 meses. (Certeza en la evidencia Moderada por evidencia indirecta). Sin embargo, podría no reducir el filtrado a los dos años. (Certeza en la evidencia Baja por evidencia indirecta e imprecisión).

La terapia para reducir el ácido úrico probablemente reduce los niveles de ácido úrico a los 6 meses y al año. Certeza en la evidencia Moderada por evidencia indirecta) (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 31) [59].

Marco EtD

Balance entre riesgo y beneficio

El panel consideró que probablemente sí, en el tratamiento de la hiperuricemia con agentes reductores del ácido úrico (Ejemplo: alopurinol), los beneficios superen los daños.

Destacó que, si bien la evidencia en cuanto al beneficio sobre la función renal es de baja confianza, los eventos no deseados son poco frecuentes y es una estrategia útil para la reducción de la acidez tubular renal al reducir la filtración de ácido úrico. Sin embargo, gran parte del panel consideró que la evidencia indica poco o ningún beneficio, y que, a pesar de un descenso inicial en la creatinina plasmática y aumento del filtrado (solo en los primeros 6 meses), no se sostiene a largo plazo y, no hay beneficio sobre eventos renales ni mortalidad.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel consideró que probablemente sí sería aceptado por los pacientes siempre que se expliquen con claridad los efectos secundarios.

También destacaron que al ser la hiperuricemia una complicación más que se agrega a la ERC, para la aceptabilidad de las intervenciones es necesario el acompañamiento del paciente y el abordaje integral en equipo por parte de los integrantes del sistema de salud.

Costos

El panel valoró que el impacto en los costos de esta intervención podría ir de neutro a moderado aumento, dependiendo del fármaco a utilizar ya que su precio varía entre los diferentes agentes. Otro determinante en los costos es el sistema de cobertura con el que el paciente cuente.

Por otro lado, hizo énfasis en que el poco impacto en los costos se verá asociado a una correcta indicación, ya que son pocos los pacientes con enfermedad renal en estadio 1 a 3a en donde el aumento del ácido úrico se deba a la caída del filtrado glomerular. Y destacó que contribuiría a la polifarmacia, sin claros beneficios en relación a la progresión de la enfermedad renal.

Equidad

El panel en su mayoría consideró que la intervención tendría un impacto neutro o negativo, dependiendo del hipouricemiante elegido y la cobertura con la que cuente el paciente.

Factibilidad

El panel consideró que el tratamiento con agentes hipouricemiantes sería factible de implementar, pero podría variar en distintos escenarios.

Recomendación

17. Condicional en contra

Se sugiere NO utilizar agentes reductores del ácido úrico para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con ERC estadio 1 a 3a como estrategia para reducir la progresión de enfermedad renal.

Evidencia: ⊕⊕○○ BAJA

Consideraciones adicionales

- Si bien los agentes reductores del ácido úrico reducen la hiperuricemia, la evidencia sobre el efecto en la reducción de la progresión de la enfermedad renal es incierta, por lo que no se puede considerar una estrategia del tratamiento.
- Serían pocos los pacientes en estadios de ERC de 1 a 3a que presentan hiperuricemia por caída del filtrado glomerular.
- Considerar que su uso contribuiría a la polifarmacia, sin claros beneficios en relación a la progresión de la enfermedad renal.
- Son ejemplos de agentes reductores de ácido úrico el alopurinol o el febuxostat

Pregunta 12: ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas de la aldosterona (Ej.: espironolactona, eplerenona) solos o en combinación con IECA, ARAll, o ambos, en comparación con otras estrategias antihipertensivas, en pacientes con enfermedad renal crónica para la reducción de la enfermedad renal crónica?

Evidencia incorporada por la actualización de la búsqueda bibliográfica

Población: pacientes con ERC en estadios menores al 5 (según KDIGO) y sin terapia de reemplazo renal. En comparación a placebo, es incierto el beneficio de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides solos o con inhibidores SRA en la excreción urinaria de albúmina en 24 horas, en relación proteína/creatinina y relación albúmina/creatinina. Por otro lado, es incierto el daño ante la reducción del FG y el aumento de la hipercalcemia.

En comparación los antagonistas del SRA, es incierto el beneficio de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en la reducción del ratio albúmina/creatinina, y es incierto su efecto sobre la excreción urinaria de albúmina en 24 horas y el ratio proteína/creatinina. Por otro lado, es incierto el daño ante el aumento de la hipercalemia.

En comparación los diuréticos, es incierto el beneficio de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en la reducción del ratio albúmina/creatinina, y es incierto su efecto sobre la excreción urinaria de albúmina en 24 horas y el ratio proteína/creatinina. Por otro lado, es incierto el daño ante el aumento de la hipercalemia.

En comparación con los bloqueantes de los canales de calcio, es incierto el beneficio de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en la reducción del ratio albúmina/creatinina. La certeza en la evidencia evaluada por GARDE es muy baja por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión o inconsistencia. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 39, 40, 41 y 42). [61]

Marco EtD

Balance entre riesgo y beneficio

El panel valoró que probablemente los beneficios no superan los daños. Consideró que los antagonistas de la aldosterona no representan un fármaco de primera línea para el tratamiento de la presión arterial elevada en estos pacientes, principalmente por sus efectos adversos respecto a la caída del flujo glomerular y la hiperpotasemia.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel valoró que probablemente los antagonistas de la aldosterona no sean aceptados por los pacientes ya que, en comparación con otras alternativas, no demuestran mayor beneficio, requieren mayor número de pruebas de laboratorio para el control de los niveles de potasio en sangre y la posibilidad de desarrollar ginecomastia.

Costos

El panel valoró que su implementación ocasiona incrementos moderados en los costos. Desde la perspectiva del paciente dependiendo del tipo de cobertura en salud y el fármaco a utilizar, y desde la perspectiva sanitaria depende del fármaco a utilizar y de la ocurrencia de los efectos no deseables.

Equidad

El panel consideró que el impacto en la equidad sería probablemente positivo dependiendo la droga a considerar. Y destacó que no es una medicación disponible en los programas de cobertura estatal.

Factibilidad

El panel consideró que probablemente no será factible de implementar ya que no está ampliamente disponible para la población con cobertura pública exclusiva.

Recomendación

18. Condicional en contra

Se sugiere EVITAR el uso de fármacos antagonistas de la aldosterona en pacientes con ERC estadios 1 a 3a e hipertensión arterial, por el riesgo de hiperpotasemia. **Evidencia:** ⊕○○○ **MUY BAJA**

Consideraciones adicionales

- Los antagonistas de la aldosterona no son medicamentos de primera línea en el manejo de la hipertensión arterial.
- La certeza de la evidencia, al momento del desarrollo de esta guía, sobre los efectos de los antagonistas actualmente disponibles en el mercado sobre la reducción de la progresión renal es muy baja.
- Son ejemplos de los antagonistas de la aldosterona la espironolactona o la eplerenona.

Pregunta 13: ¿Cuál es la eficacia clínica y la seguridad de los inhibidores del sistema de renina angiotensina-aldosterona (ISRAA) para la reducción de la progresión de enfermedad renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 1 a 3a? (adoptada)

Evidencia de la guía original.

Una revisión sistemática con network metaanálisis evaluó los inhibidores del Sistema renina-angiotensina en pacientes con enfermedad renal crónica para reducir la progresión de la enfermedad renal crónica y los eventos cardiovasculares

Incluyeron para el análisis de la intervención con IECA vs placebo 34 ECA, n = 21491 (52% con nefropatía diabética), para la intervención ARA II vs placebo 7 ECA, n = 4854 (65% con nefropatía diabética), para IECA vs ARA II de 8 ECA, n= 1141 (33% con nefropatía diabética).

Resultados:

Eventos de insuficiencia renal:

En pacientes en tratamiento con IECA, y ARA II se evidenció reducción en los eventos de falla renal en comparación a placebo y con otras drogas antihipertensivas (IECA vs placebo: OR 0,61, IC95% 0,47 a 0,79; IECA vs otras drogas activas: OR 0,65 IC95% 0,51 a 0,80); (ARA II vs placebo: OR 0,70, IC95% 0,52 a 0,89; ARA II vs otras drogas activas: OR 0,75 IC95% 0,54 a 0,97). El tratamiento de IECA vs ARA II no mostró diferencias significativas en la progresión de insuficiencia renal (OR 0,89 IC95% 0,66 a 1,19). No se evidenciaron diferencias significativas en los análisis de sensibilidad y de subgrupos.

Eventos cardiovasculares

En pacientes en tratamiento con IECA, y ARA II se evidenció reducción en los eventos cardiovasculares en comparación a placebo (IECA vs placebo: OR 0,82, IC95% 0,71 a 0,92); (ARA II vs placebo: OR 0,76, IC95% 0,62 a 0,89). No hubo una diferencia significativa cardioprotectora de IECA y ARA II en comparación con otras drogas activas (IECA vs otras drogas activas: OR 0,94 IC95% 0,75 a 1,12) (ARA II vs otras drogas activas OR 0,86 IC95% 0,70 a 1,03). El tratamiento de IECA vs ARA II no mostró diferencias significativas en la progresión de insuficiencia renal (OR 1,09 IC95% 0,91 a 1,31).

Mortalidad de cualquier causa

En pacientes en tratamiento con IECA mostró reducción de la mortalidad por cualquier causa en comparación a placebo y con otras drogas activas (IECA vs placebo: OR 0,87, IC95% 0,74 a 1,01) (IECA vs otras drogas activas: OR 0,72 IC95% 0,53 a 0,92). ARA II presentó menor reducción de eventos vs placebo y vs drogas activas (OR 0,99, IC95% 0,78 a 1,21; OR 0,81 IC95% 0,61 a 1,03). El tratamiento de IECA redujo más las muertes por cualquier causa en comparación con ARA II (OR 0,90 IC95% 0,69 a 1,17).

Eventos adversos

El tratamiento con IECA y ARA II aumentó los eventos de hipercalemia, Angioedema/edema e hipotensión. IECA aumentó los eventos de tos en comparación al placebo. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS 43 y 44)

Marco EtD

Balance entre los beneficios y los riesgos

El uso de IECA o alternativamente ARAll presenta un balance positivo entre los beneficios y los riesgos, y constituye un estándar de tratamiento indiscutible, en personas con ERC en estadios iniciales que presentan albuminuria.

Aceptabilidad de los pacientes

La mayoría de las personas informadas acerca de los beneficios y la seguridad del uso de IECA o ARAll querrían recibir la intervención teniendo en cuenta que la reducción del daño y la progresión de la enfermedad renal, así como de eventos cardiovasculares, probablemente constituyan desenlaces de salud muy valorados por ellas.

Costos

Tanto los IECA como los ARAll son fármacos de bajo costo. Los beneficios que aporta en esta población justifican la utilización de los recursos que conlleva y además su implementación ahorraría los costos directos e indirectos asociados a los eventos que evita.

Factibilidad

El panel estimó que la intervención es fácil de implementar porque es una práctica instalada, los fármacos están incluidos en el botiquín del programa REMEDIAR y se encuentran accesibles en todos los subsectores del sistema de salud argentino.

Recomendaciones

19a. FUERTE a favor

Se recomienda el uso de los IECA como tratamiento de primera línea en pacientes con ERC en estadios 1 a 3a que presentan albuminuria para disminuir la progresión de la enfermedad y el riesgo de eventos cardiovasculares. **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ MODERADA

19b. FUERTE a favor

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. **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ MODERADA

Evidencia adoptada de la *Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial.*

El uso de los ISRAA en personas con HTA y ERC con albuminuria menor o igual a 300 mg/g, en comparación con otro antihipertensivo o placebo, disminuye la media de albuminuria en 22,8 mg/día (DM -16,3 mg/día IC95% -30,1 a -2,6 mg/día).

El uso de los ISRAA en personas con HTA y ERC con proteinuria (albuminuria mayor a 300 mg/g), en comparación con otro antihipertensivo o placebo, disminuyen la media de albuminuria en 1,27 g/día (DM-0,42 g/día IC95% -0,58 a -0,26 g/día), probablemente reducen los eventos cardiovasculares mayores (RR 0,77 IC95% 0,51 a 1,16) y disminuyen los eventos renales (RR 0,63 IC95% 0,62 a 0,75). En contraparte, aumentan el riesgo de hiperkalemia (RR 2,01 IC95% 1,07 a 3,77) pero probablemente no aumenten el riesgo de hipotensión arterial (RR 1,21 IC95% 0,64 a 2,28). Calidad global de la evidencia: alta.

Los ISRAA (IECA o ARAll) podrían ofrecer beneficios adicionales respecto a otros antihipertensivos en personas con diabetes e HTA, al reducir la caída del filtrado glomerular, la albuminuria/proteinuria y la enfermedad renal en etapa terminal. Los ISRAA (IECA o ARAll) reducen la enfermedad renal terminal en personas con HTA y diabetes, en comparación con otros antihipertensivos: RR 0,77 IC95% 0,65 a 0,92, resultando similares para el resto de los resultados (muerte por todas las causas, muerte cardiovascular,

IAM y ACV). Calidad global de la evidencia: moderada.

Un ECA que comparó las dos mejores combinaciones (IECA+AC-D versus IECA+TZ) para retrasar la progresión de la nefropatía, fue interrumpido en forma temprana (con promedio de seguimiento de 2,9 años) debido al efecto protector de IECA+AC-D. Hubo 113 (2,0%) eventos de progresión de la enfermedad renal crónica en el grupo de benazepril más amlodipina, en comparación con 215 (3,7%) en el grupo de benazepril más hidroclorotiazida (HR 0,52 IC95% 0,41 a 0,65; $p < 0,01$). Calidad global de la evidencia: moderada. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 46a y 46b) [62][63][64].

La guía europea recomienda en contra del uso combinado de IECA y ARAII, debido al potencial exceso de eventos adversos renales. [34]. Se basan principalmente en un ECA con DM2, con un FGe entre 30 y 89,9 ml/min/1,73m² y albúmina urinaria de al menos 300 mg. La combinación IECA+ARAII ante nefropatía (principalmente por diabetes), muy probablemente se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos renales e hiperkalemia. En dicho ECA comenzaban con 50 mg/día de losartán (ARAII), que aumentaron a 100 mg/día sólo si la kalemia era menor a 5,5 mmol/litro y la creatinina no aumentaba en más del 30% del basal. A los 30 días, se aleatorizaron 1:1 para recibir lisinopril (IECA) o placebo (n=1.448, mediana de seguimiento de 2 años). El estudio se detuvo tempranamente debido a preocupaciones sobre la seguridad que incluían deterioro de la función renal (definido como descenso ≥ 30 ml/min/1,73m² si el filtrado glomerular inicial estimado fue ≥ 60 ml/min/1,73m²; o descenso $\geq 50\%$ si el filtrado glomerular inicial estimado fue < 60 ml/min/1,73m²), mortalidad, lesión renal aguda (IRA) e hiperkalemia. No hubo diferencias en el deterioro de la función renal: 152 eventos en el grupo de monoterapia y 132 en el grupo de terapia combinada (HR 0,88 IC95% 0,70 a 1,12; $p = 0,30$) ni en la mortalidad (RR= 1,04 IC95% 0,73 a 1,49; $p = 0,75$). La IRA fue la mayor tasa de eventos adversos graves en el grupo de terapia combinada (HR 1,7 IC95% 1,3 a 2,2; $p < 0,01$) con 190 eventos (12,2 eventos por 100 personas/año) en comparación con 105 eventos en el grupo de monoterapia (6,7 eventos por 100 persona/año). La hiperpotasemia también fue mayor con terapia combinada (HR=2,8 IC95% 1,8 a 4,3; $p < 0,01$). Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 45a y 45b) [65].

Marco EtD

Balance de beneficios y riesgos

El panel acordó con la valoración de la evidencia realizada y estimó que la aplicación de esta recomendación conlleva un balance positivo entre los beneficios y los riesgos ya que la diálisis/trasplante representan un fuerte impacto en la calidad de vida.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel consideró que será aceptada por la mayoría de los pacientes informados.

Factibilidad

El panel consideró factible su uso ya que son opciones de antihipertensivos ampliamente disponibles con un uso estándar de recursos.

Recomendación

19c. FUERTE a favor (adoptada)

En personas con HTA que presentan enfermedad renal crónica se recomienda incluir un IECA o ARAII como terapia antihipertensiva de inicio y mantenerla en la intensificación para el control de la presión arterial (PA), la reducción de eventos cardiovasculares mayores y muerte, con el beneficio adicional en reducción de albuminuria-proteinuria, caída del filtrado glomerular y evolución a ERC en etapa terminal.

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA

Consideraciones adicionales

- Esta recomendación abarca los estadios G2 a G3b (FGe entre 60 y 30 ml/min/1,73 m²).
- La HTA es un factor de riesgo importante para el desarrollo y la progresión de la ERC, independientemente de la causa de la misma.

Recomendación

20. FUERTE en contra (adoptada)

Se recomienda como conducta general en el tratamiento de personas con HTA, NO ASOCIAR IECA CON ARAI por el elevado riesgo de efectos adversos (ejemplos: falla renal e hiperkalemia).

Evidencia: ⊕⊕⊕○ MODERADA

Consideraciones adicionales

En los casos excepcionales en que se considerase imprescindible (por ejemplo: en ciertos pacientes con nefropatía y proteinuria persistente a pesar del tratamiento adecuado con uno de los fármacos), esta asociación de fármacos podría considerarse siempre y cuando el paciente cuente con un seguimiento por nefrología, con estrecha monitorización de la función renal, del balance hidroelectrolítico y el control de PA.

Para profundizar el manejo de la HTA, consultar la *Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial*

Pregunta 14: ¿Cuál es la efectividad de la aspirina para prevenir eventos cardiovasculares mayores en población adulta SIN enfermedad cardiovascular establecida? (adoptada).

Evidencia utilizada por el panel de la Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular 2021

En personas sin ECV establecida el tratamiento con dosis baja de aspirina (75-100 mg/d) reduce la incidencia de ECV y muerte, pero esto muy probablemente se contrabalancea con el incremento del riesgo de sangrado mayores e intracraneales. Así la aspirina se asoció a una reducción de los ECV (HR 0,89 IC95% 0,84 a 0,95) con un NNT estimado en 265, principalmente a expensas de la reducción de IAM no fatal (HR 0,85 IC95% 0,73 a 0,99, NNT 526) y ACV isquémico (HR 0,81 IC95% 0,76 a 0,87, NNT 501) pero con un incremento del riesgo de sangrado mayor (HR 1,43 IC95% 1,30 a 1,56, NND de 210). Este incremento del sangrado incluyó ACV hemorrágico (HR 1,34 IC95% 1,14 a 1,57, NND 939) y sangrado gastrointestinal (HR 1,56 IC95% 1,38 a 1,78, NND 334). (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 54) [70].

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

En prevención primaria, la pequeña reducción de eventos isquémicos que conlleva el empleo de aspirina se contrarresta con un incremento equivalente en el riesgo de sangrados mayores, por lo que en la mayoría de los casos la intervención presentaría un balance neutro o negativo.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel expresó que el tratamiento con aspirina cuenta con amplia aceptación por parte de los pacientes; sin embargo, si se explican el estrecho margen entre los beneficios y riesgos potenciales (muchas veces subvalorados) muy probablemente la mayoría de las personas informadas optarían por no iniciar el tratamiento.

Costos

El panel manifestó que, si bien es una intervención de bajo costo, por su perfil de eficacia y seguridad, no se justifica invertir en su provisión.

Factibilidad

La intervención sería fácil de implementar sin grandes transformaciones en el sistema de salud.

Recomendación

21. Condicional en contra (adoptada)

Se sugiere NO utilizar de manera sistemática la aspirina para prevención primaria de eventos cardiovasculares. **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ **MODERADA**

Consideraciones adicionales

- Si bien, en términos relativos, los beneficios de la aspirina son similares tanto en prevención primaria como secundaria, en términos absolutos la ocurrencia de eventos en el primer escenario es mucho menor, por lo que la magnitud del beneficio es más modesta y se neutraliza en parte por el riesgo aumentado de sangrados menores y mayores.
- Por otro lado, los estudios que evaluaron el rol de aspirina en prevención primaria han tenido baja o nula utilización de estatinas, por lo que no puede establecerse si el pequeño beneficio observado con aspirina en prevención primaria se mantiene en personas que utilizan estatinas o, si en cambio, este tratamiento solo incrementaría innecesariamente el riesgo de hemorragias mayores.

Pregunta 15: ¿Cuál es la efectividad de la aspirina para prevenir nuevos eventos cardiovasculares mayores en personas adultas con ERC y enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, ACV isquémico, accidente isquémico transitorio [AIT] o enfermedad arterial periférica sintomática)? (adaptada).

Evidencia utilizada por el panel de la Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular 2021

En personas con ECV (enfermedad coronaria, ACV isquémico, accidente isquémico transitorio [AIT] o enfermedad arterial periférica sintomática) establecida el tratamiento con dosis baja de aspirina (75-100 mg/d) reduce la mortalidad cardiovascular (RR 0,87 IC95% 0,78 a 0,98; NNT=117), los IAM no fatales (RR 0,69 IC95% 0,6 a 0,8; NNT=39) y los ACV isquémico (RR 0,81 IC95% 0,71 a 0,92; NNT=36). El empleo de aspirina muy probablemente se asoció a un aumento de riesgo de sangrado mayor extracraneal (RR 2,69 IC95% 1,25 a 5,76; NNT=534) y podría aumentar el número de ACV hemorrágicos (RR 1,67 IC95% 0,97 a 2,9; NNT=531). (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 55) [71]

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

El panel manifestó que, en el escenario de prevención secundaria, el beneficio que aporta el tratamiento a largo plazo con aspirina en la reducción de la mortalidad y los ECVM, supera ampliamente el incremento en el riesgo de sangrados.

Aceptabilidad de los pacientes

En relación a las preferencias, expresó que se trata de un fármaco con amplia aceptación por parte de los pacientes, por lo que la mayoría de las personas informadas estarían de acuerdo con recibir la intervención.

Costos

El panel consideró que el costo de la intervención es relativamente bajo, y dado su impacto en la reducción de ECVM el balance se inclina en favor de la intervención.

Factibilidad

Por tratarse de una intervención de aplicación frecuente muy instalada en la práctica cotidiana, es fácil de implementar sin cambios profundos del sistema sanitario.

Recomendación

22. Fuerte a favor (adoptada)

Se recomienda el uso de aspirina en prevención secundaria (pacientes con enfermedad cardiovascular establecida) para la reducción de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad.

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ ALTA

Pregunta 16: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticoagulantes en la reducción de la enfermedad tromboembólica en pacientes con ERC estadios 1 a 3a?

Evidencia incorporada por la actualización de la búsqueda bibliográfica

En pacientes con ERC en estadio 3 e indicación de tratamiento anticoagulante (fibrilación auricular o enfermedad tromboembólica) hay incertidumbre sobre el beneficio de los DOCS respecto a warfarina para una menor ocurrencia de ACV, ES y TV en función del tiempo. Mientras que es incierto el efecto de los DOCS respecto a la warfarina en la frecuencia de ocurrencia de sangrado mayor en función del tiempo, pudiendo reducir, aumentar o no tener efecto.

La población presentó una mediana de edad de 79 años y el principal motivo de indicación de tratamiento fue fibrilación auricular.

La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es muy baja debido al alto riesgo de sesgo y en el caso de el desenlace sangrado mayor también imprecisión. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 47) [66]

Revisión sistemática con metaanálisis. Pacientes con ERC (FG entre 50–80 ml/min) y enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP)), con un promedio de edades que fluctuaron de 55 a 65 entre los estudios. El evento tromboembólico primario en la mayoría de los trabajos fue la trombosis venosa profunda.

El tratamiento con DOCS respecto al placebo, probablemente reduce la recurrencia de un evento tromboembólico (Certeza de la evidencia moderada evaluada con GRADE).

El efecto del tratamiento con DOCS respecto en comparación con warfarina es incierto respecto a recurrencia de evento tromboembólico y ocurrencia de hemorragia intracraneana. (Certeza de la evidencia muy baja evaluada con GRADE) Sin embargo, probablemente reduce la ocurrencia de eventos globales de sangrado mayor (sangrado en órgano crítico, caída de la hemoglobina mayor o igual a 20 g o requerimiento de transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos). (Certeza de la evidencia moderada evaluada con GRADE). (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 48, 49 y 50) [67]

Es incierto el beneficio del tratamiento anticoagulante en adultos mayores con fibrilación auricular respecto a la ocurrencia de muerte por cualquier causa en comparación a no recibir tratamiento. (Certeza muy baja en la evidencia evaluada por GRADE)

Por otro lado, es incierto el efecto del tratamiento de anticoagulación en la ocurrencia de ACV isquémico/ AIT o sangrados, respecto a no recibir tratamiento. (Certeza baja en la evidencia evaluada por GRADE)

Las medias de edad fluctuaron entre 68,9 a 82 años entre los diferentes trabajos incluidos. Los pacientes se encontraban en diferentes estadios de ERC, pero ninguno se encontraba en terapia de reemplazo renal. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 51) [68]

Probablemente el tratamiento con DOCS (edoxaban, dabigatran o apixaban), en pacientes con indicación de anticoagulación por cualquier causa y ERC de 60–89 mL/min reduce la frecuencia de eventos de accidente cerebrovascular isquémico o eventos embólicos sistémicos y la frecuencia de sangrado del SNC, comparado con warfarina.

Probablemente el tratamiento con warfarina, en pacientes con indicación de anticoagulación por cualquier causa y ERC de 60–89 mL/min reduce los eventos de muerte por cualquier causa, comparado con no recibir tratamiento anticoagulante.

La certeza en la evidencia evaluada por GRADE es moderada por riesgo de sesgo. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 52 y 53) [69]

Marco EtD

Balance de beneficios y riesgos

El panel consideró que probablemente sí los beneficios superan los daños del uso de anticoagulantes en pacientes con indicación de tratamiento tromboembólico o fibrilación auricular.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel valoró que probablemente sí sea aceptado por los pacientes, aunque enfatizó la importancia de la explicación detallada al paciente en cuanto al beneficio y potenciales riesgos. También consideró la ventaja del uso de DOCS (Por ejemplo: edoxaban, dabigatran o apixaban) en cuanto adherencia, ya que no requiere control estrecho con RIN, aunque podría incrementar los “costos de bolsillo” para el paciente y comprometer la aceptabilidad.

Costos

El panel consideró un incremento moderado en los costos, que dependerá principalmente del grupo farmacológico utilizado.

Equidad

El panel consideró que el impacto en la equidad es probablemente negativo si se considera el precio de los DOCS (edoxaban, dabigatran o apixaban) en la actualidad y dependerá del tipo de cobertura en salud con el que el paciente cuente.

También destacó que la warfarina es más accesible en términos de costos para el paciente.

Factibilidad

El panel consideró que probablemente sí sea factible la indicación de anticoagulación, dependiendo de la droga a utilizar.

Enfatizaron la necesidad de un adecuado seguimiento de los pacientes que reciben este tipo de medicación y su abordaje por un equipo de trabajo integral.

Recomendaciones

23. Fuerte a favor

Se recomienda el tratamiento de la enfermedad tromboembólica con anticoagulantes, en pacientes con ERC estadios 1 a 3a para reducir la incidencia de recurrencia y la mortalidad.

Evidencia: ⊕○○○ **MUY BAJA** (en trabajos de población con ERC)

Evidencia: ⊕⊕⊕⊕ **ALTA** (para población con enfermedad tromboembólica)

24. Condicional a favor

En pacientes con indicación de anticoagulación (Ej: enfermedad tromboembólica o fibrilación auricular) se sugiere utilizar DOCS (edoxaban, dabigatran o apixaban) o bien inhibidores de la vitamina K (acencumarol, warfarina) para reducir la recurrencia de eventos trombóticos teniendo en cuenta balance entre beneficios y riesgos, preferencias de los pacientes, perfil de seguridad y costos.

Evidencia: ⊕⊕⊕○ **MODERADA**

Consideraciones adicionales

- Ante un paciente con ERC y tratamiento con anticoagulantes es importante el abordaje integral por un equipo de salud.
- Los inhibidores de la vitamina K presentan bajo costo y demostraron reducir los ACV isquémicos y la muerte comparado con placebo, pero requieren controles frecuentes para ajustar dosis.
- Los DOCS presentan menor riesgo de sangrados mayores que los inhibidores de la vitamina K y no requieren controles frecuentes del RIN, pero presentan mayor costo.

Pregunta 17: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en población sin diabetes y con ERC estadios 1 a 3a en cuanto a la progresión de la enfermedad renal?

Evidencia incorporada por la actualización de la búsqueda bibliográfica

Un ensayo clínico randomizado, cruzado, doble ciego, multicéntrico publicado en el 2020 por Cherney (DIAMOND trial), tuvo como objetivo examinar los efectos de la dapagliflozina sobre la proteinuria y la TFG medida (TFGm) en comparación con placebo, en una población exclusivamente no diabética con riesgo de pérdida progresiva de la función renal.

Incluyeron pacientes adultos (de 18 a 75 años) con enfermedad renal crónica, con una excreción de proteínas en orina de 24 h superior a 500 mg e inferior o igual a 3500 mg y una TFGe de al menos 25 ml/min/1,73m², y que habían usado una dosis estable de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización.

El resultado primario fue el cambio porcentual en la proteinuria de 24 h a los 6 meses de tratamientos y como resultado secundario los cambios en la TFGm.

Se incluyeron 53 pacientes, con una media de edad de 51 años (DS 13). El 62% (33) presentaban un FG ≤ 60 ml/min/1,73m² y proteinuria ≥ 1000 mg/24h. No hubo diferencias en los valores de proteinuria basal entre los grupos, ni en la TFG basal (media 59 ml/min/1,73m²).

La intervención fué bien tolerada. Ningún participante presentó hipoglucemia durante el estudio. Sin embargo, un participante tuvo un evento de insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con dapagliflozina. Además, se produjeron infecciones del tracto urinario e infecciones genitales (2 pacientes un evento cada uno) durante el tratamiento con dapagliflozina.

Es incierto el efecto del dapagliflozin respecto al placebo en cuanto a la proteinuria de 24h, la relación proteinuria/creatinina y albúmina/creatinina, pudiendo reducir, aumentar o no tener ningún efecto. (Certeza en la evidencia baja evaluada por GRADE)

El dapagliflozin reduce el filtrado glomerular, respecto al placebo en pacientes con ERC sin diabetes. (Certeza en la evidencia alta evaluada con GRADE) (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 56) [72]

Un ensayo clínico randomizado, publicado en el 2020 por Heerspink (DAPA-CKD trial), tuvo como objetivo examinar los efectos del dapagliflozin sobre la proteinuria y la TFG medida (TFGm), en una población exclusivamente no diabética con riesgo de pérdida progresiva de la función renal.

Incluyeron pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 25 a 75 ml/min/1,73 m² y una relación de albúmina mg/creatinina gr en orina de 200 a 5000 para recibir dapagliflozina (10 mg/día) o placebo. El resultado primario fue un desenlace combinado de una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares.

El estudio incluyó pacientes con y sin diabetes. Los pacientes sin diabetes representaron el 32%(1398) de los pacientes del estudio. Si bien hay un análisis de subgrupo para el desenlace primario según presenten o no diabetes los pacientes, no hay descripción exhaustiva de este subgrupo en cuanto a función renal basal o características demográficas.

El dapagliflozin podría reducir el desenlace primario, (disminución sostenida en la TFG estimada de al menos 50%, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares), respecto al placebo. (Certeza en la evidencia baja evaluada con GRADE) (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 57) [73]

Marco EtD

Balance de beneficios y daños

El panel valoró que probablemente el uso de iSGLT2 en pacientes con ERC y sin diabetes podría ser beneficiosos considerando su mecanismo de acción al reducir la hiperfiltración glomerular, con la consecuente ralentización de la velocidad de progresión de la enfermedad renal.

Pero destacó que la evidencia aún es endeble en los estadios 1 a 3a de ERC. Ninguno de los estudios mencionados hasta el momento en población no diabética incluyen pacientes en estadio 1, y con respecto a los incluidos en estadio 2 y 3 el número es escaso. Además, enfatizó que debe prestarse atención al riesgo de deshidratación, y a las infecciones micóticas vaginales en las mujeres.

Por otro lado, desde una mirada integral, contribuiría a la polifarmacia sin contar con evidencia de sus beneficios en personas sin diabetes y en estadios 1 a 3a.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel valoró que probablemente sí los pacientes estarían dispuestos a aceptar una medicación que contribuya a retardar la progresión de la enfermedad renal, agregado a la inhibición del sistema renina angiotensina. Pero destacaron que aún no contamos con la evidencia suficiente de los beneficios para la población no diabética.

Costos

El panel valoró que los costos al implementar esta medicación en pacientes con ERC y sin diabetes tendría un incremento de moderado a alto. Expresaron que en nuestro país son medicamentos de alto precio, que al no estar dentro de los programas de salud y no tener amplia cobertura por OS representa un "gasto de bolsillo" alto para el paciente, en una tecnología que, por el momento, no cuenta con evidencia de beneficios en esta población.

Equidad

El panel valoró que la utilización de iSGLT2 en pacientes con ERC y sin diabetes generaría reducción en la equidad, por su precio y escasa cobertura por parte del sistema de salud, tanto privado como público.

Factibilidad

El panel valoró que la primera barrera en su implementación consiste en la falta de evidencia que demuestre claramente sus beneficios y en segundo lugar la accesibilidad limitada principalmente por su precio y falta de cobertura.

Recomendación

25. Condicional en contra

Se sugiere NO utilizar iSGLT2 en pacientes con ERC nivel 1 a 3a sin diabetes, como estrategia para la reducción de la progresión de la ERC. **Evidencia:** ⊕⊕○○ **BAJA**

Consideraciones adicionales

La evidencia aún es endeble en cuanto a beneficios en los estadios 1 a 3a de ERC. Al ser un tema actualmente en estudio, nueva evidencia en el futuro podría cambiar la fuerza y/o dirección de esta recomendación.

Pregunta 18: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en población con diabetes y con ERC estadios 1 a 3a en cuanto a la progresión de la enfermedad renal? (adoptada)

Evidencia utilizada por el panel de la Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular 2021.

Una RS de Neuen se propuso determinar si era consistente el tamaño del efecto entre los diferentes ECA de iSGLT2 en personas con DM2 según los distintos niveles de función renal y albuminuria. Se incluyeron 4 estudios, el EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, el programa CANVAS (incluyendo el CANVAS y el CANVAS-R) y el CREDENCE. En total incluyeron 38723 pacientes, y el tratamiento con iSGLT2 redujo el riesgo de enfermedad renal crónica terminal con un RR 0,65 (IC95% 0,53 a 0,81), con un número total de eventos de 335. Moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta. También hubo un menor riesgo de insuficiencia renal aguda en el grupo que recibió iSGLT2 (RR 0,75 IC75% 0,66 a 0,85 Moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta).

Respecto del efecto de los iSGLT2 en los distintos niveles de función renal y proteinuria, para el desenlace de pérdida sustancial de la función renal, enfermedad renal crónica terminal o muerte por causa renal, se evidenció que el beneficio con los iSGLT2 podría ser menor cuanto menor fuera el IFGe, aunque en todos los subgrupos se evidenció beneficio (IFGe mayor a 90 RR 0,37 IC95% 0,21 a 0,63, IFGe 60 a 90 RR 0,60 IC95% 0,48 a 0,74, IFGe menor a 60 RR 0,55 IC95% 0,39 a 0,76 y IFGe menor a 45 RR 0,70 IC95% 0,54 a 0,91). Moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta. Respecto del efecto de los iSGLT2 según los valores de proteinuria basales no se evidenció que hubiera diferencias entre los grupos (UAR menor a 30 RR 0,46 IC95% 0,33 a 0,63, UAR entre 30 y 300 RR 0,69 IC95% 0,47 a 1, UAR mayor a 300 RR 0,52 IC95% 0,38 a 0,69). Moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 58) [74].

Un ECA publicado recientemente se propuso evaluar cuál era el efecto de la dapagliflozina en personas con ERC, con y sin DM2. Para ello se incluyeron personas adultas con IFGe entre 25 y 75 ml/min/1,73m² y RACo entre 200 y 5000 mg/g. El 97% de los pacientes se encontraba recibiendo tratamiento previo con IECA/ARAI.

Se aleatorizaron los participantes a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo, estratificados según la presencia de DM2 o no, y el valor de albuminuria (RACo mayor o menor de 1000 mg/g).

El desenlace primario fue un desenlace compuesto que incluye el descenso de al menos el 50% en el IFGe, el desarrollo de ERC terminal (diálisis por al menos 28 días, trasplante o IFGe menor a 15 ml/min/1,73m²), o muerte de causa renal o cardiovascular.

Se incluyeron un total de 4049 personas entre febrero 2017 y octubre 2018, con una edad promedio de 61 años, el 67% eran de sexo masculino, con un IFGe promedio de 43 ml/min/1,73m², y una RACo de 949 mg/g, siendo el 67% de los participantes diabéticos.

El estudio tuvo una detención temprana luego de 2,4 años de seguimiento por haber alcanzado 408 eventos con diferencias entre las ramas.

El desenlace primario fue más frecuente en el grupo que recibió placebo (197 pacientes en el grupo dapagliflozina comparado con 312 pacientes en el grupo placebo, 9,2% vs 14,5%) con un HR 0,61 IC95% 0,51 a 0,72. Sin embargo, la magnitud del efecto no fue igual para los diferentes componentes del desenlace combinado siendo más importante para la reducción de al menos el 50% del IFGe (dapagliflozina 112 pacientes, placebo 201 pacientes, HR 0,53 IC95% 0,42 a 0,67) (Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta) que para el desarrollo de ERC terminal (dapagliflozina 109 pacientes, placebo 161 pacientes, HR 0,64 IC95% 0,5 a 0,82) (Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta). Incluso dentro del desenlace ERC terminal el efecto fue diferente para sus diferentes componentes (IFGe menor a 15 ml/min/1,73m² 84 pacientes dapagliflozina vs 120 pacientes en rama placebo, HR 0,67 IC95% 0,51 a 0,88, requerimiento de diálisis por al menos 28 días 60 pacientes en rama dapagliflozina y 99 en rama placebo, HR 0,66 IC95% 0,48 a 0,90, y trasplante 3 pacientes en rama dapagliflozina y 8 pacientes en rama placebo HR 0,38 IC95% 0,10 a 1,41) (Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta para requerimiento de diálisis y muy baja para trasplante por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta). Respecto del desenlace muerte de causa renal hubo dos eventos en la rama dapagliflozina y 6 en la rama placebo (HR 0,33 IC95% 0,07 a 1,65) (Calidad de evidencia muy baja por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta), y muerte de causa cardiovascular hubo 65 eventos en la rama dapagliflozina y 80 en la rama placebo (HR 0,81 IC95% 0,58 a 1,12), (Calidad de evidencia muy baja por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta). La muerte por todas las causas fue menor en el grupo que recibió dapagliflozina que en el grupo placebo, con 101 muertes en el primero y 146 muertes en el segundo grupo (HR 0,69 IC95% 0,53 a 0,88), (Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta).

Respecto del análisis de subgrupos, en el grupo de personas con DM2 el efecto sobre el desenlace primario fue levemente menor que en las personas sin DM2 (HR 0,64 IC95% 0,52 a 0,79 para el grupo con DM2 comparado con HR 0,5 IC95% 0,35 a 0,72 para las personas sin diabetes).

Respecto de los eventos adversos y eventos adversos serios no hubo diferencias entre los grupos. No hubo casos de cetoacidosis diabética en ningún paciente del grupo dapagliflozina y ocurrió en dos pacientes que recibieron placebo. Hubo un caso de gangrena de Fournier confirmado en la rama placebo y ninguno en el grupo que recibió dapagliflozina. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 58) [75]

Otro ECA fue el DECLARE-TIMI 58, que evaluó los efectos de la dapagliflozina en desenlaces cardiovasculares y renales en personas con DM2, alto riesgo cardiovascular e IFGe mayor a 60 ml/min/1,73m². Se incluyeron 17160 pacientes, de los cuales el 40% tenían enfermedad cardiovascular establecida, con un IFGe promedio de 85 ml/min/1,73m², el 70% de los pacientes eran normoalbuminúricos y tuvieron un seguimiento promedio de 4,2 años. Al inicio del estudio el 82% de los pacientes se encontraba en tratamiento con metformina, el 41% con insulina, el 42% con sulfonilureas, y el 17% con iDPP4. Respecto del desenlace combinado de disminución del 40% del IFGe a <60 ml/min/1,73m², enfermedad renal crónica terminal o muerte de causa renal, se evidenció un beneficio a favor de la dapagliflozina con 127 eventos en los 8582 pacientes que recibieron dapagliflozina comparado con 238 eventos en los 8578 pacientes que recibieron placebo, con un HR 0,53 IC95% 0,43 a 0,66 (Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta ya que el 70% no presenta albuminuria). Respecto de los eventos adversos, no se evidenciaron diferencias entre los grupos en las tasas de amputación (123 eventos en rama dapagliflozina vs 113 en rama placebo, HR 1,09 IC95% 0,84 a 1,40, (Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta), fractura (457 eventos en rama dapagliflozina vs 440 en placebo, HR 1,04 IC95% 0,91 a 1,18, moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta) ni depleción de volumen (213 en dapagliflozina vs 207 en placebo, HR 1 IC95% 0,83 a 1,21, (Calidad moderada de evidencia por evidencia indirecta). La cetoacidosis diabética fue más frecuente en los pacientes que recibieron dapagliflozina (27 eventos vs 12, HR 2,18 IC95% 1,1 a 4,30, baja calidad de evidencia por evidencia indirecta e imprecisión por bajo número de eventos). Las infecciones genitales que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron más frecuentes en rama dapagliflozina (76 eventos vs 9 eventos, HR 8,36 IC95% 4,19 a 16,68). Hubo 6 casos de gangrena de Fournier, una en el grupo que recibió dapagliflozina y 5 en el grupo que recibió placebo. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 58) [76]

El EMPAREG fue un ECA multicéntrico, que randomizó a 7020 pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida a recibir empagliflozina 10 o 25 mg o placebo [77] con el objetivo principal de evaluar su efectividad respecto de la incidencia de eventos cardiovasculares. Además, como desenla-

ce secundario se analizó la progresión de la nefropatía diabética y fue publicado con posterioridad [78]. El 29% de los participantes tenían microalbuminuria (A2) y el 11% albuminuria mayor a 300 mg/24 hs (A3), con un IFGe medio de 72 ml/min/1,73m². Respecto de la medicación al inicio del estudio para controlar la glucemia, el 75% de los pacientes recibían metformina, casi el 50% insulina y el 43% sulfonilureas. Luego de un seguimiento promedio de 3,1 años, el desenlace primario (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) fue más frecuente en el grupo placebo que en el que recibió empagliflozina 282 de 2333 comparado con 490 de 4687 (HR 0,86 IC95% 0,74 a 0,99). Respecto de los desenlaces renales, el desenlace combinado de muerte de causa renal, duplicación de la creatinina y progresión a macroalbuminuria fue menos frecuente en el grupo que recibió empagliflozina 525 de 4124 pacientes (12.7%) comparado con 388 de 2061 (18.8%), con un HR 0,61 IC95% 0,53 a 0,70 (Calidad moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta -solo el 40% presentaba ERC albuminúrica-). Respecto de los desenlaces individuales, la progresión a macroalbuminuria ocurrió en 459 de los 4091 pacientes que recibieron empagliflozina y en 330 de los 2033 que recibieron placebo, con un RR 0,69 IC95% 0,61 a 0,79 (calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta ya que el 60% no presenta albuminuria). La duplicación del valor de creatinina ocurrió en 70 de los 4645 pacientes del grupo empagliflozina comparado con 60 de los 2323 del grupo placebo, con un RR 0,58 IC95% 0,41 a 0,82 (Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta ya que el 60% no presenta albuminuria).

Respecto de la frecuencia los eventos adversos, fueron similares en ambos grupos, con 2139 eventos en 2333 pacientes en el grupo placebo y 4230 en 4687 pacientes en el grupo empagliflozina (RR 0,98 IC95% 0,97 a 1). Tampoco hubo diferencias en los eventos adversos serios, con 592/2333 eventos en la rama placebo y 1100/4687 en la rama empagliflozina (RR 0,92 IC95% 0,85 a 1,01). Calidad moderada de evidencia por evidencia indirecta. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 58)

El estudio CREDENCE fue un ECA que aleatorizó adultos con DM2 que recibían 1 o más antidiabéticos (con HbA1c entre 6,5 y 12%) y ERC albuminúrica en tratamiento con IECA o ARAII por al menos 4 semanas a recibir canagliflozina 100 mg o placebo. Los pacientes tenían un IFGe entre 30 y 90 ml/min/1,73m² y albuminuria con valores de RACo entre 300 a 5000 mg/g. El desenlace primario fue un desenlace compuesto de ERC terminal (diálisis por al menos 30 días, trasplante renal, IFGe menor a 15 ml/min/1,73m² por más de 30 días), duplicar el valor de creatinina basal o muerte de causa renal o cardiovascular.

Se randomizaron un total de 4401 pacientes, 67% de sexo masculino, con una edad media de 63 años, una duración de la diabetes de 16 años, HbA1c media de 8,3% y con un 50% de personas con enfermedad cardiovascular previa establecida. El IFGe promedio fue de 56,2 ml/min/1,73m² y la RACo de 972 mg/g. Al inicio casi el 60% de los participantes se encontraba recibiendo biguanidas, el 65% insulina y casi el 30% sulfonilureas.

El estudio tuvo una detención temprana debido a un análisis interino en julio 2018, con un seguimiento de 2,6 años.

El desenlace primario fue significativamente menos frecuente en el grupo que recibió canagliflozina (43,2 y 61,2 por cada 1000 pacientes/año) con un HR 0,70 IC95% 0,59 a 0,82 (Baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo (detención temprana) y evidencia indirecta). Los efectos fueron incluso consistentes con la elevación al doble de los valores de creatinina (HR 0,60 IC95% 0,48 a 0,76) (Baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo (detención temprana) y evidencia indirecta). Los eventos adversos totales y serios fueron similares en el grupo que recibió canagliflozina y placebo (HR 0,87 IC95% 0,82 a 0,93 y HR 0,87 IC95% 0,79 a 0,97 respectivamente). No habría diferencias en el riesgo de amputaciones entre ambos grupos (5,4% canagliflozina y 5,2% placebo) (Baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo (detención temprana) y evidencia indirecta (tiempo necesario para observar amputaciones)). (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 58) [79]

Marco EtD

Balance entre beneficios y riesgos

El panel consideró que el balance entre los beneficios y riesgos era favorable para la intervención, debido al efecto sobre la reducción en la microalbuminuria y menor progresión de la enfermedad renal. Consideró además que los riesgos de la intervención no eran despreciables y que habría que poner especial énfasis en detectarlos de manera precoz, ya que podría haber un grupo de pacientes que podrían perjudicarse con dicha intervención. También se mencionó que esta medicación debería ser utilizada por profesionales que estuvieran familiarizados con la misma.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel acordó que la mayoría de los pacientes adecuadamente informados aceptarían la intervención, aunque en algunos casos podrían rechazarla debido al mayor riesgo de eventos adversos como infecciones genitales y poliuria.

Costos

Si bien la mayoría de los miembros del panel consideró que el beneficio de la intervención probablemente justifique el uso de los recursos, para algunos existen dudas al respecto dado el elevado precio de los mismos en Argentina y expresaron que se necesitaría un análisis de costo efectividad realizado en nuestro país para su valoración.

Recomendación

26. Condicional a favor (adaptada)

Se sugiere el uso de iSGLT2 en personas adultas con DM2 que presentan enfermedad renal crónica y se encuentran en tratamiento con IECA/ARAII y no alcanzan meta individualizada de HbA1c con el tratamiento antidiabético instaurado, para favorecer la regresión a normoalbuminuria, reducir la albuminuria, la progresión a macroalbuminuria y la progresión a enfermedad terminal. **Evidencia:** ⊕⊕⊕○ **MODERADA**

Consideraciones:

Al ser un tema actualmente en estudio, nueva evidencia en el futuro podría cambiar la fuerza y/o dirección de esta recomendación.

Factores asociados a progresión

Pregunta 19: ¿Cuál es el riesgo de desarrollo o progresión de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda?

Evidencia de la guía original. La actualización de búsqueda no arrojó nueva evidencia.

Una RS del 2018 se propuso determinar cuál era el impacto de la duración de la insuficiencia renal aguda en la mortalidad, progresión a ERC (estadio 3) y desenlaces cardiovasculares. Para el desenlace progresión a ERC se incluyeron dos estudios, en el primero se evidenció una relación dosis/respuesta con la duración de la IRA y el riesgo de desarrollo de ERC estadio 3, y en el segundo estudio se evidenció el riesgo de ERC luego de una cirugía cardíaca, evidenciándose que aquellos con IRA de más de 3 días tuvieron un mayor riesgo de desarrollo de ERC con un OR 13,5 IC95% 4,2 a 43,7.

La confianza evaluada por AMSTAR 2 fue muy baja y la certeza en la evidencia evaluada por GRADE es baja por tratarse de estudios observacionales. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 59) [80]

Por otro lado, otra RS del 2019 se propuso determinar de manera objetiva cual era el riesgo de ERC, ERC terminal y muerte después de un episodio de IRA. Para el desenlace desarrollo de ERC luego de un episodio de IRA se incluyeron 19 estudios con 179656 pacientes. El desenlace desarrollo de ERC se definió como ClCr menor a 60ml/min, reducción del ClCr 25% del basal, ClCr menor a 30ml/min o empeoramiento de un estadio en la clasificación KDIGO. Se evidenció que el riesgo de ERC fue casi tres veces mayor en aquellos pacientes de la cohorte con IRA que en aquellos sin IRA, HR 2,67 IC95% 1,99 a 3,58. Respecto de la progresión a ERC terminal, se evidenció un aumento aún mayor entre los pacientes con IRA, con un HR 4,81 IC95% 3,04 a 7,62.

La confianza evaluada por AMSTAR 2 fue baja y la certeza en la evidencia evaluada por GRADE es baja por estudios observacionales e inconsistencia, con aumento de un nivel por gradiente dosis/respuesta. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tablas SoF 60 y 61) [81]

Marco EtD

Balance entre beneficios y daños

El panel valoró que el balance entre riesgos y beneficios de padecer insuficiencia renal aguda (IRA) probablemente no sea beneficioso ya que puede aumentar los riesgos de desarrollo o progresión de ERC, aunque con baja certeza de la evidencia por tratarse de información de estudios observacionales y que incluye pacientes con enfermedad cardiovascular previa.

Observó que, si el huésped tiene comorbilidades como HTA, enfermedad cardiovascular o enfermedad renal preexistente y la falla se prolonga, podrían empeorar su función renal o retardar su recuperación. El riesgo de ERC es 3 veces mayor en pacientes con IRA que sin ella y con respecto a la progresión a ERC se evidenció un aumento mayor

Remarcaron que la entidad amerita la prevención en la atención primaria.

Costos

Respecto a los costos el panel valoró que los episodios de IRA ocasionan un incremento de costos moderado, ya que requiere internación, tratamiento específico y su complicación en términos de progresión de la ERC. Consideraron que el impacto en costos estaría marcado por la magnitud de la caída del filtrado glomerular, incrementándose de manera significativa si la reducción de la función renal condiciona la necesidad de diálisis.

También observaron que los costos tienen relación con la rapidez con la que se resuelva el episodio, ya que estará asociada con las chances de recuperación.

Por otra parte, destacaron que la estratificación del riesgo basada en la severidad de la IRA y la recuperación de función renal podría ayudar a definir el riesgo de progresión, especialmente de aquellos que no recuperan función renal.

Recomendaciones

27. Fuerte a favor (Consenso)

Se recomienda la prevención* de eventos de injuria renal aguda para la reducción de la progresión de la ERC o la ocurrencia ERC terminal. **Evidencia:** ⊕⊕○○ **BAJA**

*Para la prevención, se sugiere el monitoreo de los potenciales factores de riesgo para su desarrollo. Siendo los más comunes: diabetes, obesidad, hipertensión arterial, sedentarismo, uso de AINES, administración de medios de contraste yodados para estudios diagnósticos, enfermedad cardiovascular, edad >65 años, enfermedad renal crónica preexistente, insuficiencia cardíaca, hipovolemia, disminución de ingesta oral, diarrea, síndrome hepatorenal, rhabdomiolisis, medicación (AAS; IECA, BRA).

28. Fuerte a favor (Consenso)

Se recomienda ante un episodio de injuria renal aguda, un abordaje temprano para acortar su duración y reducir el riesgo de progresión de ERC y eventos cardiovasculares.

Consideraciones adicionales

nte la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular o enfermedad renal preexistente, si la falla aguda se prolonga, podrían empeorar la función renal o retardar su recuperación.

Pregunta 20: ¿La utilización de los AINE aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC estadios 1 a 3 a?

Evidencia considerada de la guía original. La nueva búsqueda no aporta nueva evidencia

Una RS de estudios observacionales y poblacionales del año 2013 se propuso evaluar cuál era el riesgo entre el consumo crónico de AINES y la progresión de la ERC en personas con ERC estadios 3 a 5. Se definió la progresión acelerada a ERC con una caída de más de 15ml/min en el ClCr en un periodo de dos años. Se incluyeron 7 estudios, de los cuales pudieron meta analizar únicamente 3, y evidenciaron que el consumo de AINES (definido como más de una prescripción en un año en un ECA, más de una prescripción en 6 meses en otro ECA o utilización de AINES con un consumo leve, moderado o severo en el tercer ECA) no afectó de manera significativa la progresión de la ERC, con un OR 0,96 IC95% 0,86 a 1,07, pero el consumo de dosis elevadas de AINES sí se asoció con una progresión acelerada de la ERC con un OR 1,26 IC95% 1,06 a 1,50. . La confianza evaluada por AMSTAR 2 fue muy baja y la certeza en la evidencia evaluada por GRADE es baja por estudios observacionales. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 62). [82]

Otra RS del año 2017 realizó una búsqueda de estudios observacionales que cuantifiquen el riesgo de desarrollar IRA por AINES en la población general y en población con ERC. Se evidenció que, en población general, el riesgo de IRA era mayor para las personas que consumían AINES (OR 1,73 IC95%1,44 a 2,07) como así también en población con ERC previa (OR 1,63 IC95% 1,22 a 2,19).

La confianza evaluada por AMSTAR 2 fue muy baja y la certeza en la evidencia evaluada por GRADE es muy baja por estudios observacionales e inconsistencia. (Anexo 4. TABLAS DE RESUMEN DE HALLAZGOS. Tabla SoF 62).[83]

Marco EtD

Balance de beneficios y daños

El panel consideró que la utilización de AINES probablemente no tenga un balance beneficioso entre riesgos y beneficios, ya que si bien la evidencia es de certeza baja mostró cierto grado de asociación entre el consumo de AINES y riesgo de IRA en población general y en personas con ERC. Aunque también observaron que no hay evidencia de daño en dosis bajas y que en muchas oportunidades estos pacientes presentan dolor por comorbilidades que requieren su tratamiento con este tipo de fármacos.

También enfatizaron sobre la necesidad de fomentar el uso racional, desalentando su uso sin prescripción médica y/o la continuidad innecesaria de tratamientos prescritos.

Por otra parte, destacaron más allá del riesgo renal, el riesgo cardiovascular aumentado en esta población, que a su vez podría verse incrementado por el uso de AINES.

Aceptabilidad de los pacientes

El panel consideró que la prescripción de tratamientos con AINES probablemente sí sea aceptada por los pacientes, ya que son medicamentos de venta libre, ampliamente difundidos en la comunidad. Sin embargo, enfatizó la necesidad de informar a los pacientes sobre su prescripción adecuada y los potenciales riesgos de su uso sin supervisión médica, debido a la alta frecuencia de automedicación y su fácil acceso al ser de venta libre. Se les debe explicar que, al consumirlos, ante una indicación adecuada, debe controlarse con más frecuencia la función renal.

Por otra parte, pusieron en valor la importancia de la capacitación de enfermería sobre el tema, ya que son unos de los principales actores en la educación de los pacientes.

Costos

El panel consideró que el uso de AINES en pacientes con ERC estadios 1 a 3a si están adecuadamente prescritos, no tendría impacto considerable en los costos. En general, son fármacos accesibles, económicos y están disponibles en programas sanitarios o cubiertos por obras sociales.

Aunque también observaron que su consumo indiscriminado o en pacientes con comorbilidades (enfermedad cardiovascular, HTA o DBT) se puede ver asociado con aumentos de costos ante un episodio de injuria renal aguda o progresión de la enfermedad.

Equidad

El panel consideró como neutro el impacto en la equidad de la implementación de AINES en esta población, ya que son medicamentos de amplio acceso tanto en el sector público, como privado.

Factibilidad

El panel consideró como probablemente factible la utilización de AINES en pacientes con ERC que tengan indicación adecuada, no presenten contraindicaciones y tengan controles periódicos.

Pusieron en valor la importancia de la información al paciente, la consideración de utilizar las menores dosis posibles y el control estricto y dejar de prescribir su uso innecesario al culminar el tratamiento (de ser posible).

Recomendación

29. Condicional a favor

Debido al riesgo de progresión de la enfermedad, en pacientes con ERC, se sugiere limitar el uso de AINES excepto prescripción médica. **Evidencia:** ⊕⊕○○ **BAJA**

Consideraciones adicionales

- La evidencia sobre la asociación del consumo de AINES y riesgo de IRA en población general y en personas con ERC, es de certeza baja.
- Considerar fomentar el uso racional, desalentando su uso sin prescripción médica y/o la continuidad innecesaria de tratamientos prescritos.
- Informar a los pacientes que requieran su uso, sobre los potenciales riesgos de su consumo sin supervisión médica.
- Considerar controlar con mayor frecuencia la función renal, en particular en los pacientes con antecedentes cardiovasculares.

Derivación al especialista

Pregunta 21: ¿Cuáles son los parámetros a considerar para una derivación oportuna al especialista? (consenso)

Evidencia en Anexo 3.

Se sugiere referenciar al especialista los pacientes que presenten alguna de las situaciones mencionadas:

- a. Los estratificados como de mayor riesgo por FGe y/o albuminuria (FGe <45 mL/min/1,73 m² y/o RACo >300 mg/g o su equivalente en proteinuria total).
- b. Progresión de ERC definida por caída de FGe > 5 mL/min/1,73 m² por año.
- c. Evento renal agudo o nefrotoxicidad no resuelta en el primer nivel de atención (PNA).
- d. Microhematuria persistente con sospecha de causa glomerular.
- e. ERC con HTA resistente (con requerimientos de 3 drogas antihipertensivas o más, una de ellas un diurético).

- f. Alteraciones persistentes del potasio ($>5,5$ mEq/L ó $<3,5$ mEq/L; sin tratamiento diurético).
- g. Enfermedad renal hereditaria (derivación para estudio genético cuando corresponde).
- h. Litiasis renal (único episodio o recurrente) para estudio metabólico de la misma.
- i. Sospecha de estenosis de la arteria renal.

Nota: Pequeñas fluctuaciones del FG no indican necesariamente progresión. Cuando se detecten los citados criterios habrá que descartar factores potencialmente reversibles de agudización como uropatía obstructiva, depleción de volumen, situaciones de inestabilidad hemodinámica o uso de AINEs, antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos, uso de iSGLT2 o fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina en determinadas condiciones hemodinámicas.)

Consideraciones adicionales

- Tenga en cuenta los deseos y las comorbilidades de la persona al considerar la derivación.
- Optimizar la red de referencia y contrarreferencia para un abordaje interdisciplinario y un manejo integral e integrado.
- El tiempo hasta la primera consulta variará según las circunstancias individuales. En caso de dudas, se recomienda conversar con su nefrólogo local sobre el momento de la derivación para individuos específicos.
- Una vez que se ha realizado una derivación y se ha acordado un plan de forma conjunta (entre el paciente o su cuidador y el especialista), es posible que el seguimiento de rutina se lleve a cabo en la consulta del médico de atención primaria. Si este es el caso, se deben especificar los criterios para la futura derivación o re-derivación al especialista.
- Considere discutir los problemas de manejo con un especialista por carta, correo electrónico o teléfono en los casos en que no sea necesario que la persona con ERC sea atendida por el especialista.
- Considerar a la hora de referenciar al paciente la elaboración de un resumen para el especialista con el historial del paciente y sus exámenes complementarios (Ejemplo: Comorbilidades (especialmente cardiovasculares), medicamentos, hemograma completo, electrolitos (Na, K, Cl, HCO_3), calcio, creatinina, eGFR (incluya el valor actual y cualquier valor histórico disponible), análisis de orina (microscopía de orina) y RAC de orina, quien deberá elaborar una nota de contrarreferencia para favorecer un trabajo articulado con el equipo de salud del primer nivel de atención.

ANEXO 1. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Tanto los integrantes del equipo elaborador, como los miembros del panel han declarado no presentar conflictos de interés al momento de la elaboración de la presente guía.

Miembros del panel	Filiación	Declaración de conflictos de intereses
Alles, Alberto Miguel	Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Ninguno
Baldomir, Claudio Alejandro	Sociedad Argentina de Medicina Interna General	Ninguno
Benassi, Marcelo	Sociedad Argentina de Cardiología	Ninguno
Girardi, Raúl	Fundación Bioquímica Argentina	Ninguno
Criado, Lucio	Sociedad Argentina de Medicina	Ninguno
Taboada, María Beatriz del Valle	Federación Argentina de Medicina General	Ninguno
Carlino, María Cristina	Centro Único de Ablación e Implante de Órganos (CUDAI), Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe	Ninguno
Castellaro, Carlos Eduardo	Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial	Ninguno
Cusumano, Ana María	Sociedad Argentina de Nefrología	Ninguno
Galiano, Andrea Paola	FAMFyG y ACOMFyG	Ninguno
Marcos, Susana Claudia	Sociedad Argentina de Enfermería Nefrológica (SAEN)	Ninguno
Gallardo, Nélica	Federación Argentina de Enfermería (FAE)	Ninguno
Castaño, Yanina Maricel Mónica	Sociedad Argentina de Diabetes	Ninguno
Dávila, Fabiana Claudia	Sociedad Argentina de Diabetes	Ninguno
Ledesma, Noemi Cora	Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural (SAMFUR)	Ninguno
Rosa Diez, Guillermo	Sociedad Argentina de Nefrología	Ninguno
Valenti, Luciana	Programa de Atención Primaria en Salud	Ninguno
Vesentini, Natalia	Programa Nacional de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, Ministerio de Salud de la Nación.	Ninguno
Vivado Durán, María Eugenia	ASIR, Asociación Solidaria de Insuficientes Renales	Ninguno

ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Pregunta 1. ¿Cuáles son los grupos de riesgo para el tamizaje o búsqueda activa de ERC en atención primaria?

Población	Exposición	Comparación	Desenlaces
Adultos mayores a 18 años	Factores de riesgo	NA	enfermedad renal crónica estadios 1 a 3a
	("Risk factors" [Mesh] OR "Risk factor*" [TiAb] OR "Risk factor*" [Tw] OR Risk Score*" [Tiab] OR Risk Score*" [Tw])		("Renal Insufficiency, Chronic"[-Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Tiab] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Tw] OR "chronic kidney disease*" [Tiab] OR "chronic kidney disease*" [Tw])

Pregunta 2: ¿Cuál es la ecuación de estimación del filtrado glomerular, como medida de estimación de la función renal, implementable en primer nivel de atención?

Población	Prueba diagnóstica	Gold Standard	Propósito de la prueba diagnóstica
Adultos mayores a 18 años con sospecha de ERC	Tasa de filtración glomerular mediante Ecuaciones con creatinina sérica (CKD-EPI). Ecuaciones con cistatina C. Ecuaciones con creatinina sérica y cistatina C	Tasa de filtración glomerular mediante aclaramiento de inulina urinario o plasmático, iohexol, iotalamato, PAH, DTPA, EDTA.	Sensibilidad y especificidad
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tiab] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tw] OR "chronic kidney disease*" [Tiab] OR "chronic kidney disease*" [Tw])		(Glomerular Filtration Rate [Mesh] OR "Glomerular Filtration Rate" [All Fields] OR "Filtration Rate, Glomerular" [All Fields] OR Rates, Glomerular Filtration [All Fields] OR "Kidney Function Tests"[Mesh] OR "Kidney Function Tests"[All Fields])	(Sensitivity and Specificity [Mesh] OR Sensitivity and Specificity [All Fields] OR Sensitivity [All Fields] OR Specificity [All Fields])

Pregunta 3. ¿El sistema de clasificación KDIGO para enfermedad renal crónica es adecuado para ser implementado en el primer nivel de atención?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Adultos mayores a 18 años con ERC	NA	NA	Clasificación
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tiab] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tw] OR "chronic kidney disease*" [Tiab] OR "chronic kidney disease*" [Tw])			Classification [Mesh] OR Classification [All Fields]

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

P: Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos mayores a 18 años con ERC	dieta baja en sodio dieta hiposódica	NA	Progresión de enfermedad renal Proteinuria Mortalidad Eventos adversos
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tiab] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tw] OR "chronic kidney disease*" [Tiab] OR "chronic kidney disease*" [Tw])	("Diet, Sodium-Restricted" [Mesh] OR "Diet, Sodium-Restricted" [All Fields] OR Sodium-Restricted Diets [All Fields] OR "Low-Sodium Diet*" [All Fields] OR Diet, Low Salt [All Fields] OR "Salt-Free Diet*" [All Fields] OR "Sodium, Dietary" [Mesh] OR "Sodium, Dietary" [All Fields])		

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

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores a 18 años con ERC	dieta bajo aporte proteico Dieta hipoprotéica Dieta baja en proteínas	NA	Progresión de enfermedad renal Proteinuria Mortalidad Eventos adversos
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tiab] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tw] OR "chronic kidney disease*" [Tiab] OR "chronic kidney disease*" [Tw])	("Dietary Proteins" [Mesh] OR "Dietary Protein*" [All Fields] OR "Diet, Protein-Restricted" [Mesh] OR "Diet, Protein-Restricted" [All Fields] OR "Low Protein Diet" [All Fields] OR Diet, Protein Free [All Fields])		

Pregunta 6. ¿La actividad física reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica?

P: Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Adultos mayores a 18 años con ERC	Ejercicio físico Actividad física	NA	Reducción de la progresión de la enfermedad. Estadio final de ERC. b. TFGe. Calidad de vida. Eventos adversos. Lesiones osteomusculares Eventos cardiovasculares
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tiab] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tw] OR "chronic kidney disease*" [Tiab] OR "chronic kidney disease*" [-Tw])	("Exercise"[Mesh] OR "Exercise*" [All Fields] OR "Physical Activit*" [All Fields])		

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

P: Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Adultos mayores a 18 años con ERC	sistema de apoyo al auto cuidado	NA	Reducción de la progresión de la enfermedad. Calidad de vida. Eventos adversos. Lesiones osteomusculares Eventos cardiovasculares
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tiab] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [Tw] OR "chronic kidney disease*" [Tiab] OR "chronic kidney disease*" [-Tw])	("Self Care"[Mesh] OR "Self Care" [all Fields] OR Support Care [all Fields])		

Pregunta 8 ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las estatinas en la reducción de la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC estadios 1 a 3a?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Adultos mayores a 18 años con ERC	Estatinas	NA	Reducción de la progresión de la enfermedad Mortalidad por cualquier causa Eventos vasculares mayores. Eventos adversos
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])	("Hydroxymethylglutaryl- CoA Reductase Inhibitors" [Mesh] OR "Hydroxymethylglutaryl- CoA Reductase Inhibitors" [All Fields] OR Statin* [All Fields])		

Pregunta 12. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes reductores del ácido úrico (Ej: Alopurinol) para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos mayores a 18 años con ERC	Alopurinol Rasburicasa Febuxostat	NA	Progresión de ERC Eventos adversos. Mortalidad
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])	(Allopurinol [Mesh] OR Allopurinol [All Fields] OR "rasburicase" [Supplementary Concept] OR "rasburicase" [All Fields] OR "Febuxostat" [Mesh] OR "Febuxostat" [All Fields])		

Pregunta 13: ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas de la aldosterona (Ej.: espironolactona, eplerenona) solos o en combinación con IECA (Ej: Enalapril), ARA II (Ej: Losartán), o ambos, en comparación con otras estrategias antihipertensivas, en pacientes con enfermedad renal crónica para la reducción de la enfermedad renal crónica?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos mayores a 18 años con ERC	Antagonistas sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) IECA Bloqueadores de ARA-II. Antagonistas de aldosterona: espironolactona, eplerenona. Inhibidores directos de la renina: aliskiren.	NA	Progresión de ERC: Mortalidad Eventos cardiovasculares. Eventos adversos
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])	"Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[All Fields] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker*" [All Fields] OR Sartan* [All Fields] OR "Spironolactone" [Mesh] OR "Spironolactone" [All Fields] OR Aldactone [All Fields] OR "Mineralocorticoid Receptor Antagonists" [Mesh] OR "Mineralocorticoid Receptor Antagonists" [All Fields] OR "aliskiren" [Supplementary Concept] OR "aliskiren" [All Fields]		

Pregunta 15: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticoagulantes en la reducción de la enfermedad tromboembólica en pacientes con ERC estadios 1 a 3a?

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Adultos mayores a 18 años con ERC	Antiagregantes plaquetarios Aspirina, Ticagrelor, Clopidogrel, Prasugrel Anticoagulantes orales, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Warfarina	NA	Mortalidad (por cualquier causa y cardiovascular) Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares Hospitalizaciones Sangrado mayor
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])	Aspirin [Mesh] OR Aspirin [All Fields] OR Acetylsalicylic Acid [All Fields] OR "Ticagrelor" [Mesh] OR "Ticagrelor" [All Fields] OR "Clopidogrel" [Mesh] OR "Clopidogrel" [All Fields] OR "Prasugrel Hydrochloride" [Mesh] OR "Prasugrel" [All Fields] OR "Dabigatran" [Mesh] OR "Dabigatran" [All Fields] OR "apixaban" [Supplementary Concept] OR "apixaban" [All Fields] OR "Rivaroxaban" [Mesh] OR "Rivaroxaban" [All Fields] OR "Warfarin" [Mesh] OR "Warfarin" [All Fields] OR Anticoagulant* [All Fields] OR "Platelet Aggregation Inhibitors" [Mesh] OR "Platelet Aggregation Inhibitors" [All Fields] OR Antiagrega* [All Fields] OR "Anticoagulants" [Mesh]		

Pregunta 18: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los ISGLT2 en población sin diabetes y con ERC estadios 1 a 3a en cuanto a la progresión de la enfermedad renal?

P: Población	Intervención	C: Comparación Gold Standard	O: Propósito de un test diagnóstico
Adultos mayores a 18 con ERC y sin DBT	iSGLT2	NA	Progresión de ERC Mortalidad Eventos adversos
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])	"sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors" [All Fields] OR iSGLT2 [All Fields]		

Pregunta 20: ¿Cuál es el riesgo de desarrollo o progresión de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda?

P: Población	Intervención	C: Comparación Gold Standard	O: Propósito de un test diagnóstico
Adultos mayores a 18	Injuria renal aguda	NA	ERC incidente Progresión de ERC: ocurrencia de ERC estadio final
	Acute Kidney Injury [Mesh] OR Acute Kidney Injury [All Fields] OR "Acute Renal Injur*" [All Fields] OR "Acute Kidney Failure*" [All Fields] OR "Acute Renal Failure*" [All Fields]		("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])

Pregunta 21: ¿La utilización de los AINE aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC estadios 1 a 3 a?

P: Población	Intervención	C: Comparación Gold Standard	O: Propósito de un test diagnóstico
Adultos mayores a 18 años con IRC	AINEs	NA	Progresión de ERC: cambio en FGe Progresión de ERC: ocurrencia de ERC estadio final Riesgo de IRA
("Renal Insufficiency, Chronic" [Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])	"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" [Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" [All Fields] OR NSAID* [All Fields] OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agent*" [All Fields]		

Pregunta 22: ¿Cuáles son los parámetros a considerar para una derivación oportuna al especialista?

P: Población	Intervención	C: Comparación Gold Standard	O: Propósito de un test diagnóstico
Adultos mayores a 18 años con ERC	Referencia al especialista Derivación al especialista	NA	Mortalidad Hospitalizaciones Calidad de vida
("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR	("Referral and Consultation"[Mesh] OR		("Death"[Mesh] OR "Death"[All Fields] OR
"Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "chronic kidney disease*" [All Fields])	"Referral and Consultation" [All Fields] OR Referral* [All Fields] OR "Second Opinion*" [All Fields] OR "Consultation*" [All Fields])		"Mortality" [Mesh] OR "Mortality" [All Fields] OR "Hospitalization" [Mesh] OR "Hospitalization" [All Fields] OR "Quality of Life" [Mesh] OR "Quality of Life" [All Fields])

ANEXO 3. SÍNTESIS DE EVIDENCIA PARA EL CONSENSO SOBRE DERIVACIÓN

DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA

Pregunta 22: ¿Cuáles son los parámetros a considerar para una derivación oportuna al especialista? (consenso)

Las guías CARI 2013 de Australia y Nueva Zelanda (actualizada en enero 2021) sobre Enfermedad renal temprana, en su apartado "Cuándo derivar al especialista" enuncian:

Recomendamos la derivación a un servicio renal especializado o nefrólogo en las siguientes situaciones:

- ERC en estadio 4 y 5 de cualquier causa (FGe <30 ml/min/1,73 m²) (1C).
- Albuminuria significativa persistente (RACo ≥ 30 mg/mmol, aproximadamente equivalente al cociente proteína creatinina (RPC) ≥ 50 mg/mmol, o excreción urinaria de proteínas ≥ 500 mg/24h) (1C).
- Una disminución constante de la TFGe desde un valor inicial de <60 ml/min/1,73 m² (una disminución >5 ml/min/1,73 m² durante un período de 6 meses que se confirma en al menos tres lecturas separadas) (1C) *.

Sugerimos la derivación a un servicio renal especializado o nefrólogo en las siguientes situaciones:

- Hematuria glomerular con macroalbuminuria (2C).
- ERC e hipertensión arterial, cuando es difícil de alcanzar la meta de presión arterial a pesar de al menos tres agentes antihipertensivos (2C).

Sugerimos discutir los problemas de manejo con un especialista por carta, correo electrónico o teléfono en los casos en que no sea necesario que la persona con ERC sea atendida por un especialista (2D).

Una vez que se ha hecho una derivación y se ha acordado un plan de manera conjunta, el seguimiento de rutina podría tener lugar en la consulta del médico de cabecera del paciente en lugar de en una clínica especializada. Si este es el caso, recomendamos que se especifiquen los criterios para la futura derivación o re-derivación (1D).

Sugerimos que se tengan en cuenta los deseos y comorbilidades del individuo al considerar la derivación (2D).

* Es importante tener en cuenta que la variación intraindividual en las lecturas de FGe puede ser tan alta como 15-20% entre mediciones de FGe consecutivas, de modo que se requieren varias lecturas antes de poder estar seguro de que una disminución en FGe de >5 ml / min por $1,73$ m² en 6 meses es real.

La guía no es evaluable por AGREE en su formato online. [84]

- Las guías KDIGO 2012, respecto a la derivación al especialista, enuncian:
- Recomendamos la derivación a servicios especializados de atención renal para personas con ERC en las siguientes circunstancias (1B):
 - a. AKI o caída abrupta sostenida de la TFG;
 - b. FGe ≤ 30 ml/min/1,73 m² (FG categorías G4-G5);
 - c. Hallazgo consistente de albuminuria significativa (RACo >300 mg/g [>30 mg/mmol] o AER >300 mg/24 horas, aproximadamente equivalente a RPC >500 mg/g [>50 mg/mmol] o PER >500 mg/24 horas);
 - d. Progresión de la ERC;
 - e. Cilindros de eritrocitos urinarios, gran aumento sostenido de hematíes urinarios: ≥ 420 por campo de y no explicado fácilmente;
 - f. ERC e hipertensión refractaria al tratamiento con 4 o más antihipertensivos;
 - g. Anomalías persistentes del potasio sérico;
 - h. Nefrlitiasis recurrente o extensa;
 - i. Enfermedad renal hereditaria.
- Recomendamos la derivación oportuna para planificar la terapia de reemplazo renal (TRR) en personas con ERC progresiva en quienes el riesgo de insuficiencia renal dentro de 1 año es de 10 a 20% o más, según lo determinado por herramientas de predicción de riesgo validadas. (1B)
- Si se trata de un hallazgo aislado estable, es posible que no sea necesaria una derivación formal (es decir, una consulta formal y una gestión de la atención continua) y el asesoramiento de los servicios especializados puede ser todo lo que se requiera para facilitar la mejor atención a los pacientes. Esto dependerá del sistema de salud. El objetivo es evitar la derivación tardía, definida aquí como derivación a servicios especializados menos de 1 año antes del inicio del TRR.

Progresión de la ERC definida como uno o más de los siguientes:

- Disminución en la categoría de FGe (>90 [G1], 60–89 [G2], 45–59 [G3a], 30–44 [G3b], 15– 29 [G4],
- <15 [G5] ml/min/1,73 m²).
- Cierta caída en la FGe se define como una caída en la categoría de FG acompañada de una caída del 25% o más en la FGe desde el inicio.
- La progresión rápida se define como una disminución sostenida de la TFG de más de 5 ml/min / 1,73m²/año.
- La confianza en la evaluación de la progresión aumenta con el aumento del número de mediciones de creatinina sérica y la duración del seguimiento.
- En las personas con progresión de la ERC, revise el tratamiento actual, examine las causas reversibles de la progresión y considere la posibilidad de derivar a un especialista.

La guía tiene una evaluación del 86% en el componente metodológico de acuerdo al instrumento AGREE II. [39]

Las guías NICE 2014 (update 2015), respecto a la derivación al especialista, enuncian:

- a. Tenga en cuenta los deseos y las comorbilidades de la persona al considerar la derivación. [2008]
- b. Las personas con ERC de los siguientes grupos normalmente deben ser remitidas para una evaluación especializada:
 - FGe menor de 30 ml/min/1,73 m² (categoría G4 o G5), con o sin diabetes
 - RACo 70 mg/mmol o más, a menos que se sepa que es causado por diabetes y ya se haya tratado adecuadamente
 - RACo 30 mg/mmol o más (categoría A3), junto con hematuria
 - Disminución sostenida de la FG del 25% o más, y un cambio en la categoría de FG o disminución sostenida de la FG de 15 ml/min/1,73 m² o más en 12 meses
 - Hipertensión que permanece mal controlada a pesar del uso de al menos 4 fármacos antihipertensivos en dosis terapéuticas (ver también Hipertensión [directriz NICE CG127])
 - Causas raras o genéticas conocidas o sospechadas de ERC
 - Sospecha de estenosis de la arteria renal. [2008, modificado en 2014].
- c. Considere discutir los problemas de manejo con un especialista por carta, correo electrónico o teléfono en los casos en que no sea necesario que la persona con ERC sea atendida por el especialista. [2008]
- d. Una vez que se ha realizado una derivación y se ha acordado un plan de forma conjunta (entre la persona con ERC o su cuidador y el profesional sanitario), es posible que el seguimiento de rutina se lleve a cabo en la consulta del médico de cabecera del paciente en lugar de en un especialista. Si este es el caso, se deben especificar los criterios para la futura derivación o re-derivación. [2008]
- e. Las personas con ERC y obstrucción del flujo de salida renal normalmente deben ser remitidas a los servicios de urología, a menos que se requiera una intervención médica urgente, por ejemplo, para el tratamiento de hiperpotasemia, uremia grave, acidosis o sobrecarga de líquidos. [2008]

La guía tiene una evaluación del 90% en el componente metodológico de acuerdo al instrumento AGREE II. [85]

Las guías canadienses (última revisión 2019), respecto a la derivación al especialista, enuncian:

- a. Enfermedad renal de muy alto riesgo (se necesita comunicación urgente)
 - Presencia de sedimentos urinarios activos (cilindros de glóbulos rojos o cilindros celulares ± proteína), especialmente cuando se asocia con FGe reducida
 - AKI en ausencia de una causa fácilmente reversible (por ejemplo, depleción de volumen, AINE)
 - Caída brusca y sostenida de la FGe en un paciente con ERC conocida
 - FGe <15
 - Síndrome nefrótico
- b. Enfermedad renal de alto riesgo (el paciente debe ser atendido de manera oportuna)
 - FG <30
 - UACR persistente inexplicable > 30mg/mmol (independientemente de la FGe) p. Ej. en ausencia de diabetes o HTA
 - ERC progresiva, con disminución de la FGe > 5 ml/min/año
 - Diabetes y evidencia de ERC con TFGe <45, RACo en orina > 30

c. Enfermedad renal de riesgo bajo a moderado (pacientes que podrían ser atendidos dentro de un intervalo de tiempo más largo, por ejemplo, dentro de los 6 meses)

- Anomalías persistentes del potasio sérico
- Enfermedad renal hereditaria
- ERC, FGe 30-45
- ERC e hipertensión difícil de tratar

1. Historial y pruebas recomendadas para incluir en el paquete de referencias:

- Comorbilidades (especialmente cardiovasculares)
- Medicamentos
- Conteo sanguíneo completo (CBC)
- Electrolitos (Na, K, Cl, HCO₃), calcio
- Creatinina / FGe (incluya el valor actual y cualquier valor histórico disponible)
- Análisis de orina (microscopía de orina)
- ACR de orina
- Si es mayor de 40 años: electroforesis de proteínas séricas (SPEP), electroforesis de proteínas en orina (UPEP)
- Ecografía renal: no se requiere antes de la derivación, pero debe coordinarse con el resultado enviado al especialista cuando se complete.

Los pacientes se benefician de la inclusión en clínicas multidisciplinarias para la prevención, la educación y el tratamiento, incluida la telesalud.

El tiempo hasta la primera consulta variará según las circunstancias individuales. En caso de duda, se recomienda conversar con su nefrólogo local sobre el momento de la derivación para individuos específicos.

La guía tiene una evaluación del 86% en el componente metodológico de acuerdo al instrumento AGREE II. (BCGuidelines.ca: Chronic Kidney Disease in Adults)

Las guías españolas 2016, respecto a la derivación al especialista, enuncian:

Recomendación FUERTE Se recomienda remitir a un especialista en nefrología a todo paciente con enfermedad renal crónica, antes de que presente un filtrado glomerular < 30 mL/min/1,73 m².

Recomendación DEBIL Se sugiere remitir a un especialista en nefrología a todo paciente a partir del estadio 4 de la enfermedad. Los criterios de derivación deben individualizarse según el estadio de la enfermedad, la velocidad de la progresión, el grado de albuminuria y la comorbilidad asociada.

Consideraciones:

- Filtrado glomerular: Pacientes con FG < 30 mL/min/1,73 m² (excepto pacientes >80 años sin progresión de albuminuria y sin planteamiento de tratamiento sustitutivo renal).
- Pacientes con FG entre 30 y 45 mL/min/1,73 m² y edad <70 años si se detecta progresión de la albuminuria o cumple con el criterio de albuminuria.
- Pacientes con progresión del deterioro de la función renal: deterioro de la FG >5 mL/min/1,73 m² al año o deterioro agudo de la función renal (descenso de la FG >25% en un mes, una vez excluidas causas exógenas).
- Albuminuria: Pacientes con un RACo > 300 mg/g (o equivalente a proteinuria de >300 mg/24 h), con hematuria y a pesar de un adecuado tratamiento y control de la presión arterial.
- Otras situaciones: Pacientes con hipertensión arterial con pobre control (con cifras >140/90 mmHg) a pesar del uso de tres fármacos antihipertensivos a dosis plenas y al menos uno de ellos diurético. Pacientes con anemia (hemoglobina <10,5 g/dL una vez corregida la ferropenia).

- Pacientes con alteraciones persistentes en el potasio ($>5,5$ mEq/L ó $<3,5$ mEq/L; sin tratamiento diurético).

La guía tiene una evaluación del 80% en el componente metodológico de acuerdo al instrumento AGREE II. (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS).

ANEXO 4: TABLAS DE RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Población en riesgo y sistema de clasificación

Tabla 01. Pregunta 1a: Grupo de riesgo. Obesidad_[86]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Obesos	No obesos	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Insuficiencia renal crónica[86]												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	1944/11938 (16.3%)	516/16844 (14.9%)	1,81 (IC95% 1,52 a 2,16)	121 más por 1.000 (de 78 a 173 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza moderada evaluada por AMSTAR. b. Heterogeneidad 97%

Tabla 02. Grupo de riesgo. Obesidad [23]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo 3 (22.6 a 24.4 kg/m ²)	Grupo 2 (20.7 a 22.5 kg/m ²)	Odds Ratio (OR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Enfermedad renal crónica (A los 3 años de seguimientos)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	47/248 (19%)	19/238 (8%)	2,52 ^b (IC95% 1,4 a 4,56)	100 más por 1.000 (de 28 a 204 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo alto evaluado por NOS b. Ajustado por sexo, edad, HTA, Hipo HDLcolesterolemia, medicación antihipertensiva, Hiper LDLcolesterolemia, toma de hipolipemiantes, diabetes, toma de hipoglucemiantes e hiperuricemia.

Tabla 03. Grupo de riesgo. Obesidad [23]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo 4 (≥24.5 kg/m ²)	Grupo 2 (20.7 a 22.5 kg/m ²)	Odds Ratio (OR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Enfermedad renal crónica (A los 3 años de seguimientos)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	43/242 (17,8%)	19/238 (8%)	2,3 (IC95% 1,26 a 4,22) ^b	87 más por 1.000 (de 19 a 188 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo alto evaluado por NOS b. Ajustado por sexo, edad, HTA, Hipo HDLcolesterolemia, medicación antihipertensiva, Hiper LDLcolesterolemia, toma de hipolipemiantes, diabetes, toma de hipoglucemiantes e hiperuricemia.

Tabla 04. Grupo de riesgo. Obesidad [24]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sobrepeso /obesidad	Normopeso	Odds Ratio (OR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Enfermedad renal crónica (A los 3 años de seguimientos)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	747/8481 (8.8%)	404/6748 (6%)	1,32 (IC95% 1,15 a 1,52)	18 más por 1.000 (de 8 a 28 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo alto evaluado por NOS

Tabla 05. Grupo de riesgo. Obesidad [24]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CON MetS	SIN MetS	Odds Ratio (OR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Enfermedad renal crónica (A los 3 años de seguimientos)												
1	estudio observacional	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	620/6060 (10.2%)	531/9169 (5.8%)	1,5 (IC95% 1,31 a 1,73)	27 más por 1.000(de 17 a 38 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo alto evaluado por NOS

Tabla 06. Grupo de riesgo 1c. Diabetes [33,34]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
			Diferencia		
<p>Evolución de la nefropatía en DM2 Seguimiento: media 15 años Nº de participantes: 5102 (1 ECA)¹</p>	<p>Al ingreso los 5102 pacientes tenían valores de creatinina promedio de 0,92 mg/dl. En el momento del diagnóstico de DM2, el 12,8% tenían microalbuminuria (A2) y 2,1% proteinuria (A3). Durante el seguimiento a 3, 6, 9, 12 y 15 años los porcentajes para microalbuminuria (A2) y proteinuria (A3) fueron los siguientes: 3 años 14,5% y 2,5%, 6 años 18,3% y 3,5%, 9 años 25,4% y 6,5%, 12 años 34,2% 10,3%, y a los 15 años 39% y 12,6%. Respecto de la evolución de la creatinina, se produjo un aumento al doble del valor de creatinina luego de 3, 6, 9, 12 y 15 años en 0,34%, 0,33%, 0,71%, 0,91% y 3,52% en el grupo tratamiento intensivo.</p>			⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con DM2 ya un 15% presentaba albuminuria A2/A3 al diagnóstico. La evolución de la nefropatía es lenta.
<p>Evolución de la nefropatía en DM1 Seguimiento: media 2,6 años Nº de participantes: 1441 (1 ECA)²</p>	<p>La cohorte de prevención primaria (sin retinopatía) al inicio del estudio, tenía una duración promedio de la diabetes tipo 1 de 2,6 años con valores promedio de FGe de 127 ml/min, y albuminuria de 12 mg/24 hs, mientras que la cohorte de prevención secundaria de retinopatía tenía una duración promedio de la diabetes de 8,7 años, un FGe de 130 ml/min y una albuminuria de 20 mg/24hs al inicio del estudio. Luego de 6,5 años de seguimiento, el grupo de la cohorte de prevención primaria que recibió tratamiento intensificado, presentó una incidencia de microalbuminuria de 2,2 eventos por cada 100 pacientes/año y albuminuria de 0,2 eventos por cada 100 pacientes/año, y en la cohorte de prevención secundaria microalbuminuria 3,6 eventos por cada 100 pacientes/año y albuminuria 0,6 eventos cada 100 pacientes/año.</p>			⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con DM1 la incidencia de nefropatía en los primeros años de la enfermedad es mínima. La evolución de la nefropatía es lenta.

Ecuaciones

Tabla 07. Ecuaciones de FGe basadas en cistatina C comparado con en pacientes con diabetes mellitus.[35]

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Ecuación Arnal									
3	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0.61 (IC 95 % 0.42 – 0.78)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ecuación CAPA									
2	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0.67 (IC 95 % 0.40 – 0.86)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ecuación CKD-EPI (combinada)									
5	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0.88 (IC 95 % 0.75 – 0.94)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Ecuación CKD-EPI (SCysC)									
5	estudios observacionales	serio ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	0.84 (IC 95 % 0.71 – 0.92)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ecuación Maclsaac									
4	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0.68 (IC 95 % 0.50 – 0.82)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ecuación Rule									
4	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0.59 (IC 95 % 0.48 – 0.68)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Ecuación Perkins									
3	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^d	ninguno	0.42 (IC 95 % 0.18 – 0.70)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ecuación Stevens (edad)									
2	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0.67 (IC 95 % 0.52 – 0.80)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ecuación Stevens (combinada)									
5	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0.72 (IC 95 % 0.67 – 0.76)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Ecuación Tan									
5	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0.77 (IC 95 % 0.65 - 0.86)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Confianza críticamente baja evaluada con AMSTAR-2
- b. Disminuye un grado: intervalo de confianza amplio.
- c. Disminuye un grado: I-cuadrado entre 25 % y 50 %.
- d. Disminuye dos grados: intervalo de confianza muy amplio.

Tabla 08. CKD-EPI comparado con MDRD para sospecha de enfermedad renal crónica. [36]

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sesgo promedio (< 60 ml/min/1.73 m2) (evaluado con: Diferencia entre TFGe y TFGm)									
12	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	MD 0.93 ml/min/1.73m2 menos (2.33 menos a 0.48 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Sesgo promedio (≥ 60 ml/min/1.73 m2) (evaluado con: Diferencia entre TFGe y TFGm)									
18	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	MD 3.16 ml/min/1.73 m2 menos (4.77 menos a 1.55 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Exactitud (< 60 ml/min/1.73 m2) (evaluado con: P30: porcentaje de valores de TFGe en el 30 % de TFGm.)									
18	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	MD 0.06% más (1 menos a 1.12 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Exactitud (≥ 60 ml/min/1.73 m2) (evaluado con: P30: porcentaje de valores de TFGe en el 30 % de TFGm.)									
28	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	MD 4.57 % más (2.9 más a 6.23 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Explicaciones:

- a. Disminuye un grado: preocupación por alto riesgo de sesgo con la selección de pacientes.
- b. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 66 %.
- c. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 80 %.
- d. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 70 %.

Tabla 09. Debería usarse cistatina C para diagnosticar enfermedad renal crónica en pacientes con sospecha de ERC. Punto de corte 60 ml/min/1.73 m2 [37]

Sensibilidad		0.94 (95% CI: 0.90 a 0.96)						Prevalencia		3%	8%	15%
Especificidad		0.86 (95% CI: 0.78 a 0.98)										
		Factores que disminuyen la certeza en la evidencia						Efecto por 1000 pacientes analizados			Exactitud de la prueba CoE	
Resultado	N° de estudios (N° de pacientes)	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 3%	Probabilidad pre-test de 8%	Probabilidad pre-test de 15%		
Verdaderos positivos (pacientes con)	4 estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	Ninguno	28 (27 a 29)	75 (72 a 77)	141 (135 a 144)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								2 (1 a 3)	5 (3 a 8)	9 (6 a 15)		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	4 estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	serio ^c	Ninguno	834 (757 a 951)	791 (718 a 902)	731 (663 a 833)	⊕○○○ MUY BAJA	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								136 (19 a 213)	129 (18 a 202)	119 (17 a 187)		

Explicaciones: **a.** Disminuye un grado: preocupación por un estudio con riesgo de sesgo en la selección de pacientes (Pag 2006). **b.** Disminuye dos grados: I-cuadrado, 72 %. **c.** Disminuye un grado: intervalo de confianza amplio.

Tabla 10. Creatinina sérica para diagnosticar enfermedad renal crónica en pacientes con sospecha de ERC. Punto de corte 60 ml/min/1.73 m2[37]

Sensibilidad		0.75 (95% CI: 0.68 a 0.82)						Prevalencia		3%	8%	15%
Especificidad		0.88 (95% CI: 0.83 a 0.92)										
		Factores que disminuyen la certeza en la evidencia						Efecto por 1000 pacientes analizados			Exactitud de la prueba CoE	
Resultado	No de estudios (No de pacientes)	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 3%	Probabilidad pre-test de 8%	Probabilidad pre-test de 15%		
Verdaderos positivos (pacientes con)	2 estudios 151 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	Ninguno	23 (20 a 25)	60 (54 a 66)	112 (102 a 123)	⊕○○○ MUY BAJA	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								7 (5 a 10)	20 (14 a 26)	38 (27 a 48)		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	2 estudios 165 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	muy serio ^c	no es serio	Ninguno	854 (805 a 892)	810 (764 a 846)	748 (705 a 782)	⊕⊕○○ BAJA	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								116 (78 a 165)	110 (74 a 156)	102 (68 a 145)		

Explicaciones: a. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 73 %. b. Disminuye un grado: Intervalo de confianza amplio. c. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 54 %.

Tabla 11. Debería usarse cistatina C para diagnosticar enfermedad renal crónica en pacientes con sospecha de ERC. Punto de corte 90 ml/min/1.73 m²[37]

Sensibilidad		0.83 (95% CI: 0.74 a 0.89)						Prevalencia		3%	8%	15%
Especificidad		0.90 (95% CI: 0.82 a 0.95)										
		Factores que disminuyen la certeza en la evidencia						Efecto por 1000 pacientes analizados			Exactitud de la prueba CoE	
Resultado	No de estudios (No de pacientes)	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 3%	Probabilidad pre-test de 8%	Probabilidad pre-test de 15%		
Verdaderos positivos (pacientes con)	8 estudios 719 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	serio ^c	Ninguno	25 (22 a 27)	66 (59 a 71)	124 (111 a 134)	⊕○○○ MUY BAJA	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								5 (3 a 8)	14 (9 a 21)	26 (16 a 39)		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	8 estudios 446 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	muy serio ^d	no es serio	Ninguno	873 (795 a 922)	828 (754 a 874)	765 (697 a 808)	⊕○○○ MUY BAJA	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								97 (48 a 175)	92 (46 a 166)	85 (42 a 153)		

Explicaciones:

- a. Disminuye un grado: preocupaciones varias por incertidumbre en pruebas índice y estándar, flujo y temporalidad y selección de pacientes.
- b. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 92 %.
- c. Disminuye un grado: intervalo de confianza amplio.
- d. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 85 %.

Tabla 12. Debería usarse creatinina sérica para diagnosticar enfermedad renal crónica en pacientes con sospecha de ERC. Punto de corte 90 ml/min/1.73 m²[37]

Sensibilidad		0.79 (95% CI: 0.62 a 0.90)						Prevalencia			3%	8%	15%
Especificidad		0.95 (95% CI: 0.85 a 0.98)											
		Factores que disminuyen la certeza en la evidencia						Efecto por 1000 pacientes analizados			Exactitud de la prueba CoE		
Resultado	No de estudios (No de pacientes)	Diseño de estudio	Riesgo sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 3%	Probabilidad pre-test de 8%	Probabilidad pre-test de 15%			
Verdaderos positivos (pacientes con)	6 estudios 603 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	serio ^c	Ninguno	24 (19 a 27)	63 (50 a 72)	119 (93 a 135)	⊕○○○ MUY BAJA		
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								6 (3 a 11)	17 (8 a 30)	31 (15 a 57)			
Verdaderos negativos (pacientes sin)	6 estudios	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	muy serio ^d	no es serio	Ninguno	922 (825 a 951)	874 (782 a 902)	808 (722 a 833)	⊕○○○ MUY BAJA		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								48 (19 a 145)	46 (18 a 138)	42 (17 a 128)			

Explicaciones: **a.** Disminuye un grado: preocupaciones varias por incertidumbre en pruebas índice y estándar, flujo y temporalidad y selección de pacientes. **b.** Disminuye dos grados: I-cuadrado, 96 %. **c.** Disminuye un grado: intervalo de confianza amplio. **d.** Disminuye dos grados: I-cuadrado, 95 %.

Tabla 13. BIS1 comparado con CKD-EPI (cr) en pacientes > 60 años. [38]

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Exactitud (evaluado con: P30: porcentaje de valores de TFGe en el 30 % de TFGm.)									
16	estudios observacionales	no es serio	serio ^a	serio ^b	no es serio	ninguno	CKD-EPIcr: 5/16 (31.3 %) estudios tuvieron P30 > 80 %. BIS1: 6/9 (66.6 %) estudios tuvieron P30 > 80 %. En TFGm ≥ 60 ml/min/1.73 m2: BIS1, 5/5 estudios con P40 > 80 %; CKD-EPI 5/7 P30 > 80 %.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones: **a.** Disminuye un grado: muestras incluidas provienen de poblaciones diversas. **b.** Disminuye un grado: varios de los estudios pertenecen a población de terapia de reemplazo renal.

Dieta hiposódica

Tabla 14. Pregunta: Ingesta baja de sodio comparado con ingesta alta de sodio en enfermedad renal crónica [40]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ingesta baja de sodio	Ingesta alta de sodio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos (seguimiento: rango 2 semanas a 12 semanas; evaluado con: episodios de hipotensión)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	5/72 (6.9%)	0/72 (0.0%)	RR 5.95 (0.74 a 48.10)	0 menos por 1,000	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: rango 2 semanas a 12 semanas; evaluado con: colesterol sérico)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	105	105	DM 0.23 mmol/L menos (0.57 menos a 0.1 más)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Progresión de ERC (seguimiento: rango 2 semanas a 26 semanas; evaluado con: Diferencia en TFGe)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	43	45	MD 1.14 ml/min/1.73m2 menos (4.38 menos a 2.11 más)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Progresión de ERC (seguimiento: rango 1 semanas a 12 semanas; evaluado con: Proteinuria)												
4	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,d}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	No especifica		Intervalo de disminución de la proteinuria de 21 % a 49 %.		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; DM: Diferencia media

Explicaciones:

a. Disminuye dos grados: Estudio DUAAL tiene limitaciones en el ocultamiento de la asignación y cegamiento del personal y de quienes evaluaron los desenlaces. Este estudio tiene un peso importante en el metaanálisis. **b.** Disminuye dos grados: IC que superan límites clínicos. IC muy amplio. Muy pocos eventos en el metaanálisis. **c.** Disminuye dos grados: En De Brito-Ashurst 2013 se encuentran limitaciones en el ocultamiento de la asignación, cegamiento del personal, reporte selectivo y control de variables de confusión. Este estudio tiene un peso importante en el metaanálisis. **d.** El estudio de Konichi tiene riesgo incierto en todos los dominios de la herramienta de riesgo de sesgos, excepto en el cegamiento del evaluador.

Dieta hipoprotéica

Tabla 15. Dieta baja (≤ 0.8 g/kg/día) en proteínas comparado con dieta alta en proteínas en pacientes con ERC (Estadios 1 a 3) y DBT. [41]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dieta baja en proteínas	Dieta no restringida			
TFG (ERC estadios 1 a 3 y DBT)											
5	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	ninguno	152	157	TFG DM 7.33 mL/min/1.73 m ² (IC95% - 1.61 a 16.27)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proteinuria (ERC estadios 1 a 3 y DBT)											
5	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^a	serio ^a	no es serio	ninguno	152	157	Disminución de la proteinuria SMD - 0.96 unidades (IC95% - 1.81 a -0.11)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; DM: Diferencia de medias

Explicaciones

- a. Confianza críticamente baja valorada por AMSTAR 2
- b. I-cuadrado 94 %.
- c. Pacientes diabéticos
- d. IC amplio, los diferentes extremos harían tomar decisiones opuestas
- f. I-cuadrado 90%

Tabla 16. Dieta baja en proteínas comparado con dieta alta en proteínas para enfermedad renal crónica. Rughooputh MS [42]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes	Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				
Progresión a ERC (diabéticos tipo 2) (evaluado con: Cambio anual en TFGe)										
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	no especifica	DM -0.17 ml/min/1.73m2 por año (1.88 menos a 1.55 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Progresión a ERC (no diabéticos y tipo 1) (evaluado con: Cambio anual en TFGe)										
9	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	561	DM -1.5 ml/min/1.73m2 por año (2.73 menos a 0.26 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Progresión a ERC (TFG basal ≥ 60 ml/min/1.73 m2 (G1 y G2))										
8	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	586	MD - 0.35 ml/min/1.73m2 por año (1.4 menor a 0.7 más.)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; DM: Diferencia de medias

Explicaciones

a. Disminuye un grado: Análisis por subgrupos. Los estudios incluidos en el análisis no están citados.

b. I-cuadrado 83 %.

Ejercicio

Tabla 17. Ejercicio aeróbico o de resistencia comparado con manejo estándar para enfermedad renal crónica estadios 2-4.[43]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ejercicio aeróbico	Manejo estándar			
TFGe (seguimiento: media 35 semanas; evaluado con: CKD-EPI, MDRD)											
10	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	151	154	DM 2.16 mL/min/1.73m ² más alto. (0.18 más alto. a 4.13 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
TFGe (Ejercicio aeróbico; evaluado con: CKD-EPI, MDRD)											
6	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	79	83	DM 3.04 mL/min/1.73m ² más alto. (1.32 más alto. A 4.76 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
TFGe (Ejercicio aeróbico combinado con resistencia; evaluado con: CKD-EPI, MDRD)											
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^e	ninguno	75	68	DM 0.66 mL/min/1.73m ² más alto. (-3.72 menor a 5.04 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO
TFGe (actualización) (seguimiento: media 35 semanas; evaluado con: CK-EPI, MDRD)											
5	ensayos aleatorios	serio ^d	serio ^f	no es serio	muy serio ^e	ninguno	133	119	DM 0.53 ml/min/1.73m ² más (2.69 menos a 3.75 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO

CI: Intervalo de confianza; DM: Diferencia media

Explicaciones

- Disminuye un grado: Cuatro estudios con riesgo de sesgo incierto o alto en el ocultamiento de la asignación.
- Disminuye un grado: I-cuadrado, 50 %.
- Disminuye dos grados: Cuatro estudios con riesgo de sesgo incierto o alto en el ocultamiento de la asignación; tres con riesgo incierto en cegamiento del desenlace.
- Disminuye un grado: Un estudio con riesgo de sesgo incierto o alto en el ocultamiento de la asignación y cegamiento del desenlace; un estudio con reporte incompleto.
- Disminuye dos grados: intervalo de confianza cruza umbrales de importancia clínica.
- Disminuye un grado: I-cuadrado, 46 %.

Tabla 18. Ejercicio aeróbico comparado con manejo estándar para enfermedad renal crónica. [44]

Evaluación de la certeza							Numero de pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ejercicio aeróbico	Manejo estándar			
Calidad de vida relacionada con salud (ERC estadios 1 a 3) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: KD-QOL36: lista de síntomas y problemas)											
1	ensayo aleatorio	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45	45	Experimental: 2.49. Control: 0.38 (p=0.007)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICO
Calidad de vida relacionada con salud (ERC estadios 1 a 3) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: KD-QOL36: Efectos de la enfermedad renal)											
1	ensayo aleatorio	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45	45	Experimental: 1.90 Control: -1.56 (p=0.005)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICO
Calidad de vida relacionada con salud (ERC estadios 1 a 3) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: KD-QOL36: Carga de la enfermedad)											
1	ensayo aleatorio	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45	45	Experimental: -0.45 Control: -15.3 (p<0.001)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICO
Calidad de vida relacionada con salud (ERC estadios 1 a 3) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: KD-QOL36: SF12 componente físico)											
1	ensayo aleatorio	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45	45	Experimental: 1.08. Control: -0.74 (p=0.045).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICO
Calidad de vida relacionada con salud (ERC estadios 1 a 3) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: KD-QOL36: SF12 componente mental)											
1	ensayo aleatorio	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45	45	Experimental: 1.87 Control: -0.73 (p=0.002)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICO

Explicaciones: a. Disminuye un grado: preocupación con el ocultamiento de la asignación y el cegamiento. No mencionan si el análisis fue por intención de tratar.

Tabla 19. Ejercicio aeróbico comparado con manejo estándar para enfermedad renal crónica. [45]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ejercicio en hogar	Ejercicio en centro			
Calidad de vida relacionada con salud (ERC estadios 2 a 4) (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con: SF-36)											
1	ensayo aleatorio ^c	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	14	16	Aumento en puntajes de SF-36 en funcionamiento físico, dolor corporal, percepción global de salud y vitalidad en el grupo entrenado en el centro. En el grupo entrenado en casa mejoraron todos los dominios excepto por el funcionamiento físico.	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICO

Explicaciones: a. Pérdida de un 11 %. No está claro el método de ocultamiento de la asignación. No hay mención a cegamiento

Tabla 20. Ejercicio aeróbico comparado con manejo estándar para enfermedad renal crónica.[46]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ejercicio aeróbico	Manejo estándar			
Funcionamiento físico (ERC secundaria a HTA o DBT) (ejercicio aeróbico intensidad moderada, seguimiento: 16 semanas; evaluado con SF-36)											
1	ensayo aleatorio	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	25	21	15,72 (IC95% 3,07 – 28,4)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
Vitalidad (ERC secundaria a HTA o DBT) (ejercicio aeróbico intensidad moderada, seguimiento: 16 semanas; evaluado con SF-36)											
1	ensayo aleatorio ^b	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	25	21	12,96 (IC95% 0,04 – 28,88)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
Dolor corporal (ERC secundaria a HTA o DBT) (ejercicio aeróbico intensidad moderada, seguimiento: 16 semanas; evaluado con SF-36)											
1	ensayo aleatorio ^b	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	25	21	21,29 (IC95% 3,54 – 39,04)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO

Explicaciones: a. No está clara la secuencia de randomización, ni la asignación. No hay mención a cegamiento. b. IC amplios

Autocuidado

Tabla 21. Intervenciones de autocuidado comparado con manejo usual para enfermedad renal crónica. [47]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Autocuidado	Manejo usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 13.4 meses)												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	39/981 (4.0%)	26/681 (3.8%)	RR 1.13 (0.68 a 1.86)	5 más por 1000 (de 12 menos a 33 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO
Progresión de ERC (riesgo de diálisis) (seguimiento: media 13.4 meses; evaluado con: Riesgo de diálisis)												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	44/937 (4.7%)	26/628 (4.1%)	RR 1.35 (0.84 a 2.19)	14 más por 1000 (de 7 menos a 49 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
Progresión de ERC (cambio en la TFGe) (seguimiento: media 13.4 meses; evaluado con: cambio en la TFGe)												
8	ensayos aleatorios	serio ^d	muy serio ^e	no es serio	muy serio ^b	ninguno	657	658	SMD 0.01 SD menos (0.23 menos a 0.21 más)		⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones:

- Disminuye un grado: dos estudios con ocultamiento de la aleatorización incierto, dos estudios con alto riesgo de sesgo por cegamiento de los participantes.
- Disminuye dos grados: Intervalo cruzan dos umbrales de importancia clínica.
- Disminuye un grado: Intervalo cruza un umbral de importancia clínica.
- Disminuye un grado: dos estudios con alto riesgo de sesgo por cegamiento de los participantes, dos estudios con ocultamiento de la asignación incierto y uno con alto riesgo.
- Disminuye dos grados: I-cuadrado, 64 %.

Tabla 22. Programas de autocuidado comparado con manejo usual para enfermedad renal crónica. Lee MC [48]

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Programa autocuidado	Manejo usual			
Calidad de vida (seguimiento: rango 4 semanas a 3 meses; evaluado con: SF-36 (componente físico))											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	muy serio ^c	ninguno	141	146	SMD 0.32 SD más (0.22 menos a 0.86 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO
Calidad de vida (seguimiento: rango 4 semanas a 3 meses; evaluado con: SF-36 (componente mental))											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	muy serio ^c	ninguno	141	146	SMD 0.51 SD más (0.28 más a 0.75 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO

CI: Intervalo de confianza; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones:

- a. Disminuye un grado: riesgo de sesgo en cegamiento de participantes.
- b. Disminuye dos grados: Población con estadio final de ERC o 4-5.
- c. IC cruzan son amplios y cruzan el no efecto

Estatinas

Tabla 23. Estatinas comparado con placebo en enfermedad renal crónica estadio no terminal (Desenlaces Renales). [49]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estatinas	Placebo	Riesgo Relativo	Riesgo Absoluto		
Excreción urinaria de albúmina (UAER) (Dosis 20-40 mg/d; seguimiento: 0.5 a 3 años)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	69	62	-26,73 µg/min (IC95% -51.04 a -2.43)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
Proteinuria de 24 horas (Dosis 5-60 mg/d; seguimiento: 0.5 a 2 años)												
7	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	195	196	-682.68 mg (IC95% -886.72 a -478.63)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Eventos renales (Dosis 10-40 mg/d; seguimiento: 2 a 4,9 años)												
4	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1463/4860 (30.1%)	1523/4870 (31.3%)	RR 0,96 (IC95% 0,91 a 1,01)	31 menos por 1000 (de 28 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (Dosis 5-80 mg/d; seguimiento: 0.5 a 4,9 años)												
11	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	957/16160 (5.9%)	1244/16397 (7.6%)	RR 0,78 (IC95% 0,72 a 0,84)	17 menos por 1000 (de 21 menos a 12 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza críticamente baja valorada por AMSTAR 2 b. Heterogeneidad i^2 64% c. heterogeneidad i^2 51%

Tabla 24. Estatinas comparado con placebo o dieta para población sin ECV establecida (según RCVG menor a 18 % a 10 años).[50]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Placebo o dieta	Estatinas	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: rango 6 meses a 5,3 años Nº de participantes: 79.495 (23 ECA) ^{1.a}	RR 0,90 (0,84 a 0,97)	4,1%	3,7% (3,5 a 4)	0,4% menos (0,7 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas ante RCVG menor a 18% muy probablemente reduzcan la mortalidad por todas las causas.
Infarto de miocardio no fatal (IAM no fatal) Seguimiento: rango 6 meses a 5,3 años Nº de participantes: 49.612 (12 ECA) ^{1.a}	RR 0,64 (0,49 a 0,84)	1,8%	1,2% (0,9 a 1,5)	0,6% menos (0,9 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas muy probablemente reduzcan los IAM no fatales ante RCVG menor a 18% a 10 años.
Accidente cerebro vascular no fatal (ACV no fatal) Seguimiento: rango 6 meses a 5,3 meses Nº de participantes: 37.333 (9 ECA) ^{1.a}	RR 0,81 (0,68 a 0,96)	1,6%	1,3% (1,1 a 1,5)	0,3% menos (0,5 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas muy probablemente reduzcan los ACV no fatales ante RCVG menor a 18% a 10 años.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo						

Explicaciones:

a. La mediana de edad de los participantes fue de 58 años (rango 51 a 76), la mediana de hombres del 62%, la media de Diabetes fue del 7% (rango 0% a 35%) y la HTA 47% (rango 16% a 100%).

b. Riesgo de sesgo: la mayoría de los estudios presentaba moderado riesgo de sesgo (principalmente no claro ocultamiento en la asignación). Algunos autores habían recibido soporte económico de laboratorios de estatinas dentro de los 3 años previos a este MA.

Tabla 25. Estatinas comparado con placebo para prevención primaria [51]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin estatinas	Con estatinas	Diferencia		
Mortalidad total Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 48.060 (13 ECA) ¹	OR 0,86 (0,79 a 0,94)	5,2%	4,5% (4,1 a 4,9)	0,7% menos (1 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA a	Las estatinas muy probablemente disminuyan la mortalidad total, en comparación con placebo.
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 48.049 (4 ECA) ¹	RR 0,73 (0,67 a 0,80)	3,4%	2,5% (2,3 a 2,8)	0,9% menos (1,1 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas reducen los ECVM, en comparación con placebo.
Enfermedad coronaria Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 48.049 (14 ECA) ¹	RR 0,73 (0,67 a 0,80)	4,7%	3,4% (3,1 a 3,7)	1,3% menos (1,5 menos a 0,9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas reducen la enfermedad coronaria fatal y no fatal, en comparación con placebo.
ACV fatal y no fatal Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 40.295 (10 ECA) ¹	RR 0,78 (0,68 a 0,89)	2,2%	1,7% (1,5 a 2)	0,5% menos (0,7 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas reducen el ACV fatal y no fatal, en comparación con placebo.
Revascularización Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 42.493 (7 ECA) ¹	RR 0,62 (0,54 a 0,72)	2,2%	1,3% (1,2 a 1,6)	0,8% menos (1 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas reducen la revascularización, en comparación con placebo.
Colesterol LDL Evaluado con: mg/dL Nº de participantes: 16 ECA ¹	diferencia de medias 38,67 mg/dL menor (IC95% -44,85 a -32,86 menor)			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas reducen el colesterol LDL, en comparación con placebo.	
Colesterol Total Evaluado con: mg/dL Nº de participantes: 14 ECA ¹	diferencia de medias -40,60 mg/dL menor (IC95% -29,38 a -52,20 mg/dL menor).			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas reducen el colesterol total, en comparación con placebo.	

Explicaciones: a. Inconsistencia: solo el ensayo JUPITER mostró una fuerte evidencia de una reducción en la mortalidad total.

Tabla 26. Estatinas comparado con placebo en ERC. [52][53][53,54][55]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin estatinas	Con estatinas	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: rango 1 a 2 años Nº de participantes: 4978 (2 ECA) ¹	RR 0,71 (0,57 a 0,89)	6,9%	4,9% (3,9 a 6,1)	2,0% menos (3 menos a 0,8 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC no terminal, probablemente disminuyan la mortalidad por todas las causas.
Mortalidad cardiovascular Seguimiento: rango 2 a 5 años Nº de participantes: 19.059 (7 ECA) ²	RR 0,77 (0,69 a 0,87)	6,0%	4,6% (4,1 a 5,2)	1,4% menos (1,9 menos a 0,8 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC no terminal, muy probablemente disminuyan la mortalidad cardiovascular.
Infarto Agudo de Miocardio (IAM) no fatal Seguimiento: rango 1 a 2 años Nº de participantes: 5.842 (3 ECA) ¹	RR 0,66 (0,50 a 0,86)	4,3%	2,8% (2,1 a 3,7)	1,5% menos (2,1 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC no terminal, disminuyen los IAM.
Accidente cerebro vascular (ACV) Seguimiento: rango 1 a 2 años Nº de participantes: 5.842 (3 ECA) ¹	RR 0,73 (0,50 a 1,06)	2,2%	1,6% (1,1 a 2,4)	0,6% menos (1,1 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC no terminal, muy probablemente disminuyan los ACV.
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) Nº de participantes: 36.033 (13 ECA) ²	RR 0,72 (0,66 a 0,79)	18,5%	13,4% (12,2 a 14,7)	5,2% menos (6,3 menos a 3,9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC no terminal, disminuyen los ECVM.
LDL Evaluado con: mg/dL Seguimiento: 5 años Nº de participantes: (1 ECA) ³	El tratamiento con estatina de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día) reduce LDL de 134,4 mg/dL a 79,6 mg/dL (-54,8 mg/dl); en comparación con grupo placebo de 134,3 a 121,9 mg/dL.			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas de alta intensidad disminuyen el LDL.	
Cambio en función renal Evaluado con: mL/min/1,73 m ² Seguimiento: rango 2 años a 5 años Nº de participantes: 4500 (3 ECA) ⁴	DM 1,09 mL/min/1,73 m² más alto. (0,35 más alto a 1,82 más alto)			⊕⊕⊕⊕ ALTA	No se detectaron cambios en la función renal con el uso de estatinas en prevención primaria en personas con ERC.	

Explicaciones:

a. Inconsistencia.

b. Evidencia indirecta: seis de los siete estudios eran en prevención secundaria.

c. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, señala la posibilidad tanto de beneficio como de daño.

Tabla 27. Estatinas (moderada/alta) comparado con placebo en personas con diabetes (para prevención primaria) [56]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin estatinas	Con estatinas	Diferencia		
LDL para mortalidad total seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.278 (14 ECA) ¹	RR 0,91 (0,82 a 1,02)	11,9%	10,8% (9,8 a 12,1)	1,1% menos (2,1 menos a 0,2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a b}	Por cada 38 mg/dl de reducción del LDL, se reduciría el 9% en la mortalidad por todas las causas en personas con diabetes.
LDL para mortalidad vascular seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.362 (14 ECA) ¹	RR 0,87 (0,76 a 1,00)	7,2%	6,3% (5,5 a 7,2)	0,9% menos (1,7 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/dl de reducción del LDL, muy probablemente reduzca el 13% en la mortalidad vascular en personas con diabetes.
LDL para ECVM seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 8.917 (14 ECA) ¹	RR 0,79 (0,72 a 0,86)	19,2%	15,2% (13,8 a 16,5)	4,0% menos (5,4 menos a 2,7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/dl de reducción del LDL, muy probablemente se reduzca el 21% en los ECVM en personas con diabetes.
LDL para IAM no fatal o muerte coronaria seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.324 (14 ECA) ¹	RR 0,78 (0,69 a 0,87)	10,5%	8,2% (7,2 a 9,1)	2,3% menos (3,3 menos a 1,4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/d de reducción del LDL, muy probablemente se reduzca el 22% en los IAM (fatales y no fatales) en personas con diabetes.
LDL para revascularización coronaria seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.359 (14 ECA) ¹	RR 0,75 (0,64 a 0,88)	6,7%	5,0% (4,3 a 5,9)	1,7% menos (2,4 menos a 0,8 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/d de reducción del LDL muy probablemente se reduzca el 25% en las revascularizaciones coronarias en personas con diabetes.
LDL para ACV seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.278 (14 ECA) ¹	RR 0,79 (0,67 a 0,93)	5,4%	4,3% (3,6 a 5)	1,1% menos (1,8 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/d de reducción del LDL muy probablemente se reduzca el 21% en los ACV en personas con diabetes.

Explicaciones:

a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, esto es, se incluye tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

b. Evidencia indirecta: desenlace subrogado (expresa los RR por cada 38 mg/dL de LDL) e incluye un 37% de población con ECV establecida.

Agentes Reductores de Ácido Úrico

Tabla 28. Alopurinol vs placebo en pacientes con ERC estadios 3 y 4. [57]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Allopurinol	Placebo	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Declinación del FGe en un 40% (a las 104 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	47/166 (28%)	37/167 (22%)	1,28 (IC95% 0,88-1,86)	62 más por 1.000 (de 27 menos a 191 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Declinación del FGe en un 30% (a las 104 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	70/170 (41%)	63/172 (37%)	1,12 (IC95% 0,86-1,47)	44 más por 1.000 (de 51 menos a 172 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Enfermedad renal terminal (a las 104 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	25/171 (15%)	19/175 (11%)	1,35 (IC95% 0,77-2,33)	38 más por 1.000 (de 25 menos a 144 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa (a las 104 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	11/157 (7%)	6/162 (4%)	1,89 (IC95% 0,72-4,99)	33 más por 1.000 (de 10 menos a 148 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones:

- a. Riesgo incierto de sesgo por detención temprana
- b. Estadios renales 3 y 4

Tabla 29. Febuxostat comparado con placebo u otro agente hipouricemiante en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia. [58]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Febuxostat	Placebo u otro agente			
Ácido Úrico en sangre											
9	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	516	516	DM -2.50 (IC95% -3.35 a -1.66)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad											
5	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^d	serio ^c	serio ^e	ninguno	172	167	DM 0,05 (IC95% -0,48 a 0,51)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de Filtrado glomerular estimada (Diferentes estadios de ERC)											
6	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^f	serio ^c	serio ^e	ninguno	421	421	DM 2,05 (IC95% -0,24 a 5,72)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de Filtrado glomerular estimada (ERC estadio 3, Duración de tratamiento 3 y 27 meses)											
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	240	241	DM 0,40 (IC95% -1,46 a 2,25)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Presión Sistólica (mmHg) (Diferentes estadios de ERC)											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	295	296	DM -4,4 (IC95% -8,08 a -0,8)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Presión Diastólica (mmHg) (Diferentes estadios de ERC)											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^c	serio ^e	ninguno	295	296	DM -3,08 (IC95% -6,25 a 0,08)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: **a.** Riesgo evaluado por AMSTAR 2 con una confianza baja. **b.** Heterogeneidad i^2 97%. **c.** Incluye pacientes en diferentes estadios de ERC. **d.** Heterogeneidad i^2 91%. **e.** IC95% amplios Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta. **f.** Heterogeneidad i^2 34%

Tabla 30. Febuxostat comparado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia. [58]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Febuxostat	Placebo			
Ácido Úrico (mg/dl) en sangre											
6	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	406	411	DM -2.50 (IC95%, -3.35 a -1.66)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de Filtrado glomerular estimada (Diferentes estadios de ERC)											
3	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^d	serio ^c	serio ^e	ninguno	311	316	DM 2.36 (IC95%, -1,62 a 6,33)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones:

- Riesgo evaluado por AMSTAR 2 con una confianza críticamente baja.
- Heterogeneidad i^2 81%
- Incluye pacientes en diferentes estadios de ERC
- Heterogeneidad i^2 63%
- IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta.

Tabla 31. Agentes reductores de ácido úrico (inhibidores de la xantina oxidasa, agentes uricosúricos o uricasa) comparado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia. [59]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Agentes reductores de ac úrico	Placebo	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Progresión de enfermedad renal: Diálisis al año												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	1/25 (4%)	1/26 (3,8%)	1,04 (IC95% 0,07 a 15,74)	2 más por 1000 (de 36 menos a 567 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Progresión de enfermedad renal: Diálisis a los 2 años												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio	ninguno	1/109 (0,9%)	4/109 (3,7%)	0,4 (IC95% 0,05 a 3)	22 menos por 1000 (de 35 menos a 73 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa a los 6 mese												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	10/248 (4%)	6/250 (2,4%)	1,66 (IC95% 0,61 a 4,48)	16 más por 1000 (de 9 menos a 84 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa a los 2 años												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	0/109	7/109	0,13 (IC95% 0,02 a 1,06)	56 menos por 1000 (de 62 menos a 4 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Ácido Úrico plasmático en mmol/L a los 6 meses												

3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	123	123	DM -100.73 (IC95% -166.80 a -34.65]	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Ácido Úrico plasmático en mmol/L al año											
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	122	131	DM -173.88 (IC95% -268.42 a -79.35)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Ácido Úrico plasmático en mmol/L a los 2 años											
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	78	85	DM -89.49 (IC95% [-115.62 a -63.36)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Filtrado glomerular estimado a los 6 meses											
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	123	123	DM 4,91 (IC95% 1,06 a 8,76)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Filtrado glomerular estimado a los 2 años											
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	78	86	DM 4.00 (IC95% -3.28 a 11.28)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Creatinina sérica (mol/L) al año											
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	40	43	DM -73.35 (IC95% -107.28 a -39.41)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Presión Sistólica (mmHg) al año											
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	82	82	DM -0.80 (IC95% -7.87 a 6.26)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Presión Diastólica (mmHg) al año											
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	82	82	DM 0.71 (IC95% -3.94 a 5.35)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: **a.** Pacientes en diferentes estadios de enfermedad **b.** IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta.

Antagonistas del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Tabla 32. Antagonista de la aldosterona comparado con placebo o tratamiento habitual [60]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antagonistas de la aldosterona	Placebo o cuidado habitual	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Falla renal, Enfermedad renal terminal (ERT) (Pacientes con proteinuria y FG >30 ml/min/1,73m2)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	2/42 (4,8%)	0/42 (0)	RR 3 (IC95% 0,33 a 27,65)	41 menos por 1000 (de 46 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proteinuria (Pacientes con diabetes)												
7	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	381	191	DMS -0.46 (IC95% [-0.64 a -0.27])		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Proteinuria (Pacientes sin diabetes)												
5	ensayos aleatorios	serio ^d	muy serio ^e	serio ^b	serio ^c	ninguno	184	183	DMS -0.68 (IC95% -1.57 a 0.21)		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Filtración glomerular (ml/min/1.73m2) (Pacientes con diabetes)												
8	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	402	208	DMS -4.43 (IC95% -8.35 a -0.51)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Filtración glomerular (ml/min/1.73m2) (Pacientes sin diabetes)												
3	ensayos aleatorios	serio ^d	serio ^f	serio ^b	serio ^c	ninguno	151	150	DMS -2.26 (IC95% -8.69 a 4.18)		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Injuría Renal aguda												
5	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	47/1178 (4%)	8/268 (3%)	1.94 (IC95%)	26 menos por 1000 (de 29)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

									0,99 a 3,79)	menos a 3 más)		
Muerte por cualquier causa												
4	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	1/213 (0,5%)	3/208 (1,4%)	0.58 (IC95% 0,10 a 3,50)	13 menos por 1000 (de 14 menos a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos cardiovasculares												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	11/881 (1,2%)	5/186 (2,7%)	0.58 (IC95% 0,10 a 3,50)	23 menos por 1000 (de 26 menos a 2 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Accidente cerebrovascular isquémico												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	4/1040 (0,4%)	2/193 (1%)	0.65 (IC95% 0,12 a 3,44)	9 menos por 1000 (de 10 menos a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Presión arterial sistólica												
14	ensayos aleatorios	serio ^d	muy serio ^e	serio ^b	no es serio	ninguno	455	456	DMS -4,98 (IC95% -8,22 a -1,75)		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hipercalcemia												
17	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	102/2046 (5%)	24/955 (2,5%)	2.17 (IC95% 1,47 a 3,22)	29 más por 1000 (de 12 a 56 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ginecomastia												
17	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	10/141 (7.1%)	0/140	5,14 (IC95% 1,14 a 23.23)	0	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: **a.** Estudios principales con riesgo alto de sesgo por datos incompletos en el desenlace. **b.** Pacientes con ERC en diferentes estadios. **c.** 5% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta. **d.** Estudios individuales con riesgo incierto en la randomización y asignación de la intervención. **e.** Heterogeneidad 93%. **f.** Heterogeneidad 43%. **g.** Heterogeneidad 87%.

Tabla 33. Antagonista de la aldosterona más inhibidores RAS vs placebo o tratamiento habitual ([60])

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antagonistas de la aldosterona + 1 o 2 RAS	Placebo o cuidado habitual	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Hipercalcemia												
15	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	70/1412 (4,8%)	17/565 (0)	2.22 (IC95% 1,42 a 3,46)	36 más por 1000 (de 13 a 74 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: **a.** Estudios individuales con riesgo incierto en la randomización y asignación de la intervención **b.** Pacientes con ERC en diferentes estadios

Tabla 34. Antagonista de la aldosterona más inhibidores RAS vs diurético más inhibidores RAS ([60])

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antagonistas de la aldosterona más 1 o 2 RAS	Diuréticos más RAS			
Proteinuria											
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	74	65	DMS -1.59 (IC95% [-3.80 a 0.62])	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Filtrado glomerular (Pacientes con ACR > 300 mg/g; enfermedad estable los últimos 3 meses; FG > 30 mL/min/1.73 m ²)											
1	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	62	60	DMS 2.00 (IC95% -26.31 a 30.31)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Presión arterial sistólica											
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	80	70	DMS -3.79 (IC95% [-14.36 a 6.79])	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

a. Estudios individuales con riesgo incierto en la randomización y asignación de la intervención. **b.** Pacientes con ERC en diferentes estadios. **c.** IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta. **d.** Estudios con riesgo de sesgo por datos incompletos en el desenlace

Tabla 35. Espironolactona vs bloqueantes de los canales de calcio ([60])

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Espironolactona	Bloqueantes de canales de calcio	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Presión arterial sistólica												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	23	14	DM 1.00 (IC95% -5,84 a 7,84)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

a. Sesgo de selección de reporte. b. Pacientes con ERC en diferentes estadios. c. IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta.

Tabla 36. Espironolactona + ECA/ARA2/ambos vs ECA o ARA2 ([60])

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Espironolactona + ECA/ARA2 /ambos	ECA o ARA2	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Hipercalemia												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	20/338 (5,9%)	6/162 (3,7%)	1.62 (IC95% 0,66 a 3,95)	23 más por 1000 (de 13 menos a 109 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

a. Incertidumbre sobre la secuencia de randomización y asignación. Sesgo de selección de reporte. b. Pacientes con ERC en diferentes estadios. c. IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta

Tabla 37. Finerenone vs Esplerenone ([60])

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Finerenone	Eplerenona	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Hipercalemia												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	34/811 (5,9%)	10/212 (3,7%)	0,89 (IC95% 0,45 a 1,77)	5 menos por 1000 (de 26 menos a 36 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	21/834 (2,5%)	8/221 (3,6%)	0,70 (IC95% 0,31 a 1,55)	11 menos por 1000 (de 12 a 21 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: **a.** Pacientes con ERC en diferentes estadios. **b.** IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta

Tabla 38. Espironolactona más ECA y ARA2 vs ECA ([60])

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Finerenone	Eplerenona	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Hipercalcemia												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	9/64 (5,9%)	3/64 (3,7%)	0.89 (IC95% 0,45 a 1,77)	5 menos por 1000 (de 26 menos a 36 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	64	64	DM 7,10 (IC95% 6,25 a 7,95)		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Presión arterial sistólica												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	64	64	DM -9.20 (IC95% -9.65 a -8.75)		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Sesgo en la asignación y por pérdida de ciego b. Pacientes con ERC en diferentes estadios c. IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta

Tabla 39. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) vs placebo. [61]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ARM más 1RAS	Placebo	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Cambio en el radio albúmina/creatinina UACR												
11	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	889	547	DM -24,55% (IC95% -29,57 a -19,53)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Cambio en la Excreción urinaria de albumina 24h												
5	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^d	serio ^c	no es serio	ninguno	121	121	DM -32,47% (IC95% -41,1 a -23,85)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Cambio en el radio proteína/creatinina UPCR												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	112	117	DM -53,93% (IC95% -79 a -28,86)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
Cambio en albuminuria y excreción urinaria de proteínas												
19	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^e	serio ^c	no es serio	ninguno	1108	766	DM -1,02% (IC95% -1,34 a -0,63)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Filtrado glomerular												
8	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	653	364	DM -2,82% (IC95% -3,98 a -1,66)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Hipercalcemia												
6	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	39/404 (9,7%)	6/232 (2,6%)	4,44 (IC95% 1,99 a 9,93)	89 más por 1000 (de 26 a 231 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo por AMSTAR-2. b. Heterogeneidad 52%. c. Pacientes en diferentes estadios de ERC. d. Heterogeneidad 75%. e. Heterogeneidad 93%

Tabla 40. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) vs antagonistas del sistema renina angiotensina [61]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ARM más 1RAS	Bloq RAS	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Cambio en el radio albúmina/creatinina UACR												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	muy serio ^c	ninguno	101	100	DM -14,26% (IC95% -51 a 22,5)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Cambio en la Excreción urinaria de albumina 24h												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	muy serio ^c	ninguno	52	45	DM -37,1% (IC95% -340 a 266)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Cambio en el radio proteína/creatinina UPCR												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	32	33	DM -48,2% (IC95% -69,9 a -26,45)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Cambio en albuminuria y excreción urinaria de proteínas												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^e	serio ^b	muy serio ^c	ninguno	52	45	DM -1,15% (IC95% -10,56 a 8,26)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Hipercalcemia												
5	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	32/428 (9,7%)	16/427 (2,6%)	1,7 (IC95% 1,03 a 2,8)	26 más por 1000 (de 1 a 68 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo por AMSTAR-2. b. Pacientes en diferentes estadios de ERC. c. IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta

Tabla 41. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) vs diuréticos [61]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ARM más 1RAS	Diuréticos				
Cambio en el radio albúmina/creatinina UACR												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	ninguno	62	59	DM -6,2% (IC95% -43,5 a 31,1)	⊕○○○ MUY BAJA		CRÍTICO
Cambio en la Excreción urinaria de albumina 24h												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	muy serio ^d	ninguno	54	55	DM -25% (IC95% -54,5 a 4,52)	⊕○○○ MUY BAJA		CRÍTICO
Cambio en el radio proteína/creatinina UPCR												
5	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	32	32	DM -48,2% (IC95% -69,9 a -26,4)	⊕○○○ MUY BAJA		CRÍTICO
Cambio en albuminuria y excreción urinaria de proteínas												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	muy serio ^d	ninguno	33	30	DM 0,88% (IC95% -2,42 a 4,17)	⊕○○○ MUY BAJA		CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo por AMSTAR2 b. heterogeneidad 75% c. Pacientes en diferentes estadios de ERC d. IC95% amplios. Considerando los extremos del intervalo de confianza la toma de decisión sería opuesta

Tabla 42. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) vs bloqueantes cálcicos [61]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ARM más 1RAS	Diuréticos	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Cambio en el radio albúmina/creatinina UACR												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	129	125	DM -22,8% (IC95% -24,5 a -20,4)		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo por AMSTAR-2 b. Pacientes en diferentes estadios de ERC

Inhibidores del sistema de renina angiotensina-aldosterona (ISRAA: IECA/ARAI)

Tabla 43: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) comparado con Placebo para Enfermedad renal crónica

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Progresión de enfermedad renal crónica (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con :Falla renal: duplicación de la creatinina serica, disminución de 50% de TFG o estado final de ERC)												
34 (n 21491)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			OR 0.61 (0.47 a 0.79)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 3,6 años)												
34 (n21491)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			OR 0.87 (0.74 a 1.01)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Eventos cardiovasculares mayores (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : IAM, ECV, falla renal, muerte cardiovascular)												
34 (n 21491)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			OR 0.82 (0.71 a 0.92)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Hipercalcemia)												
43	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			OR 2.16 (1.24 a 3.68)	2 mas por 1,000 (de 1 mas a 4 mas)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Efectos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Tos)												
68	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			OR 6.39 (2.31 a 15.49)	6 mas por 1,000 (de 2 mas a 15 mas)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Hipotension)												
29	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			OR 1.44 (0.81 a 1.63)	1 mas por 1,000 (de 1 menos a 2 mas)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Efectos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Angioedema o edema)												
26	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno			OR 47.88 (0.08 a 69.48)	48 mas por 1,000 (de 0 mas a 69 mas)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Imprecisión: el IC95% atraviesa la línea de no efecto, comprendiendo sus extremos tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

b. Intervalo de confianza muy amplio

Bibliografía:

Xinfang Xie, PhD,1, * Youxia Liu, PhD,1, * Vlado Perkovic, MBBS,2 Xiangling Li, MD,3 Toshiharu Ninomiya, PhD,2 Wanyin Hou, MD,1 Na Zhao, PhD,1 Lijun Liu, MD,1 Jicheng Lv, MD,1,2 Hong Zhang, MD, PhD,1 and Haiyan Wang, MD, PhD1, Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized ClinicalTrials.,doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011

Tabla 44: Antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARAII) comparado con placebo para enfermedad renal crónica

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA II)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Progresión de enfermedad renal crónica (evaluado con Falla renal: duplicación de la creatinina serica, disminucion de 50% de TFG o estadio final de ERC) (seguimiento: media 3,6 años)												
7 (n 4854)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			OR 0.70 (0.52 a 0.89)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: media 3,6 años)												
7 (n 4854)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			OR 0.99 (0.78 a 1.21)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Eventos cardiovasculares mayores (evaluado con : IAM, ECV, falla renal, muerte cardiovascular) (seguimiento: media 3,6 años)												
7 (n 4854)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			OR 0.76 (0.62 a 0.89)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Hipercalcemia)												
43	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			OR 1.89 (1.02 a 3.03)	2 mas por 1,000 (de 1 mas a 3 mas)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Tos)												
68	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			OR 0.56 (0.10 a 1.74)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 2 mas)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Hipopension)												
29	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			OR 1.40 (0.69 a 1.63)	1 mas por 1,000 (de 1 menos a 2 mas)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 3,6 años ; evaluado con : Angioedema o edema)												
26	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{a,b}	ninguno			OR 72.70 (0.12 a 217.20)	73 mas por 1,000 (de 1 menos a 217 mas)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. imprecisión: el IC95% atraviesa la línea de no efecto, comprendiendo sus extremos tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

b. Intervalo de confianza muy amplio

Bibliografía:

Xinfang Xie, PhD,1, * Youxia Liu, PhD,1, * Vlado Perkovic, MBBS,2 Xiangling Li, MD,3 Toshiharu Ninomiya, PhD,2 Wanyin Hou, MD,1 Na Zhao, PhD,1 Lijun Liu, MD,1 Jicheng Lv, MD,1,2 Hong Zhang, MD, PhD,1 and Haiyan Wang, MD, PhD1, Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized ClinicalTrials, .doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011

Tabla 45.a. IECA/ARAII comparado con placebo para personas con diabetes, normotensos con albuminuria A2 (30 a 300 mg/d) antes llamada microalbuminuria [62,87] [88]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	IECA/ARAII	Diferencia		
Regresión a normoalbuminuria Seguimiento: media 52 semanas Nº de participantes: 105 (1 ECA) 1	RR 10,59 (1,40 a 79,80)	1,9%	19,6% (2,6 a 100)	17,8% más (0,7 más a 145,9 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Los IECA/ARAII aumentarían la regresión a normoalbuminuria en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria
Eventos adversos Seguimiento: media 52 semanas Nº de participantes: 342 (1 ECA) 1	RR 1,03 (0,98 a 1,08)	94,3%	97,1% (92,4 a 100)	2,8% más (1,9 menos a 7,5 más)	⊕⊕○○ BAJA ^c	Los IECA/ARAII podrían no asociarse a un mayor riesgo de eventos adversos en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria.
Eventos adversos serios Seguimiento: media 52 semanas Nº de participantes: 342 (1 ECA) 1	RR 1,43 (0,73 a 2,83)	7,5%	10,7% (5,5 a 21,1)	3,2% más (2 menos a 13,7 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	Los IECA/ARAII podrían asociarse con mayor riesgo de presentar eventos adversos serios en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria
Mortalidad Seguimiento: media 2,3 años Nº de participantes: 10377 (26 ECA) 2	OR 1,02 (0,90 a 1,15)	12,1%	12,3% (11 a 13,7)	0,2% más (1,1 menos a 1,6 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{e,f}	Los IECA/ARAII podrían no tener efecto sobre la mortalidad en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria
Progresión a enfermedad renal en etapa terminal (ERET) Seguimiento: media 2,3 años Nº de participantes: 140 (2 ECA) 2, ^h	OR 0,33 (0,03 a 3,61)	4,3%	1,5% (0,1 a 14,1)	2,9% menos (4,2 menos a 9,7 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{d,g}	Existe incertidumbre acerca del efecto de los IECA/ARAII sobre la progresión a enfermedad renal crónica terminal en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria
Duplicación de creatinina Seguimiento: rango 12 meses a 5 años Nº de participantes: 140 (2 ECA) 2	OR 0,22 (0,07 a 0,71)	17,9%	4,6% (1,5 a 13,4)	13,3% menos (16,4 menos a 4,5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^e	Los IECA/ARAII probablemente reduzca la tasa de duplicación de la creatinina en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria

Explicaciones:

- a. Los resultados de este ECA corresponden a un análisis post hoc.
- b. Bajo número de eventos en ambas ramas.
- c. Los eventos adversos se encontraban reportados en el grupo de pacientes hipertensos y normotensos sin distinción.
- d. Bajo número de eventos e IC95% que incluye la posibilidad de daño y beneficio.
- e. El 50% de los estudios incluidos tenían alto riesgo de sesgo.
- f. La mayoría de los pacientes eran hipertensos.
- g. Alto riesgo de sesgo.
- h. Los datos corresponden al metaanálisis de los estudios que reportaron resultados en normotensos realizado por el equipo elaborador disponible en la guía.

Tabla 45.b. Combinación de IECA + ARAII comparado con ARAII en personas con nefropatía diabética. [65]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		ARAII	Combinación ARAII + IECA	Diferencia		
Hiperkalemia seguimiento: media 2,2 años Nº de participantes: 1.448 (1 ECA) ¹	HR 2,8 (1,8 a 4,3)	4,4%	11,9% (7,8 a 17,7)	7,5% más (3,4 más a 13,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IECA+ARAII probablemente aumenten la hiperkalemia ante nefropatía diabética comparado con ARAII
Insuficiencia renal aguda seguimiento: media 2,2 años Nº de participantes: 1.448 (1 ECA) ¹	HR 1,7 (1,3 a 2,2)	11,0%	18,0% (14,1 a 22,7)	7,0% más (3,1 más a 11,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IECA+ARAII probablemente aumenten la insuficiencia renal aguda ante nefropatía diabética comparado con ARAII.
Mortalidad seguimiento: media 2,2 años Nº de participantes: 1.448 (1 ECA) ¹	HR 1,04 (0,73 a 1,49)	8,3%	8.6% (6.1 a 12.1)	0.3% más (2,2 menos a 3,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{ab}	IECA+ARAII podría no modificar la mortalidad ante nefropatía diabética comparado con ARAII

Explicaciones: a. Riesgo de sesgo de selección. b. Imprecisión: el IC95% comprende tanto beneficio como la posibilidad de daño.

Tabla 46.a. ISRAA (IECA o ARAII) comparado con placebo u otro antihipertensivo en personas con HTA y ERC con albuminuria menor o igual 300 mg/g. [62][64]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ISRAA	Con ISRAA	Diferencia		
Evento renal (requerimiento de diálisis o trasplante, duplicación de creatinina o reducción del 50% del FG) N: 1574 (4 ECA) ¹	RR 1,06 (0,85 a 1,32)	14,7%	15,5% (12,5 a 19,3)	0,9% más (2,2 menos a 4,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Los ISRAA probablemente no reducen los eventos renales en personas con HTA y ERC sin proteinuria.
Disminución de albuminuria Nº de participantes: 980 (5 ECA)	-	Disminución media de albuminuria 22,8 mg/d²	-	DM 16,3 mg/d menor (30,1 menor a 2,6 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de ISRAA disminuye la albuminuria en personas con HTA y ERC sin proteinuria
Evento cardiovascular mayor (ECVM: IAM fatal y no fatal, internación por angina de pecho, ACV fatal y no fatal y muerte súbita) Nº de participantes: 208 (4 ECA)	RR 0,64 (0,18 a 2,30)	10,1%	6,5% (1,8 a 23,2)	3,6% menos (8,3 menos a 13,1 más)	⊕⊕○○ BAJA ^b	El uso de ISRAA reduciría de modo similar a otros antihipertensivos los eventos cardiovasculares mayores en personas con HTA y ERC sin proteinuria.

Explicaciones: a. El IC95% comprende tanto beneficio como la posibilidad de daño b. El IC95% es muy amplio y comprende tanto beneficio como la posibilidad de daño

Tabla 46.b. ISRAA (IECA o ARAI) comparado con placebo u otro antihipertensivo en personas con HTA y ERC con proteinuria (albuminuria mayor a 300 mg/g) [62][63]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ISRAA	Con ISRAA	Diferencia		
Evento renal (requerimiento de diálisis o trasplante, duplicación de creatinina o reducción 50% del IFG) Nº de participantes: 2.732 (48 ECA) ¹	RR 0,63 (0,52 a 0,75)	29,9%	18,9% (15,6 a 22,4)	11,1% menos (14,4 menos a 7,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los ISRAA reducen los eventos renales en personas con HTA y ERC con proteinuria
Disminución de proteinuria o microalbuminuria evaluado con: Diferencia de medias Nº de participantes: 2.788 (23 ECA)	-	La media disminución de proteinuria o albuminuria era 1,27 g/día ²	-	DM 0,42 g/día menos (0,58 menos a 0,26 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de ISRAA disminuyen la proteinuria o albuminuria.
Evento cardiovascular mayor (ECVM: compuesto por IAM fatal y no fatal, internación por angina de pecho, ACV fatal y no fatal y muerte súbita) Nº de participantes: 2.326 (15 ECA)	RR 0,77 (0,51 a 1,16)	4,3%	3,3% (2,2 a 5)	1,0% menos (2,1 menos a 0,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA _b	El uso de ISRAA muy probablemente reducen los eventos cardiovasculares mayores en personas con HTA y ERC con albuminuria.
Hiperkalemia Nº de participantes: 2.356 (14 ECA)	RR 2,01 (1,07 a 3,77)	1,2%	2,4% (1,3 a 4,6)	1,2% más (0,1 más a 3,4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de ISRAA aumenta el riesgo de hiperkalemia en personas con HTA y ERC con proteinuria.
Hipotensión arterial Nº de participantes: 1.557 (10 ECA)	RR 1,21 (0,64 a 2,28)	2,1%	2,5% (1,3 a 4,7)	0,4% más (0,7 menos a 2,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA _c	El uso de ISRAA es probable que no aumente el riesgo de hipotensión arterial en personas con HTA y ERC con proteinuria.

Explicaciones:

- Proteinuria: definido como proteinuria de 24hs mayor a 500 mg o índice albúmina/creatinina mayor a 300 mg/g
- El IC95% comprende tanto beneficio como la posibilidad de daño.
- El IC95% comprende tanto la posibilidad del efecto adverso en el grupo intervención como en el grupo control.

Anticoagulantes

Tabla 47. DOCS vs warfarina en pacientes con ERC estadio 3 e indicación de anticoagulación (Fibrilación auricular o enfermedad tromboembólica). [66]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DOCS ^c	Warfarina ^d	Hazard Ratio (HR)		
Accidente cerebrovascular isquémico, trombosis sistémicas y/o trombosis venosa profunda											
9	ensayos aleatorios y estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8615	7059	0,81 (IC95% 0,68 a 0,97)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Sangrado mayor											
10	ensayos aleatorios y estudios observacionales	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^e	ninguno	9737	8181	0,85 (IC95% 0,69 a 1,05)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza críticamente baja evaluada por AMSTAR 2. b. Heterogeneidad 67%. c. Rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban y andrivaroxaban. d. RIN 2-3. e IC amplios. Considerando un extremo u otro del IC se tomarían decisiones opuestas.

Tabla 48. DOCS vs placebo en pacientes con ERC con FG entre 50–80 ml/min e indicación de anticoagulación por enfermedad tromboembólica.[67]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DOCS ^c	Placebo	Riesgo Relativo (RR)	Riesgo absoluto (RA)		
Recurrencia de enfermedad tromboembólica (Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	10/507	35/363	0,18 (IC95% 0,05 a 0,68)	79 menos por 1000 (de 92 a 31 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza baja evaluada por AMSTAR 2. b. Dabigatrán y apixaban.

Tabla 49. DOCS vs warfarina en pacientes con ERC con FG entre 50–80 ml/min e indicación de anticoagulación por enfermedad tromboembólica.[67]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DOCS	Warfarina	Riesgo Relativo (RR)	RA		
Recurrencia de enfermedad tromboembólica (Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	94/2918 (3,2%)	110/2871 (3,8%)	0,86 (IC95% 0,61 a 1,22)	5 menos por 1000 (de 15 menos a 8 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Sangrado mayor												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	NI ^c	NI ^c	0,47 (IC95% 0,30 a 0,72)	NC ^d	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Hemorragia en SNC												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	NI ^c	NI ^c	0,62 (IC95% 0,14 a 2,74)	NC ^d	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones:

- Confianza baja evaluada por AMSTAR 2
- IC amplios. Considerando un extremo u otro del IC se tomarían decisiones opuestas.
- NI: ni informa
- No calculable

Tabla 50. Cualquier tratamiento anticoagulante vs warfarina en pacientes con ERC con FG entre 50–80 ml/min e indicación de anticoagulación por enfermedad tromboembólica.[67]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cualquier ACO	Warfarina	RR)	RA		
Recurrencia de enfermedad tromboembólica (Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	muy serio ^c	ninguno	158/4228	152/4204	1,39 (IC95% 0,71 a 1,82)	45 menos por 1000 (de 53 a 18 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza baja evaluada por AMSTAR 2. b. Heterogeneidad 67%. c. IC amplios. Considerando un extremo u otro del IC se tomarían decisiones opuestas.

Tabla 51. Tratamiento anticoagulante vs placebo en pacientes añosos con ERC y fibrilación auricular.[68]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto	Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ACO	Placebo	Riesgo Relativo (RR)		
Accidente cerebrovascular isquémico/Accidente isquémico transitorio											
5	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	ninguno	NE ^e	NE ^e	0,91 (IC95% 0,46 a 1,79)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte por cualquier causa											
5	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	NE ^e	NE ^e	0,66 (IC95% 0,54 a 0,79)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Sangrado											
5	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^c	ninguno	NE ^e	NE ^e	1,17 (IC95% 0,86 a 1,6)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza baja evaluada por AMSTAR 2. b. Heterogeneidad >75%. c. Pacientes no dialíticos en diferentes estadios de ERC. d. IC amplios. Considerando un extremo u otro del IC se tomarían decisiones opuestas. e. NE: no especificado

Tabla 52. Tratamiento anticoagulante por cualquier causa en pacientes con ERC. DOCS vs Warfarina. [69]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DOCS ^b	Warfarina	Odds Ratio (OR)	RA		
Accidente cerebrovascular isquémico/Embolia Sistémica												
4	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	406/17265 (0,02%)	515/17307 (0,03%)	0,80 (IC95% 0,70 a 0,91)	6 menos por 1000 (de 9 a 3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sangrado mayor												
4	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	749/17252 (4,3%)	903/17289 (5,2%)	0,84 (IC95% 0,77 a 0,92)	8 menos por 1000 (de 12 a 4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sangrado en SNC												
3	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	64/9715 (0,7%)	121/7157 (1,7%)	0,39 (IC95% 0,28 a 0,53)	10 menos por 1000 (de 12 a 7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza baja evaluada por AMSTAR 2 b. Edoxaban, dabigatran, apixaban.

Tabla 53. Tratamiento anticoagulante por cualquier causa en pacientes con ERC. Warfarina vs NO ACO. [69]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Warfarina	NO ACO	Odds Ratio (OR)	RA		
Muerte por cualquier causa												
1	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	95/1425 (6,7%)	130/1221 (10,6%)	0,63 (IC95% 0,49 a 0,81)	37 menos por 1000 (de 51 a 18 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Explicaciones: a. Confianza baja evaluada por AMSTAR 2

Ácido Acetil Salicílico (Aspirina)

Tabla 54. Aspirina comparado con no tratamiento en prevención primaria. [70]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Aspirina	No tratamiento	Diferencia		
Infarto de miocardio seguimiento: rango 4 años a 12 años Nº de participantes: 161680 (13 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	HR 0.85 (0.73 a 0.99)	2.0%	1.7% (1.5 a 2)	0.3% menos (0,5 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	El uso de AAS en prevención primaria muy probablemente disminuye el riesgo de infarto agudo de miocardio
ACV isquémico seguimiento: rango 4 años a 12 años Nº de participantes: 129068 (10 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	HR 0.81 (0.76 a 0.87)	1.5%	1.2% (1.1 a 1.3)	0.3% menos (0,4 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	El uso de AAS en prevención primaria muy probablemente disminuye el riesgo de infarto ACV isquémico
Sangrado intracraneal seguimiento: rango 4 años a 12 años Nº de participantes: 160404 (12 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	HR 1.34 (1.14 a 1.57)	0.3%	0.4% (0.4 a 0.5)	0.1% más (0 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	El uso de AAS en prevención primaria muy probablemente aumenta ligeramente el riesgo de sangrado intracraneal
Sangrado digestivo seguimiento: rango 4 años a 12 años Nº de participantes: 140801 (10 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	HR 1.56 (1.38 a 1.78)	0.5%	0.8% (0.7 a 1)	0.3% más (0,2 más a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	El uso de AAS en prevención primaria muy probablemente aumenta el riesgo de sangrado digestivo

Explicaciones: **a.** Bajo o nulo empleo de estatinas, incluso en ECA recientes **b.** Variable definición de los tipos de sangrados, de acuerdo con cada ECA

Tabla 55. Aspirina comparado con no tratamiento en personas con ECV previo. [71]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certainty	Qué pasa
				Diferencia		
Mortalidad cardiovascular Nº de participantes: 18249 (16 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	RR 0.87 (0.78 a 0.98)	7.6%	6.6% (5.9 a 7.5)	1.0% menos (1,7 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de aspirina luego de un evento cardiovascular se asocia a reducción en la mortalidad cardiovascular
IAM no fatal Nº de participantes: 11265 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	RR 0.69 (0.60 a 0.80)	8.9%	6.2% (5.4 a 7.1)	2.8% menos (3,6 menos a 1,8 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de aspirina luego de un evento cardiovascular se asocia a reducción en los infartos de miocardio no fatales
ACV Nº de participantes: 6984 (10 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	RR 0.81 (0.71 a 0.92)	16.6%	13.4% (11.8 a 15.2)	3.1% menos (4,8 menos a 1,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de aspirina luego de un evento cardiovascular se asocia a reducción en la ocurrencia de ACV de todas las causas
Algún evento cardiovascular mayor Nº de participantes: 18249 (16 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	RR 0.81 (0.75 a 0.87)	19.7%	15.9% (14.8 a 17.1)	3.7% menos (4,9 menos a 2,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de aspirina luego de un evento cardiovascular se asocia a reducción en la ocurrencia de algún evento cardiovascular mayor
Sangrado mayor extracraneal Nº de participantes: 18249 (16 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	RR 2.69 (1.25 a 5.76)	0.1%	0.2% (0.1 a 0.4)	0.1% más (0 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de aspirina luego de un evento cardiovascular se asocia a un incremento menor del riesgo de sangrado mayor extracraneal
ACV hemorrágico Nº de participantes: 18249 (16 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	RR 1.67 (0.97 a 2.90)	0.2%	0.3% (0.2 a 0.6)	0.1% más (0 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de aspirina luego de un evento cardiovascular se asocia a un incremento menor del riesgo de ACV hemorrágico

Inhibidores de los canales de sodio-glucosa (iSGLT2)

Tabla 56. Dapagliflozina comparado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica estadio no terminal y sin diabetes. Estudio DIAMOND.[72]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ISGLT2	Placebo	Riesgo Relativo	Riesgo Absoluto		
Proteinuria de 24 h (Diferencia de media en el cambio porcentual)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	52	52	DM -11,8% (IC95% -30,4 a 12)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
Relación proteína/creatinina (Diferencia de media en el cambio porcentual)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	52	52	DM -6,1% (IC95% -21,7 a 12,5)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
Relación albumina/creatinina (Diferencia de media en el cambio porcentual)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	52	52	DM -17% (IC95% -33,2 a 3,4)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
Filtrado glomerular (Después de 6 semanas de tratamiento)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	52	52	DM -6,6% (IC95% -9 a -4,2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	

Explicaciones: a. IC amplio. Las decisiones tomadas en un extremo y en otro del IC son opuestas.

Tabla 57. Dapagliflozin comparado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica sin diabetes. Estudio DAPA-CKD.[73]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dapagliflozin	Placebo	Hazard Relativo (HR)	Riesgo Absoluto (RA)		
Progresión de enfermedad renal: Diálisis al año												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45/697 (6,5%)	83/701 (11,8%)	0,5 (IC95% 0,35 a 0,72)	57 menos por 1000 (de 75 a 32 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Análisis de subgrupo de pacientes no diabético. Sin datos de sus características, ni rendimiento de la randomización.

Tabla 58 iSGLT2 comparado con placebo para el tratamiento de la nefropatía diabética. [89][90][74][91][73][92]

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		placebo	iSGLT2	Diferencia		
Regresión a normoalbuminuria Seguimiento: media 3,5 años Nº de participantes: 10142 (2 ECA) ¹	En el estudio CANVAS (n=10142), se reportó que el regreso a la normoalbuminuria fue más frecuente en el grupo que recibió canagliflozina que en el que recibió placebo, con un HR 1,71 IC95% 1,51 a 1,91, con una densidad de incidencia de 293,4 vs 187,5 eventos por cada 1000 pacientes/año.				⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Los iSGLT2 en personas con diabetes con microalbuminuria muy probablemente aumente el porcentaje de regresión a normoalbuminuria comparado con placebo.
Progresión a albuminuria A3 (mayor a 300 mg/g antes llamada macroalbuminuria) Seguimiento: media 3,1 años Nº de participantes: 6124 (1 ECA) ²	HR 0,69 (0,61 a 0,79)	16,2%	11,5% (10,2 a 13,1)	4,7% menos (6 menos a 3,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Los iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria probablemente reduzca la progresión a macroalbuminuria comparado con placebo.
Evolución a ERC terminal Seguimiento: rango 2,6 años a 4,2 años Nº de participantes: 38723 (4 ECA) ³	RR 0,65 (0,53 a 0,81)	1,1%	0,7% (0,6 a 0,9)	0,4% menos (0,5 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Los iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria probablemente reduzca la evolución a enfermedad renal crónica terminal comparado con placebo.
Duplicación de creatinina Seguimiento: media 2,6 años Nº de participantes: 4401 (1 ECA) ⁴	HR 0,60 (0,48 a 0,76)	8,5%	5,2% (4,2 a 6,6)	3,3% menos (4,4 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	Los iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria podría reducir el riesgo de duplicación de la creatinina
Muerte de causa cardiovascular Seguimiento: media 2,4 años Nº de participantes: 4304 (1 ECA) ⁵	HR 0,81 (0,58 a 1,12)	3,7%	3,0% (2,2 a 4,2)	0,7% menos (1,5 menos a 0,4 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{d,f,g}	Existe incertidumbre acerca del efecto de los iSGLT2 sobre la muerte de causa cardiovascular en personas con diabetes y microalbuminuria

Mortalidad global Seguimiento: media 2,4 años Nº de participantes: 4304 (1 ECA) ⁵	HR 0,69 (0,53 a 0,88)	6,8%	4,7% (3,7 a 6)	2,1% menos (3,1 menos a 0,8 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{f,h}	El tratamiento con iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria podría reducir la mortalidad global
Eventos adversos serios Seguimiento: media 3,1 años Nº de participantes: 7020 (1 ECA) ²	RR 0,92 (0,85 a 1,01)	25,4%	23,3% (21,6 a 25,6)	2,0% menos (3,8 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Los iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria probablemente no se asocie a mayor riesgo de eventos adversos serios comparado con placebo
Amputaciones Seguimiento: media 3,5 años Nº de participantes: 10142 (2 ECA) ¹	El estudio CANVAS reportó un mayor riesgo de amputación con canagliflozina con un HR 1,97 IC95% 1,41 a 2,75, con una densidad de incidencia de 6,3 vs 3,4 eventos cada 1000 pacientes/año.				⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Los iSGLT2 (canagliflozina) probablemente se asocie con un mayor riesgo de amputaciones
Infecciones genitales Seguimiento: media 4,2 años Nº de participantes: 17160 (1 ECA) ⁶	HR 8,36 (4,19 a 16,68)	0,1%	0,9% (0,4 a 1,7)	0,8% más (0,3 más a 1,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los iSGLT2 se asocia con mayor riesgo de infecciones genitales comparado con placebo

Explicaciones: a. El 65% de los participantes tenían enfermedad cardiovascular establecida y solo el 23% microalbuminuria. b. El 100% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida y solo el 29% microalbuminuria. c. La población incluida en los ECA tenía alta incidencia de enfermedad cardiovascular establecida y menos compromiso renal. d. El estudio fue detenido tempranamente. e. Los pacientes tenían valores de proteinuria más elevados que los de la pregunta clínica. f. Los pacientes incluidos tenían mayor proteinuria que los de la pregunta clínica, con un promedio cercano a 1 g y se incluyeron pacientes sin diabetes. g. El IC95% incluye la posibilidad de daño y beneficio. h. El estudio tuvo una detención temprana.

Injuria Renal Aguda

Tabla 59. Desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda. Enfermedad incidente. [80]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	episodio de injuria renal aguda	sin historia de injuria renal aguda	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
ERC incidente (duración) (seguimiento: mediana 3 años)												
2	Estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación fuerte asociación gradiente de dosis-respuesta	Heung y cols. evaluó 104 764 veteranos con TFGe basal > 60 mL/min/1.73 m ² y reportó una relación de dosis respuesta entre la duración de IRA y el riesgo de desarrollar ERC estadio 3 en todas las etapas de IRA, Palombo y cols.: duración IRA > 3 días OR 13.5 IC 95 % 4.2–43.7.				⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Tabla 60. Desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda. Enfermedad incidente [81]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	episodio de injuria renal aguda	sin historia de injuria renal aguda	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
ERC incidente (seguimiento: mediana 2.9 años; evaluado con: Estadio 3 o 4; disminución de 25 % de la TFGe basal)												
7	Estudios observacionales	muy serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación fuerte asociación gradiente de dosis-respuesta			HR 2.67 (1.99 a 3.58)	3 menos por 1,000 (de 4 menos a 2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Disminuye dos grados: sólo 13 % de los estudios fue evaluado como de bajo riesgo. Sólo uno de los estudios del metanálisis con bajo riesgo de sesgo (Sawhney 2017)

b. Disminuye dos grados: Inconsistencia alta por heterogeneidad estadística: I-cuadrado 84 %.

Tabla 61. Progresión de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda [81]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	episodio de injuria renal aguda	sin historia de injuria renal aguda	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
ERC estadio final (seguimiento: mediana 2.9 años; evaluado con: TFGe < 15 ml/min per 1.73 m ² , terapia de remplazo renal o trasplante renal.)												
6	Estudios observacionales	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación fuerte asociación gradiente de dosis-respuesta			HR 2.67 (1.99 a 3.58)	3 menos por 1,000 (de 4 menos a 2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Disminuye dos grados: sólo 13 % de los estudios fue evaluado como de bajo riesgo. Sólo dos de los estudios del metaanálisis con bajo riesgo de sesgo (Chew 2017 y Ryden 2014). b. disminuye un grado: Inconsistencia alta: I-cuadrado 42 %

Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

Tabla 62. Asociación entre uso de AINEs y la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC [83] [82]

Evaluación de la certeza							Número pacientes		Impacto		Certeza	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	antiinflamatorios no esteroideos	no uso de antiinflamatorios no esteroideos	Relativo	Riesgo Absoluto		
Injuria renal aguda (evaluado con: Según la definición de cada estudio)												
5	estudios observacionales	no es serio	muy serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno		50%	OR 1.63 (1.22 a 2.19)	120 más por 1,000 (de 50 más a 187 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Progresión de ERC: Cambio en TFG (seguimiento: media 2 años; evaluado con: Disminución TFG ≥ 15 ml/min/1.73 mt2 en dos años)												
3	estudios observacionales	serio ^b	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno			OR 1.04 (0.90 a 1.20)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Progresión de ERC: Cambio en TFG (dosis regulares de AINEs). (seguimiento: media 2 años; evaluado con: Disminución TFG ≥ 15 ml/min/1.73 mt2 en dos años)												
3	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	gradiente de dosis respuesta			OR 0.96 (0.86 a 1.07)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Progresión de ERC: Cambio en TFG (dosis altas de AINEs). (seguimiento: media 2 años; evaluado con: Disminución TFG ≥ 15 ml/min/1.73 mt2 en dos años)												
2	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	gradiente de dosis respuesta			OR 1.26 (1.06 a 1.50)	11 menos por 1,000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Explicaciones: a. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 71 %. b. Disminuye un grado: Autores no presentan la calificación individual de los estudios. Uno de los estudios es un resumen. El riesgo de sesgo es incierto. c. Disminuye dos grados: I-cuadrado, 52 %.

Anexo 5. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Evaluación de las Revisiones Sistemáticas por AMSTAR 2

	Pregunta	Criterio	Qiu 2017		McFadden 2018		Cheuiche 2019		Oscanoa 2018	
			SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.
1	¿La revisión incluye los componentes de PICO en la pregunta de investigación y los criterios de selección?	Para «Sí»: Población Intervención, Control Desenlace Opcional: Tiempo de seguimiento	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.
2	¿El reporte de la revisión contiene un enunciado explícito que dice si los métodos de la revisión se establecieron previo a la realización de la revisión y si el reporte justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Para «Sí» parcial: Los autores indican que escribieron un protocolo o guía con todos los siguientes: 1) Pregunta, 2) estrategia de búsqueda, 3) criterios de selección y 4) evaluación de riesgo de sesgo. Para «Sí» categórico además debe incluir todos los siguientes: 5) plan de síntesis, 6) plan de investigación de causas de heterogeneidad y 7) Justificación para cualquier desviación del protocolo.	NO		NO	Reportan protocolo interno que no fue publicado.	SI	PROSPERO CRD 42018033197.	NO	
3	¿Los autores de la revisión explicaron la selección de los diseños del estudio para inclusión en la revisión?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Explicación para incluir solo ECA. 2. Explicación para incluir estudios cuasiexperimentales. 3. Explicación para incluir ambos tipos de estudios.	SI	Poblacionales y transversales.	NO	No mencionan el diseño de los estudios incluidos.	NO	No mencionan el diseño de los estudios incluidos.	NO	
4	¿Los autores de la revisión	Para «Sí» parcial debe satisfacer	SI	MEDLINE (via	Si,	MEDLINE,	Si,	No realizaron	SI	MEDLINE, EMBASE

	utilizaron una estrategia de búsqueda de literatura completa?	todas las siguientes: 1) Búsqueda en al menos dos bases de datos relevantes 2) provee palabras clave o la estrategia de búsqueda o 3) justifica restricciones de publicación. Para «Sí» categórico además debe incluir: revisión de listas de referencias de estudios incluidos, búsqueda en registros de estudios, consultó a expertos en el tema, buscó literatura gris (si es relevante), realizó la búsqueda dentro de los 24 meses a la terminación de la revisión.		PubMed) the Cochrane Library, EmBase, Chinese National Knowledge Infrastructure, Chinese Biomedical Literature Database y búsqueda complementaria.	parcial	EMBASE, Cochrane Library.	parcial	búsqueda exhaustiva de literatura gris.		y Central. Realizan búsqueda complementaria.
5	¿Los autores de la revisión realizaron una selección pareada de los estudios?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores acordaron independientemente la selección de los estudios elegibles y lograron un consenso sobre cuáles incluir. 2. Dos revisores seleccionaron una muestra de estudios elegibles y lograron llegar a un buen acuerdo (al menos 80%), con los restantes seleccionados por un solo revisor.	SI		SI		SI		NO	Sin información.
6	¿Los autores de la revisión realizaron una extracción de datos pareada?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores lograron un consenso sobre cuáles datos extraer de los estudios incluidos. 2. Dos revisores extrajeron datos de una muestra de estudios elegibles y llegaron a un buen acuerdo (al menos 80%), con los restantes extraídos por un solo revisor.	SI		SI	Se asumen que lo realizan de forma independiente.	SI		NO	Sin información.
7	¿Los autores proveyeron una lista de estudios excluidos y justificaron su	Para «Sí» parcial: Proveyeron un listado de todos los estudios potencialmente	NO	No reportan las referencias.	NO	No reportan las referencias	NO		NO	

	exclusión?	relevantes que fueron leídos en texto completo, pero excluidos del reporte. Para «Sí» categórico además debe incluir: justificaron la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante.								
8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: Describieron 1)población, 2) intervenciones, 3) controles, 4) desenlaces y 5) diseño de los estudios. Para «Sí» categórico además debe incluir todas las siguientes: Describieron 1) la población, en detalle, 2) intervenciones y controles en detalle (dosis, si son relevantes), 4) escenario 5)tiempo de seguimiento.	SI		Si, parcial	No mencionan el patrón de oro utilizado.	SI		SI	
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos?	ECA «Sí» parcial si completaron la evaluación de riesgo de sesgo: 1) ocultamiento de la asignación y 2) cegamiento de pacientes y evaluadores al momento de la determinación del desenlace. «Sí» categórico si además evaluaron que 1) la secuencia de aleatorización no fue verdaderamente al azar y 2) selección del resultado reportado de múltiples mediciones o análisis de un desenlace especificado.	SI	QUADAS	SI	QUADAS	SI	QUADAS-2	SI	QUADAS
10	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación para los estudios incluidos?	Deben haber reportado las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión. El reporte de que los revisores buscaron la información,	NO	No reportan fuentes de financiación para estudios individuales.	NO	No reportan fuentes de financiación para estudios individuales.	NO	No reportan fuentes de financiación para estudios individuales.	NO	

		pero no estaba disponible, también califica.								
11	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión utilizaron métodos estadísticos apropiados para combinar los resultados?	<p>ECA</p> <p>Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente e 2) investigaron las causas de heterogeneidad Cuasiexperimentales</p> <p>Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente y 2) combinaron estadísticamente los efectos estimados de estudios cuasi experimentales que ajustaron por confusión, en vez de combinar datos crudos, o justificaron la combinación de datos crudos cuando no estuvo disponible el efecto ajustado y 3) reportaron los estimadores de los ECA y cuasi experimentales por separado.</p>	SI		SI		SI		No se realizó MA	
12	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del metanálisis o en otra síntesis de evidencia?	<p>Para «Sí»:</p> <p>1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si el resultado combinado se basó en ECA o cuasiexperimentales en niveles variados de riesgo de sesgo, los autores investigaron el posible impacto de riesgo de sesgo</p>	NO	No investigaron el impacto de riesgo de sesgo.	NO		NO		No se realizó MA	

13	¿Los autores de la revisión tienen en cuenta el riesgo de sesgo en los estudios individuales cuando interpretan o discuten los resultados de la revisión?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si los ECA fueron de riesgo moderado o alto, o los cuasi experimentales fueron incluidos, la revisión provee una discusión del impacto posible del riesgo de sesgo en los resultados.	SI	No hay evaluación por subgrupos de estudios de mejor calidad metodológica.	SI		NO		NO	
14	¿Los autores de la revisión proveen una explicación y Discusión satisfactorias de la heterogeneidad observada en los estudios, si la hubo?	Para «Sí»: 1) no hubo heterogeneidad significativa en los resultados o 2) si la heterogeneidad estuvo presente, los autores realizaron una investigación de las fuentes de la heterogeneidad en los resultados y discutieron el impacto de esto en los resultados del estudio.	NO	No realizan análisis de heterogeneidad estadística.	SI		NO		SI	
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada evaluación del sesgo de publicación (sesgo de estudios pequeños) y discutieron su posible impacto en los resultados?	Para «Sí»: Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la posibilidad de la magnitud del impacto de ese sesgo.	SI		SI		NO		No se realizó MA	
16	¿Los autores de la revisión reportaron posibles fuentes de conflictos de interés, incluida la financiación para realizar la revisión?	Para «Sí»: 1) los autores reportan que no hubo conflicto de intereses o 2) describen cuáles fueron las fuentes de financiación y cómo manejaron los potenciales conflictos de intereses.	SI		SI		SI		NO	
CALIFICACIÓN DE LA CONFIANZA Alta: Máximo una debilidad no crítica Moderada: Más de una debilidad no crítica Baja: Una debilidad crítica Críticamente bajo: Más de una debilidad crítica			Críticamente baja		Críticamente baja		Críticamente baja		Críticamente baja	

Evaluación de las Revisiones Sistemáticas por AMSTAR 2

	Pregunta	Criterio	McMahon 2015		Rughooputh 2015		Li 2021		Peng 2019	
1	¿La revisión incluye los componentes de PICO en la pregunta de investigación y los criterios de selección?	Para «Sí»: Población Intervención Control Desenlace Opcional: Tiempo de seguimiento	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.
2	¿El reporte de la revisión contiene un enunciado explícito que dice si los métodos de la revisión se establecieron previo a la realización de la revisión y si el reporte justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Para «Sí» parcial: Los autores indican que escribieron un protocolo o guía con todos los siguientes: 1) Pregunta, 2) estrategia de búsqueda, 3) criterios de selección y 4) evaluación de riesgo de sesgo. Para «Sí» categórico además debe incluir todos los siguientes: 5) plan de síntesis, 6) plan de investigación de causas de heterogeneidad y 7) Justificación para cualquier desviación del protocolo.	SI	Mencionan protocolo y cambios al protocolo.	NO	En el informe PRISMA no aparece marcada la opción de protocolo.	NO		SI	PROSPERO No. CRD 42017059870
3	¿Los autores de la revisión explicaron la selección de los diseños del estudio para inclusión en la revisión?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Explicación para incluir solo ECA. 2. Explicación para incluir estudios cuasiexperimentales. 3. Explicación para incluir ambos tipos de estudios.	NO		NO		NO		SI	
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda de	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: 1) Búsqueda en al menos dos bases	SI	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE. Además,	Si, parcial	No realizaron búsqueda complementaria.	SI	PubMed, ISI más listas de referencias.	Si, parcial	PubMed, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane

	literatura completa?	de datos relevantes, 2) provee palabras clave o la estrategia de búsqueda o 3) justifica restricciones de publicación. Para «Sí» categórico además debe incluir: revisión de listas de referencias de estudios incluidos, búsqueda en registros de estudios, consultó a expertos en el tema, buscó literatura gris (si es relevante), realizó la búsqueda dentro de los 24 meses a la terminación de la revisión.		búsqueda en memorias de congresos, listas de referencia y correos a investigadores del tema.						Library database, Chinese Biomedicine Database (CBM), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) y Wanfang Database Revisión de listas de referencia.
5	¿Los autores de la revisión realizaron una selección pareada de los estudios?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores acordaron independientemente la selección de los estudios elegibles y lograron un consenso sobre cuáles incluir. 2. Dos revisores seleccionaron una muestra de estudios elegibles y lograron llegar a un buen acuerdo (al menos 80 %), con los restantes seleccionados por un solo revisor.	SI		NO	Sin información.	SI		SI	
6	¿Los autores de la revisión realizaron una extracción de datos pareada?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores lograron un consenso sobre cuáles datos extraer de los estudios incluidos. 2. Dos revisores extrajeron datos de una muestra de estudios elegibles y llegaron a un buen acuerdo (al menos 80 %), con los restantes extraídos por un solo revisor.	SI		SI		SI		NO	No hay información.
7	¿Los autores proveyeron una lista de estudios excluidos y	Para «Sí» parcial: Proveyeron un listado de todos los estudios potencialmente relevantes que	SI		NO		NO		NO	

	justificaron su exclusión?	fueron leídos en texto completo, pero excluidos del reporte. Para «Sí» categórico además debe incluir: justificaron la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante.								
8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: Describieron 1) población, 2) intervenciones, 3) controles, 4) desenlaces y 5) diseño de los estudios. Para «Sí» categórico además debe incluir todas las siguientes: Describieron 1) la población, en detalle, 2) intervenciones y controles en detalle (dosis, si son relevantes), 4) escenario 5) tiempo de seguimiento.	SI		SI		SI		SI	
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos?	ECA «Sí» parcial si completaron la evaluación de riesgo de sesgo: 1) ocultamiento de la asignación y 2) cegamiento de pacientes y evaluadores al momento de la determinación del desenlace. «Sí» categórico si además evaluaron que 1) la secuencia de aleatorización no fue verdaderamente al azar y 2) selección del resultado reportado de múltiples mediciones o análisis de un desenlace especificado.	SI	Herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane.	SI	Herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane.	SI	Herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, con algunas modificaciones	SI	Herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane.
10	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación para los estudios incluidos?	Deben haber reportado las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión. El reporte de que los revisores buscaron la información, pero no estaba disponible, también califica.	SI		NO	No reportan fuentes de financiación para estudios individuales.	NO	No reportan fuentes de financiación para estudios individuales.	NO	

11	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión utilizaron métodos estadísticos apropiados para combinar los resultados?	ECA Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente e 2) investigaron las causas de heterogeneidad Cuasiexperimentales Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente y 2) combinaron estadísticamente los efectos estimados de estudios cuasi experimentales que ajustaron por confusión, en vez de combinar datos crudos, o justificaron la combinación de datos crudos cuando no estuvo disponible el efecto ajustado y 3) reportaron los estimadores de los ECA y cuasi experimentales por separado.	SI		SI		SI		SI	En el resumen de cada estudio.
12	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del metanálisis o en otra síntesis de evidencia?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si el resultado combinado se basó en ECA o cuasiexperimentales en niveles variados de riesgo de sesgo, los autores investigaron el posible impacto de riesgo de sesgo	SI		NO	No investigaron el impacto de riesgo de sesgo.	NO	No investigaron el impacto de riesgo de sesgo.	NO	
13	¿Los autores de la revisión tienen en cuenta el riesgo de	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo	SI	Análisis de sensibilidad según	NO	No hay evaluación por	SI		NO	

	sesgo en los estudios individuales cuando interpretan o discuten los resultados de la revisión?	de sesgo o 2) si los ECA fueron de riesgo moderado o alto, o los cuasi experimentales fueron incluidos, la revisión provee una discusión del impacto posible del riesgo de sesgo en los resultados.		riesgo de sesgo.		subgrupos de estudios de mejor calidad metodológica.				
14	¿Los autores de la revisión proveen una explicación y discusión satisfactorias de la heterogeneidad observada en los estudios, si la hubo?	Para <Sí>: 1) no hubo heterogeneidad significativa en los resultados o 2) si la heterogeneidad estuvo presente, los autores realizaron una investigación de las fuentes de la heterogeneidad en los resultados y discutieron el impacto de esto en los resultados del estudio.	SI		SI		SI		SI	
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada evaluación del sesgo de publicación (sesgo de estudios pequeños) y discutieron su posible impacto en los resultados?	Para <Sí>: Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la posibilidad de la magnitud del impacto de ese sesgo.	SI	No aplica. Menos de 10 estudios por técnica.	SI		SI	Funnel plot	SI	Gráficos de embudo invertido.
16	¿Los autores de la revisión reportaron posibles fuentes de conflictos de interés, incluida la financiación recibida para realizar la revisión?	Para <Sí>: 1) los autores reportan que no hubo conflicto de intereses o 2) describen cuáles fueron las fuentes de financiación y cómo manejaron los potenciales conflictos de intereses.	SI		SI		SI		SI	
CALIFICACIÓN DE LA CONFIANZA Alta: Máximo una debilidad no crítica Moderada: Más de una debilidad no crítica			Alta		Baja		Críticamente baja		Baja	

Baja: Una debilidad crítica Críticamente bajo: Más de una debilidad crítica				
--	--	--	--	--

Evaluación de las Revisiones Sistemáticas por AMSTAR 2

	Pregunta	Criterio	Vender-Wyngaert 2018		Lee 2016		Pinto 2021		Lin 2019	
			SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	
1	¿La revisión incluye los componentes de PICO en la pregunta de investigación y los criterios de selección?	Para «Sí»: Población, Intervención, Control Desenlace Opcional: Tiempo de seguimiento	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	No está explícito en el objetivo, pero se infiere de los métodos.	SI	
2	¿El reporte de la revisión contiene un enunciado explícito que dice si los métodos de la revisión se establecieron previo a la realización de la revisión y si el reporte justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Para «Sí» parcial: Los autores indican que escribieron un protocolo o guía con todos los siguientes: 1) Pregunta, 2) estrategia de búsqueda, 3) criterios de selección y 4) evaluación de riesgo de sesgo. Para «Sí» categórico además debe incluir todos los siguientes: 5) plan de síntesis, 6) plan de investigación de causas de heterogeneidad y 7) Justificación para cualquier desviación del protocolo.	NO	Registraron el protocolo luego de presentar resultados. PROSPERO: CRD 42018103223	NO		No		SI	CRD42018090797
3	¿Los autores de la revisión explicaron la selección de los diseños del estudio para inclusión en la revisión?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Explicación para incluir solo ECA. 2. Explicación para incluir estudios cuasiexperimentales. 3. Explicación para incluir ambos tipos de estudios.	SI		SI	Experimentales y cuasiexperimentales	SI	Cohortes retrospectivas y prospectivas	SI	ECA

4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda de literatura completa?	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: 1) Búsqueda en al menos dos bases de datos relevantes, 2) provee palabras clave o la estrategia de búsqueda o 3) justifica restricciones de publicación. Para «Sí» categórico además debe incluir: revisión de listas de referencias de estudios incluidos, búsqueda en registros de estudios, consultó a expertos en el tema, buscó literatura gris (si es relevante), realizó la búsqueda dentro de los 24 meses a la terminación de la revisión.	SI	Web of Science, PubMed and Embase, clinicaltrials.gov y listado de referencias. Estudios en idiomas inglés, holandés, alemán y francés.	SI	CINAHL, Cochrane Library, MEDLINE. Estudios en inglés.	Si	PubMed Medline, Virtual Health Library (VHL), LILACS, Web of Science, Google Academics, Scopus, The Cochrane Library, Ovid, Scielo, and ProQuest. Hard data sources, such as bibliographic references of studies and the Thesis Bank of the São Paulo University	Si	MEDLINE, PubMed, EMBASE, and Cochrane
5	¿Los autores de la revisión realizaron una selección pareada de los estudios?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores acordaron independientemente la selección de los estudios elegibles y lograron un consenso sobre cuáles incluir. 2. Dos revisores seleccionaron una muestra de estudios elegibles y lograron llegar a un buen acuerdo (al menos 80%), con los restantes seleccionados por un solo revisor.	SI		NO	No hay información.	Si		No	
6	¿Los autores de la revisión realizaron una extracción de datos pareada?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores lograron un consenso sobre cuáles datos extraer de los estudios incluidos. 2. Dos revisores extrajeron datos de una muestra de estudios elegibles y llegaron a un buen	SI		NO	No hay información.	No		Si	

		acuerdo (al menos 80 %), con los restantes extraídos por un solo revisor.								
7	¿Los autores proveyeron una lista de estudios excluidos y justificaron su exclusión?	Para <Sí> parcial: Proveyeron un listado de todos los estudios potencialmente relevantes que fueron leídos en texto completo, pero excluidos del reporte. Para <Sí> categórico además debe incluir: justificaron la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante.	NO		NO		Si		Si	
8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Para <Sí> parcial debe satisfacer todas las siguientes: Describieron 1)población, 2) intervenciones, 3) controles, 4) desenlaces y 5) diseño de los estudios. Para <Sí> categórico además debe incluir todas las siguientes: Describieron 1) la población, en detalle, 2) intervenciones y controles en detalle (dosis, si son relevantes), 4) escenario 5) tiempo de seguimiento.	SI		SI		No		No	
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos?	ECA <Sí> parcial si completaron la evaluación de riesgo de sesgo: 1) ocultamiento de la asignación y 2) cegamiento de pacientes y evaluadores al momento de la determinación del desenlace. <Sí> categórico si además evaluaron que 1) la secuencia de aleatorización no fue verdaderamente al azar y 2)	NO		SI	Escala del Instituto Joanna Briggs.	Si	Newcastle-Ottawa scale.	Si	Herramienta Cochrane

		selección del resultado reportado de múltiples mediciones o análisis de un desenlace especificado.								
10	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación para los estudios incluidos?	Deben haber reportado las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión. El reporte de que los revisores buscaron la información, pero no estaba disponible, también califica.	NO		NO		No		No	
11	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión utilizaron métodos estadísticos apropiados para combinar los resultados?	ECA Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente e 2) investigaron las causas de heterogeneidad Cuasiexperimentales Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente y 2) combinaron estadísticamente los efectos estimados de estudios cuasi experimentales que ajustaron por confusión, en vez de combinar datos crudos, o justificaron la combinación de datos crudos cuando no estuvo disponible el efecto ajustado y 3) reportaron los estimadores de los ECA y cuasi experimentales por separado.	SI	En el resumen de cada estudio.	SI	En el resumen de cada estudio	Si		Si	

1 2	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del metanálisis o en otra síntesis de evidencia?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si el resultado combinado se basó en ECA o cuasiexperimentales en niveles variados de riesgo de sesgo, los autores investigaron el posible impacto de riesgo de sesgo	NO		NO		No		Si	
1 3	¿Los autores de la revisión tienen en cuenta el riesgo de sesgo en los estudios individuales cuando interpretan o discuten los resultados de la revisión?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si los ECA fueron de riesgo moderado o alto, o los cuasi experimentales fueron incluidos, la revisión provee una discusión del impacto posible del riesgo de sesgo en los resultados.	SI		SI		No		Si	
1 4	¿Los autores de la revisión proveen una explicación y discusión satisfactorias de la heterogeneidad observada en los estudios, si la hubo?	Para «Sí»: 1) no hubo heterogeneidad significativa en los resultados o 2) si la heterogeneidad estuvo presente, los autores realizaron una investigación de las fuentes de la heterogeneidad en los resultados y discutieron el impacto de esto en los resultados del estudio.	SI		SI		Si		Si	
1 5	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada evaluación del sesgo de publicación (sesgo de estudios pequeños) y discutieron su posible impacto en	Para «Sí»: Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la posibilidad de la magnitud del impacto de ese sesgo.	SI	Gráficos de embudo invertido.	NO		No		No	

	los resultados?									
1 6	¿Los autores de la revisión reportaron posibles fuentes de conflictos de interés, incluida la financiación recibida para realizar la revisión?	Para «Sí»: 1) los autores reportan que no hubo conflicto de intereses o 2) describen cuáles fueron las fuentes de financiación y cómo manejaron los potenciales conflictos de intereses.	Si		Si		No		No	
CALIFICACIÓN DE LA CONFIANZA Alta: Máximo una debilidad no crítica Moderada: Más de una debilidad no crítica Baja: Una debilidad crítica Críticamente bajo: Más de una debilidad crítica			Críticamente baja		Críticamente baja			Moderada		Baja

Evaluación de las Revisiones Sistemáticas por AMSTAR 2

	Pregunta	Criterio	Chung 2020		Alexandrou 2019		Malhotra 2019		Alhousani 2021		Chen 2021	
1	¿La revisión incluye los componentes de PICO en la pregunta de investigación y los criterios de selección?	Para «Sí»: Población, Intervención, Control Desenlace Opcional: Tiempo de seguimiento	Si		Si		Si		Si		Si	
2	¿El reporte de la revisión contiene un enunciado explícito que dice si los métodos de la revisión se establecieron previo a la realización de la revisión y si el reporte justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Para «Sí» parcial: Los autores indican que escribieron un protocolo o guía con todos los siguientes: 1) Pregunta, 2) estrategia de búsqueda, 3) criterios de selección y 4) evaluación de riesgo de sesgo. Para «Sí» categórico además debe incluir todos	Si		No		Si, parcial		No		No	

		los siguientes: 5) plan de síntesis, 6) plan de investigación de causas de heterogeneidad y 7) Justificación para cualquier desviación del protocolo.										
3	¿Los autores de la revisión explicaron la selección de los diseños del estudio para inclusión en la revisión?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Explicación para incluir solo ECA. 2. Explicación para incluir estudios cuasiexperimentales. 3. Explicación para incluir ambos tipos de estudios.	Si	Experimentales y cuasiexperimentales	Si	Experimentales	No	No explicitan. Se entiende en resultados que tomaron Ensayos clínicos y observacionales	Si	Experimentales	Si	Ensayos clínicos y estudios observacionales
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda de literatura completa?	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: 1) Búsqueda en al menos dos bases de datos relevantes, 2) provee palabras clave o la estrategia de búsqueda o 3) justifica restricciones de publicación. Para «Sí» categórico además debe incluir: revisión de listas de referencias de estudios incluidos, búsqueda en registros de estudios, consultó a expertos en el tema, buscó literatura gris (si es relevante), realizó la búsqueda dentro de los 24 meses a la terminación de la revisión.	Si	CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE based on the scope of Cochrane Kidney and Transplant	Si	PubMed and Cochrane Clinical Trials	Si	CENTRAL, Ovid MEDLINE, Ovid Embase, and Scopus	Si	PubMed/Medline, Elsevier/Embase, Wiley Cochrane Library, Thomas-Reuters/ Web of Science and ClinicalTrials.gov.	No	
5	¿Los autores de la revisión realizaron una selección	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes:	Si		Si		Si		No		Si	

	pareada de los estudios?	1. Al menos dos revisores acordaron independientemente la selección de los estudios elegibles y lograron un consenso sobre cuáles incluir. 2. Dos revisores seleccionaron una muestra de estudios elegibles y lograron llegar a un buen acuerdo (al menos 80 %), con los restantes seleccionados por un solo revisor.									
6	¿Los autores de la revisión realizaron una extracción de datos pareada?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores lograron un consenso sobre cuáles datos extraer de los estudios incluidos. 2. Dos revisores extrajeron datos de una muestra de estudios elegibles y llegaron a un buen acuerdo (al menos 80 %), con los restantes extraídos por un solo revisor.	Si		Si		Si		Si		Si
7	¿Los autores proveyeron una lista de estudios excluidos y justificaron su exclusión?	Para «Sí» parcial: Proveyeron un listado de todos los estudios potencialmente relevantes que fueron leídos en texto completo, pero excluidos del reporte. Para «Sí» categórico además debe incluir: justificaron la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante.	Si, parcial		Si, parcial		No		No		No

8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: Describieron 1)población, 2) intervenciones, 3) controles, 4) desenlaces y 5) diseño de los estudios. Para «Sí» categórico además debe incluir todas las siguientes:Describieron 1) la población, en detalle, 2) intervenciones y controles en detalle (dosis, si son relevantes), 4) escenario 5)tiempo de seguimiento.	Si		Si		Si, parcial	No especifican dosis. No especifican población	Si		No	
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos?	ECA «Sí» parcial si completaron la evaluación de riesgo de sesgo: 1) ocultamiento de la asignación y 2) cegamiento de pacientes y evaluadores al momento de la determinación del desenlace. «Sí» categórico si además evaluaron que 1) la secuencia de aleatorización no fue verdaderamente al azar y 2) selección del resultado reportado de múltiples mediciones o análisis de un desenlace especificado.	Si		Si	Herramienta Cochrane	Si parcial	Newcastle-Ottawa Scale21 to assess the quality of post hoc and cohort studies included in our meta-analysis. No decalran como evaluan ECA	No		Si	RoB 2.0 y NOS
10	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación para los estudios incluidos?	Deben haber reportado las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión. El reporte de que los	Si		No		No		No		No	

		revisores buscaron la información, pero no estaba disponible, también califica.										
1 1	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión utilizaron métodos estadísticos apropiados para combinar los resultados?	ECA Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente e 2) investigaron las causas de heterogeneidad Cuasiexperimentales Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente y 2) combinaron estadísticamente los efectos estimados de estudios cuasi experimentales que ajustaron por confusión, en vez de combinar datos crudos, o justificaron la combinación de datos crudos cuando no estuvo disponible el efecto ajustado y 3) reportaron los estimadores de los ECA y cuasi experimentales por separado.	Si		Si		Si		Si		Si	

1 2	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del metanálisis o en otra síntesis de evidencia?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si el resultado combinado se basó en ECA o cuasiexperimentales en niveles variados de riesgo de sesgo, los autores investigaron el posible impacto de riesgo de sesgo	Si		Si		Si		No		Si	
1 3	¿Los autores de la revisión tienen en cuenta el riesgo de sesgo en los estudios individuales cuando interpretan o discuten los resultados de la revisión?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si los ECA fueron de riesgo moderado o alto, o los cuasi experimentales fueron incluidos, la revisión provee una discusión del impacto posible del riesgo de sesgo en los resultados.	Si		Si		Si		No		Si	
1 4	¿Los autores de la revisión proveen una explicación y discusión satisfactorias de la heterogeneidad observada en los estudios, si la hubo?	Para «Sí»: 1) no hubo heterogeneidad significativa en los resultados o 2) si la heterogeneidad estuvo presente, los autores realizaron una investigación de las fuentes de la heterogeneidad en los resultados y discutieron el impacto de esto en los resultados del estudio.	Si		Si		Si		Si		Si	
1 5	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada	Para «Sí»: Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la	Si		No		Si		No		No	

	evaluación del sesgo de publicación (sesgo de estudios pequeños) y discutieron su posible impacto en los resultados?	posibilidad de la magnitud del impacto de ese sesgo.										
1 6	¿Los autores de la revisión reportaron posibles fuentes de conflictos de interés, incluida la financiación recibida para realizar la revisión?	Para «Sí»: 1) los autores reportan que no hubo conflicto de intereses o 2) describen cuáles fueron las fuentes de financiación y cómo manejaron los potenciales conflictos de intereses.	Si		Si		No		No		No	
CALIFICACIÓN DE LA CONFIANZA Alta: Máximo una debilidad no crítica Moderada: Más de una debilidad no crítica Baja: Una debilidad crítica Críticamente bajo: Más de una debilidad crítica			Alta		Baja		Baja		Críticamente baja		Críticamente baja	

Evaluación de las Revisiones Sistemáticas por AMSTAR 2

	Pregunta	Criterio	Chen 2021	
1	¿La revisión incluye los componentes de PICO en la pregunta de investigación y los criterios de selección?	Para «Sí»: Población, Intervención, Control Desenlace Opcional: Tiempo de seguimiento	Si	
2	¿El reporte de la revisión contiene un enunciado explícito que dice si los métodos de la revisión se establecieron previo a la realización de la revisión y si el reporte justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Para «Sí» parcial: Los autores indican que escribieron un protocolo o guía con todos los siguientes: 1) Pregunta, 2) estrategia de búsqueda, 3) criterios de selección y 4) evaluación de riesgo de sesgo. Para «Sí» categórico	No	

		además debe incluir todos los siguientes: 5) plan de síntesis, 6) plan de investigación de causas de heterogeneidad y 7) Justificación para cualquier desviación del protocolo.		
3	¿Los autores de la revisión explicaron la selección de los diseños del estudio para inclusión en la revisión?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Explicación para incluir solo ECA. 2. Explicación para incluir estudios cuasiexperimentales. 3. Explicación para incluir ambos tipos de estudios.	Si	Ensayos clínicos y estudios observacionales
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda de literatura completa?	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: 1) Búsqueda en al menos dos bases de datos relevantes, 2) provee palabras clave o la estrategia de búsqueda o 3) justifica restricciones de publicación. Para «Sí» categórico además debe incluir: revisión de listas de referencias de estudios incluidos, búsqueda en registros de estudios, consultó a expertos en el tema, buscó literatura gris (si es relevante), realizó la búsqueda dentro de los 24 meses a la terminación de la revisión.	No	
5	¿Los autores de la revisión realizaron una selección pareada de los estudios?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores acordaron independientemente la selección de los estudios elegibles y lograron un consenso sobre cuáles incluir. 2. Dos revisores seleccionaron una muestra de estudios elegibles y lograron llegar a un buen acuerdo (al menos 80 %), con los restantes seleccionados por un solo revisor.	Si	
6	¿Los autores de la revisión realizaron una extracción de datos pareada?	Para «Sí» debe satisfacer una de las siguientes: 1. Al menos dos revisores lograron un consenso sobre cuáles datos extraer de los estudios incluidos. 2. Dos revisores extrajeron datos de una muestra de estudios elegibles y llegaron a un buen acuerdo (al menos 80 %), con los restantes extraídos por un solo revisor.	Si	
7	¿Los autores proveyeron una lista de estudios excluidos y justificaron su exclusión?	Para «Sí» parcial: Proveyeron un listado de todos los estudios potencialmente relevantes que fueron leídos en texto completo, pero excluidos del reporte. Para «Sí» categórico además debe incluir: justificaron la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante.	No	
8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Para «Sí» parcial debe satisfacer todas las siguientes: Describieron 1) población, 2) intervenciones, 3) controles, 4) desenlaces y 5) diseño de los estudios. Para «Sí» categórico además debe incluir todas las siguientes: Describieron 1) la población, en detalle, 2) intervenciones y controles en detalle (dosis, si son relevantes), 4) escenario 5) tiempo de seguimiento.	No	
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos?	ECA «Sí» parcial si completaron la evaluación de riesgo de sesgo: 1) ocultamiento de la asignación y 2) cegamiento de pacientes y evaluadores al momento de la determinación del desenlace. «Sí» categórico si además evaluaron que 1) la secuencia de aleatorización no fue verdaderamente al azar y 2) selección del resultado reportado de múltiples mediciones o análisis de un desenlace especificado.	Si	RoB 2.0 y NOS

1 0	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación para los estudios incluidos?	Deben haber reportado las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión. El reporte de que los revisores buscaron la información, pero no estaba disponible, también califica.	No	
1 1	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión utilizaron métodos estadísticos apropiados para combinar los resultados?	ECA Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente e 2) investigaron las causas de heterogeneidad Cuasi Experimentales Para «Sí», los autores justificaron la combinación de datos en un metanálisis y 1) utilizaron la técnica de ponderación adecuada y ajustaron por la heterogeneidad presente y 2) combinaron estadísticamente los efectos estimados de estudios cuasi experimentales que ajustaron por confusión, en vez de combinar datos crudos, o justificaron la combinación de datos crudos cuando no estuvo disponible el efecto ajustado y 3) reportaron los estimadores de los ECA y cuasi experimentales por separado.	Si	
1 2	Si se realizó metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del metanálisis o en otra síntesis de evidencia?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si el resultado combinado se basó en ECA o cuasiexperimentales en niveles variados de riesgo de sesgo, los autores investigaron el posible impacto de riesgo de sesgo	Si	
1 3	¿Los autores de la revisión tienen en cuenta el riesgo de sesgo en los estudios individuales cuando interpretan o discuten los resultados de la revisión?	Para «Sí»: 1) incluyó sólo ECA con bajo riesgo de sesgo o 2) si los ECA fueron de riesgo moderado o alto, o los cuasi experimentales fueron incluidos, la revisión provee una discusión del impacto posible del riesgo de sesgo en los resultados.	Si	
1 4	¿Los autores de la revisión proveen una explicación y discusión satisfactorias de la heterogeneidad observada en los estudios, si la hubo?	Para «Sí»: 1) no hubo heterogeneidad significativa en los resultados o 2) si la heterogeneidad estuvo presente, los autores realizaron una investigación de las fuentes de la heterogeneidad en los resultados y discutieron el impacto de esto en los resultados del estudio.	Si	
1 5	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada evaluación del sesgo de publicación (sesgo de estudios pequeños) y discutieron su posible impacto en los resultados?	Para «Sí»: Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la posibilidad de la magnitud del impacto de ese sesgo.	No	
1 6	¿Los autores de la revisión reportaron posibles fuentes de conflictos de interés, incluida la financiación recibida para realizar la revisión?	Para «Sí»: 1) los autores reportan que no hubo conflicto de intereses o 2) describen cuáles fueron las fuentes de financiación y cómo manejaron los potenciales conflictos de intereses.	No	
CALIFICACIÓN DE LA CONFIANZA Alta: Máximo una debilidad no crítica Moderada: Más de una debilidad no crítica Baja: Una debilidad crítica Críticamente bajo: Más de una debilidad crítica			Críticamente baja	

Riesgo de sesgo en Ensayos clínicos

Dominio	Tang 2017	Aioke 2017	Hardley 2014	Heerspink 2020	Cherney 2020	Badve 2020
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la asignación	Incierto	Incierto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Incierto	Incierto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
Reporte selectivo de desenlaces	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Otros sesgos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
Observaciones	- Pérdidas: 6.6 % (simétrica) - No está claro si se realizó análisis por intención de tratar. - No hay mención a cegamiento.	- Pérdidas: 5/45 (11 %) - No está claro el método de ocultamiento de la asignación. - No hay mención a cegamiento.	- No está claro el método de aleatorización. No hay ocultamiento de la asignación. - No hay mención a cegamiento de los evaluadores.	- No hay mención a cegamiento de los evaluadores.		Detención temprana por falta de reclutamiento

Riesgo de sesgo en trabajos observacionales

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Artículos	Wang 2020	Kawamoto 2020
Selección		
1. Representatividad de la cohorte de exposición	*	*

a) verdaderamente representativo del promedio (describir) en la comunidad * b) algo representativo del promedio en la comunidad * c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios d) ninguna descripción de la derivación de la cohorte		
2. Selección de la cohorte no expuesta a) extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta * b) extraído de una fuente diferente c) ninguna descripción de la derivación de la cohorte no expuesta	*	*
3. Comprobación de la exposición a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos) * b) entrevista estructurada * c) autoinforme escrito d) sin descripción	*	*
4. Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio. a) sí * b) no	*	*
Comparabilidad		
1. Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis a) estudiar los controles para (seleccione el factor más importante) * b) estudiar controles para cualquier factor adicional * (este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).	*	*
Resultado		
1. Evaluación del resultado a) evaluación ciega independiente* b) registro de vinculación * c) autoinforme d) Sin descripción	*	*
2. ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados? a) sí (seleccione un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés) *		

b) no		
3. Adecuación del seguimiento de cohortes a) seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados * b) es poco probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento introduzcan sesgo * un pequeño número perdido -> ____% (seleccione un% adecuado) seguimiento, o se proporcionó una descripción de los perdidos) * c) tasa de seguimiento < ____% (seleccione un% adecuado) y ninguna descripción de los perdidos d) sin declaración	*	*
Resultado	7*	7*

FINANCIAMIENTO

Esta guía se llevó a cabo con recurso humano y administrativo financiado por la OPS y el Ministerio de Salud de la Nación.

BIBLIOGRAFIA

1. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018;96: 414–422D.
2. Torales S, Vallejos A, Valenti. Hacia un nuevo paradigma en el abordaje de la enfermedad renal crónica avanzada. *Rev Argent Salud Pública*. 2018; 9: 33–37.
3. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392: 2052–2090.
4. Vallejos A, Vetere M, Abriata MG. Una Mirada Sanitaria De Las Enfermedades Renales Tras Un año De Pandemia. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2021;41: 141–150.
5. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66: 726–735.
6. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A., P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1a Ed. en español). 2017. Available: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
7. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction]. *Gac Sanit*. 2018;32: 166.e1– 166.e10.
8. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines]. *Gac Sanit*. 2018;32: 167.e1– 167.e10.
9. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81: 101–110.
10. [Notitle]. [cited 7 Nov 2021]. Available: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1147722/guia-erc-el-salvador-version-larga-27-01-21.pdf>
11. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182: E839–42.
12. 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: j4008.
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* . 2019. p. l4898.
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355: i4919.
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25: 603–605.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64: 1311–1316.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64: 1303–1310.

18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64: 1294–1302.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64: 1283–1293.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64: 1277–1282.
21. McMaster University. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. 2015. Available: gradepro.org
22. Pinto KRD, Feckingham CM, Hirkata VN. Obesity as a predictive factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54: e10022.
23. Kawamoto R, Kikuchi A, Akase T, Ninomiya D, Kasai Y, Ohtsuka N, et al. Increased body mass index above the upper normal limit is significantly associated with renal dysfunction among community-dwelling persons. *Int Urol Nephrol.* 2020;52: 1533–1541.
24. Wang Y, Sun B, Sheng L-T, Pan X-F, Zhou Y, Zhu J, et al. Association between weight status, metabolic syndrome, and chronic kidney disease among middle-aged and elderly Chinese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30: 2017–2026.
25. Frame PS, Carlson SJ. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 1: Selected diseases of respiratory, cardiovascular, and central nervous systems. *J Fam Pract.* 1975;2: 29–36.
26. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;163: 778–786.
27. Wolff T, Miller T. Evidence for the reaffirmation of the U.S. Preventive Services Task Force recommendation on screening for high blood pressure. *Ann Intern Med.* 2007;147: 787–791.
28. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2018;34: 506–525.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39: 3021–3104.
30. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;138: e484–e594.
31. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103: 1245–1249.
32. Kaczorowski J, Chambers LW, Dolovich L, Paterson JM, Karwalajtys T, Gierman T, et al. Improving cardiovascular health at population level: 39 community cluster randomised trial of Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP). *BMJ.* 2011;342: d442.
33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352: 837–853.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329: 977–986.
35. 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: 1418.

36. 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. *Clin Chem*. 2018;64: 475–485.
37. 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*. 2017;8: 72985–72999.
38. 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*. 2018;75: 139–145.
39. Andrassy KM. Comments on “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.” *Kidney Int*. 2013;84: 622–623.
40. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD010070.
41. Li Q, Wen F, Wang Y, Li S, Lin S, Qi C, et al. Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low- Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2021;12: 21–36.
42. 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*. 2015;10: e0145505.
43. Vanden Wyngaert K, Van Craenenbroeck AH, Van Biesen W, Dhondt A, Tanghe A, Van Ginkel A, et al. The effects of aerobic exercise on eGFR, blood pressure and VO₂peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13: e0203662.
44. 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*. 2017;23. doi:10.1111/ijn.12519
45. 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*. 2018;22: 87–98.
46. 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;64: 222–229.
47. 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*. 2019;20: 142.
48. Lee M-C, Wu S-FV, Hsieh N-C, Tsai J-M. Self-Management Programs on eGFR, Depression, and Quality of Life among Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Asian Nurs Res*. 2016;10: 255–262.
49. 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*. 2016;105: 74–83.
50. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183: E1189–202.
51. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD004816.

52. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
53. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD007784.
54. Amarenco P, Callahan A 3rd, Campese VM, Goldstein LB, Hennerici MG, Messig M, et al. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial. *Stroke.* 2014;45: 2974–2982.
55. Yan Y-L, Qiu B, Wang J, Deng S-B, Wu L, Jing X-D, et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5: e006886.
56. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371: 117–125.
58. Badve SV, Pascoe EM, Tikunov A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;382: 2504–2513.
59. Lin T-C, Hung LY, Chen Y-C, Lo W-C, Lin CH, Tam K-W, et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019;98: e16311.
60. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10: CD009460.
61. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10: CD007004.
62. Alexandrou M-E, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019;37: 2307–2324.
63. 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.* 2019;42: 469–482.
64. Esnault VLM, Brown EA, Apetrei E, Bagon J, Calvo C, DeChatel R, et al. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2008;30: 482–498.
65. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WMT, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004;110: 2809–2816.
66. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369: 1892–1903.
67. Chen H-Y, Ou S-H, Huang C-W, Lee P-T, Chou K-J, Lin P-C, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* 2021;41: 341–351.
68. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A, Poznanski NJ, Al-Hasan S, Roth DF, et al. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;198: 103–114.
69. He W, Zhang H, Zhu W, Xue Z. Effect of anticoagulation therapy in older patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Medicine.* 2019;98: e17628.

70. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, Katsanos AH, Parissis J, Alexandrov AW, et al. Oral anti-coagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019;92: e2421–e2431.
71. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321: 277– 287.
72. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373: 1849–1860.
73. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8: 582–593.
74. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383: 1436–1446.
75. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7: 845–854.
76. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2024816
77. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *The New England journal of medicine*. 2019. pp. 1881–1882.
78. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016. p. 1094.
79. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016. pp. 1801–1802.
80. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380: 2295–2306.
81. 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 Nephrology*. 2018. doi:10.1186/s12882-018-0876-7
82. 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*. 2019;95: 160–172.
83. 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*. 2013;30: 247–255.
84. 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*. 2017;18: 256.
85. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI guideline: Early
86. chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology*. 2013;18: 340– 350.
87. Carville S, Wonderling D, Stevens P, on behalf of the Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014. pp. g4507–g4507. doi:10.1136/bmj. g4507

88. Pinto KRD, Feckinghaus CM, Hirakata VN. Obesity as a predictive factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54: e10022.
89. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res.* 2008;31: 657–664.
90. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43: 768–779.
91. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2017. p. 2099.
92. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matteus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375: 323–334.
93. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380: 2295–2306.
94. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380: 347–357.



Ministerio de Salud
Argentina