

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS 1 AL 3A
PARA LA ATENCIÓN DE LA POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS
EN ESTABLECIMIENTOS DE SALUD
DEL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

PARAGUAY



Ministerio de
**SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**



DIRECCIÓN DE VIGILANCIA DE
ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES
Dirección General de Vigilancia de la Salud

 **GOBIERNO
NACIONAL**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS 1 AL 3A
PARA LA ATENCIÓN DE LA POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS
EN ESTABLECIMIENTOS DE SALUD
DEL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN**

PARAGUAY

Ficha catalográfica

Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social - Dirección General de Vigilancia de la Salud. Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles. Guía de Práctica Clínica Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención – Paraguay – Asunción: MSPyBS, 2022. 100 páginas.

ISBN: 978-99925-11-13-8

1. Guía de Práctica Clínica
 2. Enfermedad Renal Crónica
 3. Atención Primaria de Salud
- I. Título

Diseño Editorial: Goiriz Imagen y Cía.

Propiedad:

©Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
<http://www.mspbs.gov.py>
Asunción, Paraguay – 2022

Están autorizadas la reproducción y divulgación por cualquier medio del contenido de este material, siempre que se cite la fuente.

Este texto no tiene fines de lucro, por tanto, no puede comercializarse en el Paraguay o en el extranjero.

Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles - MSPyBS
Avenida Silvio Pettirossi y Constitución
Edificio de Información Estratégica y Vigilancia de la Salud- 4to piso
Asunción, República del Paraguay
Teléfono/Fax: (595 21) 222013
<https://dvent.mspbs.gov.py/>

AUTORIDADES

Dr. Julio Borba

Ministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dra. Lida Sosa

Viceministra de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Guillermo Sequera

Director General de Vigilancia de la Salud

Prof. Dra. Gilda Benítez

Directora de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles

Contenido

Presentación	10
Grupo Desarrollador de la Guía ERC	11
Panel de Expertos	13
Glosario	17
Resumen de las recomendaciones	
<i>Cómo usar esta guía</i>	18
Evaluación del riesgo	
<i>Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predicen la aparición de enfermedad renal crónica?</i>	
Diagnóstico	
<i>Pregunta 2. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las ecuaciones de estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) como medida de función renal?</i>	19
<i>Pregunta 3. ¿Cuál es el sistema utilizado para clasificar a los pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica?</i>	20
Tratamiento no Farmacológico	
<i>Pregunta 4. ¿Las dietas bajas en sodio reducen la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?</i>	
<i>Pregunta 5. ¿Son las dietas con bajo aporte proteico efectivas para el manejo de pacientes con ERC?</i>	21
<i>Pregunta 6. ¿El ejercicio físico reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica?</i>	
<i>Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los sistemas de apoyo en el autocuidado en los pacientes con ERC?</i>	
Referencia a Especialista	
<i>Pregunta 8. ¿Los adultos con ERC se benefician de una referencia temprana a atención especializada?</i>	22
Tratamiento Farmacológico	
<i>Pregunta 9. ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de las Estatinas en la reducción de la progresión de la enfermedad y el daño vascular en pacientes con ERC?</i>	
<i>Pregunta 10. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los agentes reductores del ácido úrico para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?</i>	23
<i>Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los agentes reductores del ácido úrico para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?</i>	24
<i>Pregunta 12. ¿Cuál es la efectividad clínica de los antiagregantes orales o la terapia anticoagulante en la reducción de la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC?</i>	
<i>Pregunta 13. ¿Cuál es la efectividad clínica de los antiagregantes orales o la terapia anticoagulante en la reducción de la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC?</i>	25

Pronóstico	
<i>Pregunta 14. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo o progresión de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda?</i>	25
<i>Pregunta 15. ¿La utilización de los AINE aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?</i>	
<i>Pregunta 16. ¿Cómo se clasifica la ERC según los valores de TFG y albuminuria en el riesgo de progresión de la ERC?</i>	26
<i>Pregunta 17. ¿El estado hipertensivo y la diabetes mellitus son factores que modifican el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?</i>	27
Flujograma	28
Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica	29
Marco Teórico y Justificación	
<i>Enfermedad renal crónica de causa tradicional</i>	30
<i>Epidemiología de ERC</i>	
<i>Fisiopatología de ERC</i>	
<i>Justificación</i>	31
Objetivos y Población Blanco	
<i>Alcance y usuarios</i>	
<i>Métodos</i>	32
<i>Declaración de conflicto de intereses</i>	
<i>Declaración de independencia editorial</i>	
<i>Proceso de adaptación de la guía de práctica clínica</i>	
<i>Metodología de actualización de la evidencia y las recomendaciones de la guía para el manejo de ERC de ops</i>	
<i>Búsqueda de la literatura</i>	33
<i>Calificación de la evidencia</i>	
<i>Formulación y contextualización de las recomendaciones</i>	34
<i>Evidencia local</i>	
<i>Buenas prácticas</i>	
Recomendaciones Evaluación Del Riesgo	
<i>Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predicen la aparición de enfermedad renal crónica?</i>	36
<i>Resumen de la evidencia</i>	37
<i>Recomendaciones</i>	38
Diagnóstico	
<i>Pregunta 2. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las ecuaciones de estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) como medida de función renal?</i>	
<i>Resumen de la evidencia</i>	39
<i>Recomendaciones</i>	
<i>Evidencia nacional</i>	41

<i>Pregunta 3. ¿Cuál es el sistema utilizado para clasificar a los pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica?</i>	41
Resumen de la evidencia	42
Recomendaciones	43
Tratamiento no Farmacológico	
<i>Pregunta 4. ¿Las dietas bajas en sodio reducen la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	44
Recomendaciones	
<i>Pregunta 5. ¿Son las dietas con bajo aporte proteico efectivas para el manejo de pacientes con ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	46
Recomendaciones	47
<i>Pregunta 6. ¿El ejercicio físico reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica?</i>	
Resumen de la evidencia	48
Recomendaciones	
<i>Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los sistemas de apoyo al autocuidado en los pacientes con ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	50
Recomendaciones	
<i>Pregunta 8. ¿Los adultos con ERC se benefician de una referencia temprana a atención especializada?</i>	
Resumen de la evidencia	52
Recomendaciones	53
Tratamiento Farmacológico	
<i>Pregunta 9. ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de las Estatinas en la reducción de la progresión de la enfermedad y el daño vascular en pacientes con ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	54
Actualización	
Estatinas vs. Placebo o Manejo Usual	55
Terapia intensiva vs. terapia menos intensiva	56
Recomendaciones	57
<i>Pregunta 10. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los agentes reductores del ácido úrico para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?</i>	
Resumen de la evidencia	58
Actualización	59
Recomendaciones	60
<i>Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas del sistema reninaangiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal crónica?</i>	
Resumen de la evidencia	61
Actualización	65
Recomendaciones	67

<i>Pregunta 12. ¿Cuál es la efectividad clínica de los antiagregantes orales o la terapia anticoagulante en la reducción de la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	
Anticoagulantes	68
Antiagregantes	
Actualización	69
Recomendaciones	
<i>Pregunta 13. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de inhibidores de Na⁺/Glucosa (iSGLT2) para el aumento de la TGF, disminución de la proteinuria y aumento de la glucosuria en pacientes con ERC?</i>	
Recomendaciones	72
Pronóstico	
<i>Pregunta 14. ¿Las dietas bajas en sodio reducen la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	74
Recomendaciones	75
<i>Pregunta 15. ¿La utilización de AINEs aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	76
Recomendaciones	77
<i>Pregunta 16. ¿Cómo se clasifica la ERC según los valores de TFG y albuminuria en el riesgo de progresión de la ERC?</i>	
Resumen de la evidencia	78
Recomendaciones	81
<i>Pregunta 17. ¿El estado hipertensivo y la diabetes mellitus son factores que modifican el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?</i>	
Resumen de la evidencia	82
Evidencia nacional	83
Recomendaciones	84
Módulo de implementación	
<i>¿Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la GPC:</i>	85
Indicadores	87
Referencias Bibliográficas	89

Presentación

El presente trabajo se ha enfocado en documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y proponer estrategias orientadas a mejorarla; esto fomenta la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales de la salud. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), **“conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención a los pacientes”**.

En este contexto se enmarca la presente Guía de Práctica Clínica “Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A, para la Atención de la Población mayor de 18 años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en Paraguay”.

Esta GPC sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) responde a preguntas clínicas concernientes a su detección precoz, derivación a atención especializada y manejo, tanto mediante tratamiento farmacológico como con medidas higiénico dietéticas, estilos de vida e intervenciones educativas.

Se dirige, principalmente, a los profesionales implicados en la asistencia sanitaria de pacientes con ERC con el objetivo de dotarles de las herramientas apropiadas para su detección y manejo, así como de facilitarles la coordinación entre el ámbito de Atención Primaria y Hospitalar.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo de profesionales de la salud pertenecientes a distintas especialidades y representantes de varias Sociedades Científicas implicadas en este problema de salud.

Desde la Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (DVENT) agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado y esperamos que pueda ayudar a profesionales en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de la población afectada.

Prof. Dra. Gilda Benítez Rolandi
Directora

Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles

Grupo Desarrollador de la Guía ERC

COORDINADOR METODOLÓGICO

Lic. Rodrigo Burgos

Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles.

EQUIPO METODOLÓGICO

Dra. Claudia Sánchez

Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles.

Lic. Ethel Santacruz

Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles.

Dr. Aldo Ojeda

Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles.

EQUIPO TEMATICO

Dr. Pablo Jara

Programa de Salud Renal
Instituto Nacional de Nefrología

Dra. Idalina Stanley

Programa Nacional de Prevención Cardiovascular

Dra. María Cruz Careaga

Programa Nacional de Diabetes

CP Victoria Sosa

Departamento de Economía de la Salud
Dirección General de Planificación y Evaluación

Econ. Edgar Suarez

Departamento de Economía de la Salud
Dirección General de Planificación y Evaluación

PANEL DE EXPERTOS

Alejandra Amarilla

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción

Andrés Giménez

Sociedad Paraguaya de Diabetes

Blanca Franco Acosta

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción

Carlos Barua

Dirección General de Vigilancia de la Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Carmen Buzarquis

Dirección General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Daniela Chaves

Dirección de Atención Primaria de la Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Edgar Tullo

Dirección General de Información Estratégica en Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Helen López

Sociedad Paraguaya de Endocrinología y Metabolismo

Ignacio Ortiz

Sociedad Paraguaya de Medicina Interna

José Cuevas

Dirección General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Juan Carlos Portillo

Dirección General de Planificación y Evaluación
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Juan Daniel Acosta

Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción

Luana Maciel

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción

Lourdes Carolina Vázquez

Sociedad Paraguaya de Nefrología

María García

Instituto de Previsión Social

María Gloria Orue

Sociedad Paraguaya de Nefrología

María José Lerea

Dirección General de Información Estratégica en Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

María Victoria Malvetti

Sociedad Paraguaya de Endocrinología y Metabolismo

Nilda Flores

Dirección de Programas de Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Noemi García

Sociedad Paraguaya de Medicina Familiar

Norma Arévalos

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción

ASESORES DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

Dr. Marcelo Korc

Representante
Organización Panamericana de la Salud
Paraguay

Dra. Marcia Erazo

Asesora Enfermedades No Transmisibles y Salud Mental
Organización Panamericana de la Salud
Paraguay

Dr. Jorge Galeano

Asesor Enfermedades No Transmisibles y Salud Mental
Organización Panamericana de la Salud
Paraguay

Dr. Ludovic Reveiz

Asesor Regional
Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción de Salud
Organización Panamericana de la Salud

Dra. Ana Marcela Torres

Consultora
Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción de Salud
Organización Panamericana de la Salud

REVISIÓN EXTERNA

Dr. Rodrigo Pardo

Universidad Nacional de Colombia
Guidelines International Network

Prof. Dr. Jorge Tadeo Jiménez.

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción

GLOSARIO

GDG	Grupo Desarrollador de Guías
ERC	Enfermedad Renal Crónica
MSPyBS	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
DGVS	Dirección General de Vigilancia de la Salud
DVENT	Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles
OPS	Organización Panamericana de la Salud
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Hipertensión arterial
DM	Diabetes mellitus
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
AINES	Antiinflamatorio no esteroideo
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ARA-II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
ARM	Antagonista de los receptores de mineralocorticoides
DOAC	Anticoagulantes orales de acción directa
iSGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2
Razón A/C	Albuminuria/creatinina
ECNT	Enfermedad Crónica no Transmisible
VFG	Velocidad de filtración glomerular
RS	Revisiones Sistemáticas
CKD-Epi	Chronic kidney disease – Epidemiology
GPC	Guía de práctica clínica
RAAS	Sistema de la renina-angiotensina - aldosterona
MA	Metaanálisis
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
TFGe	Tasa de Filtración Glomerular estimada

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Cómo usar esta guía

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

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

Las recomendaciones incluyen la fuerza de la recomendación, es decir el grado de confianza, de acuerdo con el sistema GRADE:

Fuerza de la Recomendación	Significado
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.
✓	PUNTO DE BUENA PRÁCTICA.

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

EVALUACIÓN DEL RIESGO

PREGUNTA 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predicen la aparición de enfermedad renal crónica?

N°	Recomendación
1	Se recomienda vigilar e indagar por signos y/o síntomas de ERC a personas con contacto con agroquímicos, con antecedentes familiares de ERC, anemia, HTA, DM, obesidad y uso de AINES. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○ Recomendación Fuerte a favor.
2	Se sugiere hacer búsqueda activa en personas con factores de riesgo para desarrollar ERC no tradicional tales como: trabajadores agrícolas, jornaleros, fumigadores y manipuladores de productos químicos, personas que residen en zonas contaminadas con residuos de pesticidas, alta concentración de metales pesados en suelo o agua, trabajadores sometidos a estrés térmico y deshidratación. Mujeres con historia de preeclampsia/eclampsia. Antecedentes de bajo peso al nacer, consumo de medicina tradicional o pacientes de zonas donde se ha demostrado alta prevalencia de enfermedad renal. Calidad de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja Recomendación Fuerte a favor (Consenso de expertos).
✓	Se recomienda indagar sobre consumo de medicina tradicional y la intervención educativa al paciente debe realizarse contemplando su contexto cultural. Punto de buena práctica.

DIAGNÓSTICO

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

N°	Recomendación
3	Se recomienda la ecuación CKD-EPI para la estimación de la TFG en pacientes con sospecha de ERC en la población de atención primaria con el fin de realizar su diagnóstico. Para obtener la calculadora de CKD-EPI ecuación, (disponible en el siguiente enlace): https://www.kidney.org/apps/professionals/egfr-calculator o uso de aplicaciones gratuitas. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○ Recomendación Fuerte a favor.
4	Se recomienda determinar los criterios de ERC con el seguimiento de la TFG. Calidad de la evidencia: ⊕○○○ Muy baja Recomendación Fuerte a favor (Consenso de expertos).

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

N°	Recomendación																																																				
5	Se recomienda clasificar a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) según la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), la albuminuria y/o proteinuria. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a favor.																																																				
✓	Se debe identificar cuando sea posible la causa de ERC con base a la presencia o ausencia de enfermedad sistémica, HTA, DM, colagenopatías, autoinmunes, infecciones crónicas, secuelas post covid). Punto de buena práctica.																																																				
✓	En caso de no contar con proteinuria o albuminuria, remitir a otro centro de mayor complejidad. Punto de buena práctica.																																																				
✓	En todo paciente con ERC se debe realizar una ecografía renal. En casos donde la causa de la ERC no está identificada o presente proteinuria o hematuria persistente, se debe referir para realizar biopsia renal de acuerdo con la capacidad del establecimiento de salud. Punto de buena práctica.																																																				
6	Se recomienda asignar las categorías de tasa de filtración glomerular de acuerdo con el siguiente cuadro. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="3" rowspan="2">Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012</th> <th colspan="3">Categoría por albuminuria, descripción e intervalo</th> </tr> <tr> <th>A1</th> <th>A2</th> <th>A3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Normal o aumento leve</td> <td>Aumento moderado</td> <td>Aumento grave</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><30mg/g <30 mg/mmol</td> <td>30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol</td> <td>≥ 300mg/g ≥ 30 mg/mmol</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Categorías por FGe</td> <td>1</td> <td>Normal o alto</td> <td>>90</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Levemente disminuido</td> <td>60-89</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>Descenso leve - moderado</td> <td>45-59</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Descenso moderado - grave</td> <td>30-44</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Descenso grave</td> <td>15-29</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Falla renal</td> <td><15</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Tomado de "KDIGO, 2012 y citado en MSPyBS. Guía Técnica para el Cuidado de la Salud Renal 2° edición – 2019"</p> Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a favor.	Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012			Categoría por albuminuria, descripción e intervalo			A1	A2	A3		Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave				<30mg/g <30 mg/mmol	30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol	≥ 300mg/g ≥ 30 mg/mmol			Categorías por FGe	1	Normal o alto	>90			2	Levemente disminuido	60-89			3a	Descenso leve - moderado	45-59			3b	Descenso moderado - grave	30-44			4	Descenso grave	15-29			5	Falla renal	<15		
Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012					Categoría por albuminuria, descripción e intervalo																																																
			A1	A2	A3																																																
	Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave																																																		
	<30mg/g <30 mg/mmol	30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol	≥ 300mg/g ≥ 30 mg/mmol																																																		
Categorías por FGe	1	Normal o alto	>90																																																		
	2	Levemente disminuido	60-89																																																		
	3a	Descenso leve - moderado	45-59																																																		
	3b	Descenso moderado - grave	30-44																																																		
	4	Descenso grave	15-29																																																		
5	Falla renal	<15																																																			

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

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

N°	Recomendación
7	Se sugiere limitar la ingesta de sodio hasta 2 g de sodio o 5 g de cloruro de sodio por día en pacientes con ERC en estadios tempranos para la disminución de la proteinuria. Calidad de la evidencia: Baja ⊕ ⊕ ● ● Recomendación Condicional a Favor.
✓	Se recomienda la disminución del consumo de sodio o cloruro de sodio (sal de mesa) y alimentos ricos en sodio para la prevención de ERC. Punto de buena práctica.
✓	Se recomienda la monitorización y educación sobre episodios de hipotensión sintomática/ hiponatremia en pacientes con ERC en estadios tempranos a quienes se les ha restringido la ingesta de sodio en la dieta. Punto de buena práctica.
8	Se recomienda que, en los pacientes con ERC, sea individualizada la ingesta de sodio en relación con su condición clínica. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a Favor (Consenso de expertos).

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

N°	Recomendación
9	Se sugiere no prescribir dietas de bajo o muy bajo aporte proteico (normoproteica=0,8-1,2g/Kg/día) en pacientes con ERC estadios 1-3a para disminuir la mortalidad o progresión a diálisis o trasplante renal. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Condicional en contra.
10	Se recomienda que, en los pacientes con ERC, se individualice la ingesta de proteínas con relación a su condición clínica. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a Favor (Consenso de expertos).
✓	Se debe individualizar la formulación adecuada del aporte proteico en la dieta, para pacientes con patología renal crónica. Punto de buena práctica.

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

N°	Recomendación
11	Se sugiere que los pacientes con ERC estadios 1 a 3a participen de un programa de ejercicio físico que los conduzca progresivamente a la realización de sesiones de 45 minutos de intensidad baja a moderada, al menos cinco veces a la semana, para el retraso de la progresión de la disminución de la Tasa de filtración glomerular y la mejoría de la calidad de vida relacionada con su salud. Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕●●. Recomendación Condicional a favor.
✓	Se debe realizar una prescripción individualizada de ejercicio para los pacientes con ERC estadios 1 a 3a con previa evaluación cardiovascular y condicional al estado de salud del paciente siguiendo criterios del MSPyBS. Punto de buena práctica.

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

N°	Recomendación
12	Se sugieren sistemas de apoyo en el autocuidado (club de pacientes con patologías crónicas) para el aumento en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con ERC en estadios 1-3a. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Condicional a favor.

REFERENCIA A ESPECIALISTA

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

N°	Recomendación
13	Se recomienda la terapia con Estatinas en personas con ERC para la disminución del riesgo de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares mayores y la disminución de la progresión de la enfermedad. Los beneficios se observan principalmente en TFGe iguales o mayores de 60 ml/min/1.73 m2 (estadios 1-2) para la reducción de la mortalidad por cualquier causa y ≥ 30 ml/min/1.73 m2 (estadios 1-3) en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
✓	El médico debe advertir a los pacientes sobre síntomas sugestivos de rabdomiólisis (rigidez o dolor muscular, debilidad generalizada, orina de color rojo o color de bebida gaseosa de cola, disminución de la producción de orina y debilidad de los músculos afectados), deberá suspender la estatina y consultar inmediatamente. Se deberá referir al nivel correspondiente según capacidad resolutive del establecimiento. Punto de buena práctica.
✓	Se sugiere no asociar Estatinas y Fibratos por el riesgo de rabdomiólisis y falla renal aguda. Punto de buena práctica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

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

N°	Recomendación
14	Se recomienda la terapia con Estatinas en personas con ERC para la disminución del riesgo de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares mayores y la disminución de la progresión de la enfermedad. Los beneficios se observan principalmente en TFGe iguales o mayores de 60 ml/min/1.73 m2 (estadios 1-2) para la reducción de la mortalidad por cualquier causa y ≥ 30 ml/min/1.73 m2 (estadios 1-3) en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
✓	El médico debe advertir a los pacientes sobre síntomas sugestivos de rabdomiólisis (rigidez o dolor muscular, debilidad generalizada, orina de color rojo o color de bebida gaseosa de cola, disminución de la producción de orina y debilidad de los músculos afectados), deberá suspender la estatina y consultar inmediatamente. Se deberá referir al nivel correspondiente según capacidad resolutive del establecimiento. Punto de buena práctica.
✓	Se sugiere no asociar Estatinas y Fibratos por el riesgo de rabdomiólisis y falla renal aguda. Punto de buena práctica.

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

N°	Recomendación
15	Se recomiendan los agentes reductores de ácido úrico (alopurinol o febuxostat según disponibilidad) para la reducción del riesgo de progresión a estadio final de ERC o de deterioro de la TFGe en pacientes con ERC estadio 1 a 3a. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
✓	Se sugiere que el médico advierta al paciente sobre efectos secundarios de los medicamentos. Punto de buena práctica.
✓	Se sugiere considerar la utilización de los agentes reductores de ácido úrico (alopurinol o febuxostat según disponibilidad) como uso preventivo de hiperuricemia. Punto de buena práctica.

PREGUNTA 11. ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal crónica?

N°	Recomendación
16	Se recomienda el uso de los IECA como tratamiento de primera línea en pacientes con ERC en estadios tempranos para disminuir la progresión de la enfermedad y el riesgo de eventos cardiovasculares. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
17	Se recomienda el uso de ARA-II como tratamiento de segunda línea en personas con ERC, en presencia de efectos adversos por el uso de los IECA. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
18	No se recomienda la terapia combinada con IECA más ARA-II o inhibidores directos de la renina para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa. Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕. Recomendación Fuerte en contra.
19	Se sugiere como alternativa la monoterapia con ARM (antagonistas de receptores de aldosterona), asociada a la monitorización de los valores de potasio y sodio séricos, para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa en personas con ERC en estadio temprano. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Condicional a favor.
20	No se sugiere la terapia combinada con ARM más IECA o ARA-II para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular o el riesgo de eventos cardiovasculares. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Condicional en contra.
21	No se sugiere la terapia con inhibidores directos de la renina para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Condicional en contra.
✓	Se recomienda capacitar al personal de salud del primer nivel de atención en los efectos farmacológicos, interacciones y efectos secundarios de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el manejo de la ERC. Punto de buena práctica.
✓	Se recomienda el monitoreo de los niveles de sodio y potasio a los pacientes que reciben tratamiento con IECA, ARA-II o ARM a la semana de iniciar el tratamiento y posteriormente controles de 1 a 3 meses, previa coordinación con el establecimiento que corresponda según RIIS para la toma de estos. Punto de buena práctica.

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

N°	Recomendación
22	No se sugiere el uso de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular o para la disminución de la mortalidad en pacientes con ERC en estadios tempranos. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte en contra.
23	No se sugiere el uso de terapia combinada con antiagregantes plaquetarios o DOAC y aspirina para la disminución de eventos cardiovasculares y el deterioro de la TFGe en pacientes con ERC moderada (estadio 3a) y antecedente de enfermedad cardio- cerebrovascular. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Condicional en contra.

PREGUNTA 13. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de inhibidores de Na⁺/Glucosa (iSGLT2) para el aumento de la TFG, disminución de la proteinuria y aumento de la glucosuria en pacientes con ERC?

N°	Recomendación
24	Se sugiere el uso de iSGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria con una tasa de TFG ≥30 ml/min/1.73 m ² , y riesgo cardiovascular. Recomendación Condicional a favor.
✓	Se debe controlar el perfil renal posterior a su uso por el riesgo de falla renal aguda. Y control mensual de urocultivo. Punto de buena práctica.
✓	Se recomienda monitorear hidratación en los pacientes con uso de iSGLT2. Punto de buena práctica.

PRONÓSTICO

PREGUNTA 14. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo o progresión de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda?

N°	Recomendación
25	Se recomienda interrogar al paciente por antecedentes de IRA de cualquier etiología y su duración para determinar el perfil de riesgo de incidencia de ERC o progresión a estadio final en el paciente con sospecha de ERC. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Fuerte a favor.

PREGUNTA 15. ¿La utilización de los AINE aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?

N°	Recomendación
26	No se recomienda el consumo de AINE a dosis altas en pacientes con ERC por el riesgo de lesión renal aguda e hiperkalemia. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● . Recomendación Fuerte en contra.
27	Se recomienda el consumo de AINE a dosis bajas en pacientes con ERC temprana en periodos cortos, sólo en casos en los que otros analgésicos no hayan tenido efecto. Calidad de la evidencia: Baja ⊕ ⊕ ● ● . Recomendación Fuerte a favor.
28	Se recomienda monitoreo de urea, creatinina, electrolitos durante la administración de AINE, solos o combinados y el monitoreo del tiempo de administración (menor tiempo y dosis posible). Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● . Recomendación Fuerte a favor.

PREGUNTA 16. ¿Cómo se clasifica la ERC según los valores de TFGe y albuminuria en el riesgo de progresión de la ERC?

N°	Recomendación
29	Se recomienda reclasificar la ERC con base en la TFGe y la razón A/C. Ambos marcadores se encuentran asociados (en cualquiera de sus valores) con la progresión a estadio final de ERC y mortalidad por cualquier causa en sujetos con ERC. El riesgo más alto se encuentra en pacientes con TFGe < 15 ml/min/1.73 m ² y razones A/C mayores de 1000 mg/g. En poblaciones no diabéticas y no hipertensas con ERC se encuentran una asociación similar. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ● . Recomendación Fuerte a favor.
√	Evaluar el riesgo de ERC cuando los pacientes presenten una TFGe < 15 ml/min/1.73 m ² y razones A/C mayores de 1000 mg/g. En poblaciones de no diabéticos y no hipertensos con ERC se encuentra una asociación similar. El esquema de seguimiento dependerá del estadio de la enfermedad renal crónica: Estadio I y II: 1 o 2 veces al año / Estadio 3a: 3 a 4 veces al año. Punto de buena práctica.

PREGUNTA 17. ¿El estado hipertensivo y la diabetes mellitus son factores que modifican el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?

N°	Recomendación																		
30	Se recomienda un buen control de la diabetes e hipertensión arterial, para evitar la progresión de la ERC. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● . Recomendación Fuerte a favor.																		
√	Se recomienda al paciente con ERC en cualquier estadio mantener presión arterial debajo de 130/80 mmHg. Punto de Buena práctica. <table border="1" data-bbox="1792 625 2801 856"> <thead> <tr> <th>Categoría PA</th> <th>Sistólica (mmHg)</th> <th>Diastólica (mmHg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal</td> <td><120 mmHg</td> <td><80 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Elevada</td> <td>120-129 mmHg</td> <td><80 mmHg</td> </tr> <tr> <td>HTA nivel 1</td> <td>130-139 mmHg</td> <td>80-89 mmHg</td> </tr> <tr> <td>HTA nivel 2</td> <td>≥140 mmHg</td> <td>≥90 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Crisis de HTA</td> <td>≥180 mmHg</td> <td>≥120 mmHg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: Asociación americana del corazón https://www.heart.org/</p>	Categoría PA	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Normal	<120 mmHg	<80 mmHg	Elevada	120-129 mmHg	<80 mmHg	HTA nivel 1	130-139 mmHg	80-89 mmHg	HTA nivel 2	≥140 mmHg	≥90 mmHg	Crisis de HTA	≥180 mmHg	≥120 mmHg
Categoría PA	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)																	
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg																	
Elevada	120-129 mmHg	<80 mmHg																	
HTA nivel 1	130-139 mmHg	80-89 mmHg																	
HTA nivel 2	≥140 mmHg	≥90 mmHg																	
Crisis de HTA	≥180 mmHg	≥120 mmHg																	
31	Se sugiere al paciente con DM y ERC en estadio 1 a 3 a, mantener el valor de hemoglobina glicosilada menor a 7% y glucosa en ayunas por debajo de 130 mg/dl. La población con DM tipo 2 debe recibir valoración de la función renal: para creatinina + albuminuria y/o proteinuria al diagnóstico. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● . (Consenso de expertos). Recomendación Fuerte a favor.																		
√	Se sugiere individualizar los objetivos de Hemoglobina glicosilada según riesgos de hipoglucemia Punto de Buena práctica. <table border="1" data-bbox="1792 1268 2683 1423"> <thead> <tr> <th>Clasificación</th> <th>HbA1c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal</td> <td>menos de 5.7%</td> </tr> <tr> <td>Prediabetes</td> <td>5.7% a 6.4%</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>6.5% o más</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: asociación Americana de Diabetes (ADA) https://www.diabetes.org/</p>	Clasificación	HbA1c	Normal	menos de 5.7%	Prediabetes	5.7% a 6.4%	Diabetes	6.5% o más										
Clasificación	HbA1c																		
Normal	menos de 5.7%																		
Prediabetes	5.7% a 6.4%																		
Diabetes	6.5% o más																		
√	Se recomienda a los pacientes con DM tipo 2 la valoración de la función renal con el dosaje de creatinina + albuminuria y/o proteinuria a 24 horas del diagnóstico. Punto de Buena Práctica.																		

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

De acuerdo con la clasificación de las guías KDIGO12 (89) se puede clasificar a la Enfermedad Renal crónica en 5 estadios, según la tasa de filtración glomerular, que es la clasificación más utilizada para establecer el diagnóstico y poder establecer el manejo a utilizar:

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012			Categoría por albuminuria, descripción e intervalo		
			A1	A2	A3
			Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
			<30mg/g <30 mg/mmol	30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol	≥ 300mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe	1	Normal o alto	>90		
	2	Levemente disminuido	60-89		
	3a	Descenso leve -moderado	45-59		
	3b	Descenso moderado - grave	30-44		
	4	Descenso grave	15-29		
5	Falla renal	<15			
NORMAL					
LEVE					
MODERADO					
GRAVE					

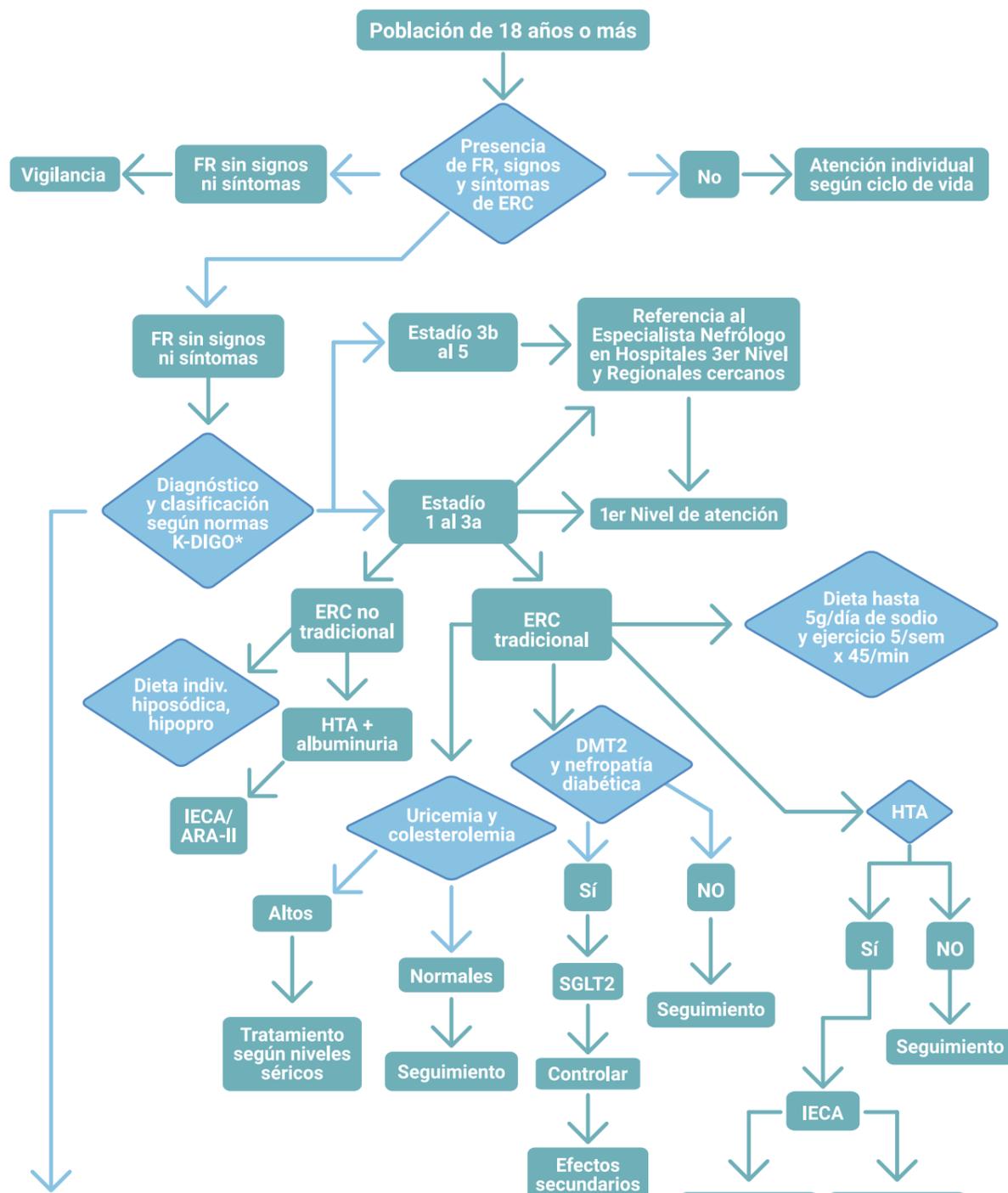
Fuente: MSPyBS. Guía Técnica para el Cuidado de la Salud Renal 2° Edición – 2019.

Parámetro	Estadios	Filtración Glomerular (ml/min/1,73m2)	Descripción
Albuminuria Proteinuria Hematuria	1	Mayor a 90	FG normal o elevado
	2	89-60	FG normal o ligeramente reducido
	3a*	59-45	Disminución leve/moderada de FG
Insuficiencia Renal Crónica	3b*	44-30	Disminución moderada/grave de FG
	4*	29-15	Disminución grave de FG
	5*	Menor a 15 (o diálisis)	Insuficiencia renal en fase terminal

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

Categoría	Índice Albúmina/Creatinina (mg/dl)*	Descripción
A1	Menor a 30	Normal o levemente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	Mayor a 300	Muy elevada

*Índice A/C: Razón albuminuria al azar / Creatinuria al azar



Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012*			Categoría por albuminuria, descripción e intervalo		
			A1	A2	A3
			Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
			<30mg/g <30 mg/mmol	30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol	> 300mg/g > 30 mg/mmol
Categorías por FGe	1	Normal o alto	>90		
	2	Levemente disminuido	60-89		
	3a	Descenso leve -moderado	45-59		
	3b	Descenso moderado - grave	30-44		
	4	Descenso grave	15-29		
5	Falla renal	<15			
NORMAL					
LEVE					
MODERADO					
GRAVE					

* KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN

El MSPyBS como responsable de la conducción del proceso de elaboración, con asesoría y el apoyo metodológico de OPS, conformó un grupo desarrollador de guías (GDG) integrado por miembros de diferentes estamentos dependientes del mismo, la academia y sociedades científicas del Paraguay.

La participación de los miembros del GDG estuvo sometida a una declaración de conflictos de interés que evaluó aspectos pertinentes a intereses económicos personales, intereses económicos no personales y familiares e intereses no económicos personales. Los conflictos de interés fueron analizados por un comité central del GDG.

La primera parte de este documento presenta la metodología de la elaboración de la guía. Después de un proceso de priorización, resultaron 18 preguntas de acuerdo al contexto paraguayo, tomando de base la Guía para el Manejo de ERC desarrollada en el año 2020 por el Instituto Nacional de Salud de El Salvador (1) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), incorporando sugerencias y recomendaciones al documento citado.

Para la presentación y distribución del trabajo se agruparon las preguntas de acuerdo a la prevención, a los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento.

En las últimas décadas se ha presentado un aumento de las nefropatías terminales (NT) en todo el mundo. En países en vías de desarrollo esto plantea problemas asistenciales graves y más aún en un país como Paraguay con tasas de morbilidad y mortalidad muy elevadas. La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un serio problema de salud pública global, su comportamiento es epidémico. En países latinoamericanos se reporta desde hace más de una década la existencia de una enfermedad renal crónica de causa desconocida, de elevada prevalencia, presente fundamentalmente en áreas rurales y que afecta a hombres agricultores. Ello le imprime al problema de la ERC en estas regiones, características específicas que demandan su jerarquización y un abordaje integral.

Los datos registrados en el boletín epidemiológico del MSPyBS, resalta las tasas de mortalidad por enfermedad renal crónica de 9,3 por 100.000 habitantes a nivel país y según sexo, el 10,8 y 7,9 por 100.000 habitantes en hombres y mujeres en el año 2020.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSA TRADICIONAL

La enfermedad renal crónica (ERC) a escala internacional tiene un patrón tradicional, es causada predominantemente por enfermedades como la Diabetes Mellitus (30-40%), Hipertensión Arterial (25-30%), asociados al estilo de vida y al envejecimiento poblacional (personas mayores de 60 años). Además de las causas tradicionales, en Latinoamérica también se ha identificado una causa no tradicional de ERC, la llamada nefropatía mesoamericana o ERC de las comunidades agrícolas, que originalmente se describió que afectaba principalmente a hombres y mujeres que trabajaban en situaciones desventajosas en las labores agrícolas. La insuficiencia renal tiene una enorme importancia en Latinoamérica, ya que esta zona tiene la tasa de mortalidad por ERC más alta de todo el mundo y dentro de nuestra región la ERC es la segunda causa más importante de años de vida perdidos. Según los datos del Institute for Health Metrics and Evaluation de EE. UU, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son, con mucho, la principal causa de mortalidad en todo el mundo, seguidas por las enfermedades transmisibles, la violencia y accidentes.

De las ECNT, las principales causas de mortalidad son las enfermedades cardiovasculares, seguidas por la diabetes y la ERC. Cuando se analiza solo la región latinoamericana, las ECNT siguen siendo las principales causas de mortalidad, pero la ERC y la diabetes incrementan en más del doble su presencia. Más aún, si se revisan las causas de años de vida perdidos por discapacidad, la participación de las ECNT también son las principales causas y la ERC y la diabetes juegan un papel

más o menos similar en magnitud que como causa de muerte; sin embargo, cuando se considera solo a América Latina, su frecuencia se incrementa aún más notablemente como causa de años perdidos por discapacidad.

Según K-DIGO, la ERC se define como anomalías de la estructura o función renal, presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud. Se caracteriza por la filtración glomerular (volumen de filtrado glomerular (VFG) estimado o medido $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o presencia de marcadores de daño renal (anormalidades del sedimento urinario o anormalidades estructurales detectadas por medio de estudios por imágenes o biopsia que documente anomalías).

Epidemiología de ERC

En Paraguay y según la Guía Técnica para el Cuidado de la Salud Renal del 2019, la ERC es un problema emergente de salud pública siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad y afecta a una proporción importante de la población, porque sus principales causas son patologías de alta prevalencia y últimamente en ascenso como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, afectando tanto a la población adulta como en niños, por el imperante estilo de vida sedentario y la mala alimentación.

En cuanto a los datos registrados del total de 967 muertes por enfermedades renales en la población general durante el año 2020, un 26,8% fueron renales, personas entre 30 y 64 años, seguido por un 71,2% de personas de 65 años.

Fisiopatología de ERC

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

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

JUSTIFICACIÓN

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

Usualmente, la sintomatología no es detectada de manera inmediata, lo que conlleva a la progresión rápida de la enfermedad hacia estadios avanzados y terminales. El adaptar una Guía de práctica

clínica, para el diagnóstico y tratamiento de ERC en adultos, basada en la evidencia de casos contextualizados al Paraguay, es una necesidad para el personal de salud que atiende pacientes de ERC en diferentes estadios de la enfermedad, porque de esta manera se pueden proveer recomendaciones informadas que nos ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente, reducir la hospitalización, reducir costos, poder controlar la progresión de la enfermedad y disminuir las muertes.

OBJETIVOS Y POBLACIÓN BLANCO

Esta guía de práctica clínica se desarrolló con el objetivo de brindar recomendaciones basadas en la evidencia científica para la prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la ERC (de causa tradicional y no tradicional) en adultos mayores de 18 años. La población "blanco" está constituida por:

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

ALCANCE Y USUARIOS

Esta guía de práctica clínica provee recomendaciones basadas en la evidencia científica para enfermedad renal crónica (ERC) tradicional y no tradicional.

Las recomendaciones están dirigidas al personal del sector salud como médicos generales, médicos de familia, internistas, nefrólogos, enfermeras, trabajadores sociales y profesionales de otras disciplinas que están involucrados en el cuidado del paciente con ERC.

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

Esta guía no incluirá los siguientes aspectos clínicos y poblaciones:

- Comorbilidades no relacionadas con enfermedad renal crónica.
- Manejo de complicaciones de trastorno mineral óseo.
- Lesión renal aguda.
- Mujeres embarazadas.
- Niños (<18 años).
- Pacientes en terapia de reemplazo renal y sus complicaciones.

MÉTODOS

Esta sección se basa en la plantilla para la elaboración de guías informadas en la evidencia dentro de la Directriz para el Fortalecimiento de Programas Nacionales de Guías (3).

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

El grupo contó con la participación de expertos temáticos en medicina general, nefrología, endocrinología, neumología, reumatología, medicina familiar, medicina interna, y con un equipo de metodólogos, epidemiólogos, estadígrafos y salubristas.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

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

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

Se declara que el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay a través del Instituto Nacional de Salud y la Organización Panamericana de la Salud no influenciaron el desarrollo de esta guía.

PROCESO DE ADAPTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se conformó un grupo desarrollador compuesto por expertos clínicos, miembros del Ministerio de Salud y Bienestar Social del Paraguay, el cual priorizó las preguntas clínicas y las recomendaciones provenientes de la Guía para el manejo de la ERC desarrollada en el año por el 2020 Ministerio de Salud: Gobierno del Salvador y la Organización Panamericana de la Salud.

METODOLOGÍA DE ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA Y LAS RECOMENDACIONES DE LA GUÍA PARA EL MANEJO DE ERC DE OPS

Siguiendo los métodos internacionales propuestos por OPS/OMS (3) se desarrolló un proceso de actualización que buscó maximizar los recursos y tiempo de desarrollo de la guía. Una vez que las preguntas a responder fueron identificadas en la guía del 2020, se procedió a contextualizar la evidencia de revisiones sistemáticas actualizadas de la Guía para Enfermedad Renal Crónica de El Salvador y Organización Panamericana de la Salud: 2020. El grupo desarrollador decidió adicionar una pregunta sobre el tratamiento farmacológico.

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Una vez que las preguntas a responder fueron estructuradas en formato PICO (Anexos 2 y 3), se procedió a hacer un proceso de validación de las revisiones sistemáticas incluidas y que todas las recomendaciones tuvieran evidencia que las soportara. Se realizó la validación de las estrategias de búsqueda de forma adecuada e incluyeron todos los términos claves según descriptores. El primer paso fue la búsqueda de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase, Epistemonikos (Contiene las siguientes bases de datos actualizadas: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); PsycINFO; LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); The Campbell Collaboration online library; JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports y EPPI-Centre Evidence Library), Center for Reviews and Dissemination (CRD) y Google Académico. Se restringió la selección de estudios a aquellos escritos en inglés y español. Las estrategias de búsqueda se encuentran disponibles en el (Anexo 4) junto con el diagrama PRISMA de selección de la evidencia. La nueva búsqueda se extendió desde enero de 2022 hasta marzo del 2022 para las revisiones sistemáticas de preguntas de intervención y desde marzo del 2022 en preguntas etiológica, diagnóstico y pronóstico.

CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo AMSTAR-2 (4). Cada revisión sistemática fue evaluada con respecto a su contenido, calidad y relevancia clínica para identificar aquellas de mayor calidad metodológica que deberían ser incluidas al interior de la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios con la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane (5) en las preguntas de intervención. Las RS calificadas se encuentran en los anexos. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia con ayuda del portal <https://gdt.gradepro.org> y la calidad de la evidencia fue evaluada según el sistema GRADE (Anexo 5 y 6) y para alcanzar la transparencia y simplicidad, el sistema GRADE (2) califica la calidad de evidencia en uno de cuatro niveles:

Cuadro 1. Niveles de la calidad de evidencia según sistema GRADE.

Calificación	Juicio	Características
A	ALTA ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	MODERADA ⊕⊕⊕●	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	BAJA ⊕⊕●●	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	MUY BAJA ⊕●●●	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

FORMULACIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Se conformó un panel de expertos con el objetivo de formular las recomendaciones de la guía donde participaron expertos del Instituto Nacional de Nefrología, la Sociedad Paraguaya de Nefrología, de Medicina Interna, de Endocrinología y Metabolismo, Medicina Familiar, referentes de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Asunción y la Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción y las diferentes dependencias y programas del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención es menos clara ya sea en virtud de la baja o muy baja calidad de la evidencia, la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, la preocupación entorno a que la intervención demanda un amplio consumo de recursos o bien, a causa de que la evidencia sugiera poca o estrecha diferencia entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, el panel emitió una recomendación "Condicional".

Durante el panel, también se formularon puntos de buena práctica clínica para aquellas circunstancias en donde no sería razonable la implementación de alternativas diferentes y se formularon las recomendaciones.

Cuadro 2. Descripción del grado de confianza según el sistema GRADE.

Fuerza de la Recomendación	Significado
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.
✓	PUNTO DE BUENA PRÁCTICA.

Cuadro 3. Descripción de las recomendaciones

	Recomendaciones fuertes	Recomendaciones condicionales
Para pacientes	La mayoría de los individuos en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo desearía.	La mayoría de los individuos desearían el curso de acción sugerido, pero muchos no lo aceptarían.
Para usuarios de la guía	La mayoría de los individuos debería recibir el curso de acción recomendado. La adherencia a esta recomendación de acuerdo con la guía podría ser usada como un criterio de calidad o un indicador de rendimiento. Es poco probable que se necesite colaboración en las decisiones formales para ayudar a los individuos a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	Reconocer qué 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 colaboraciones en las decisiones pueden resultar útiles al momento de ayudar a los individuos en la toma de decisiones coherentes con sus valores y preferencias. Los médicos deben saber que pasarán más tiempo con los pacientes en el proceso de la toma de decisión.
Para desarrolladores de políticas	La recomendación se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones, incluido 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. Los indicadores de rendimiento tendrían que centrarse en el hecho de que ha tenido lugar una deliberación adecuada acerca de las opciones de manejo.

Fuente: GRADE working group: manual en español.

Adicionalmente, se desarrollaron las tablas de la evidencia a la recomendación, las cuales presentan los juicios de valor que llevaron a formular las recomendaciones. Las tablas EtD se encuentran en el Anexo 8 y presentan la decisión acerca de los efectos deseables, indeseables, certeza y calidad de la evidencia, variabilidad, balance riesgo beneficio, recursos, costo efectividad, equidad, aceptabilidad y viabilidad (88).

EVIDENCIA LOCAL

Con apoyo del equipo metodológico, se identificaron estudios en bases de datos y literatura gris como repositorios de tesis de diferentes universidades nacionales para grado y post-grado junto con investigaciones sobre enfermedad renal en el país; documentos elaborados por el MSPyBS y el Instituto Nacional de Salud acerca de la prevención, diagnóstico y manejo de la ERC en Paraguay fueron evaluados e incluidos en la evidencia que apoya las recomendaciones de esta guía.

BUENAS PRÁCTICAS

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

RECOMENDACIONES EVALUACIÓN DEL RIESGO

PREGUNTA 1. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO QUE PREDICEN LA APARICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

Población	Factores de riesgo	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años de Paraguay.	Agroquímicos Metales pesados (plomo, mercurio) Labor agrícola AINES Antecedentes familiares de ER Anemia Hipertensión arterial Diabetes mellitus Obesidad	1. Frecuencia de ERC 2. Frecuencia de ERC no especificada 3. Frecuencia de ERC no diabética

El equipo temático solicitó tener en cuenta el contexto sociocultural de los pacientes, en especial los de zonas rurales donde la exposición al calor, agrotóxicos y agua contaminada es mayor.

Resumen de la evidencia

Se identificó una revisión sistemática (Chapman 2019) (86) que evaluó la asociación potencial de factores de riesgo como agroquímicos, estrés ocupacional por calor, metales pesados entre otros a la ocurrencia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida o de origen no tradicional (ERCnT) (AMSTAR-2: Baja). Se incluyeron 4 revisiones sistemáticas y 61 estudios observacionales primarios. Cuatro estudios fueron desarrollados en El Salvador. Se identificaron 27 reportes que evaluaron los factores relacionados con el trabajo en el sector agrícola. La mayoría de los estudios fueron realizados en Centroamérica. La exposición a agroquímicos se evaluó con 13 estudios presentando no asociación (OR: 1.35 IC95% 0.98-1.87) con ERCnT. La variable trabajar en agricultura mostró una asociación significativa con ERCnT (OR: 1.78 IC95% 1.21-1.61; 15 estudios) sin embargo el metaanálisis presenta alta heterogeneidad I²: 78%.

Con relación a factores ambientales, se identificaron 3 revisiones sistemáticas y 27 estudios primarios. La mayoría de los estudios se realizaron en Asia del Sur o países no endémicos en adultos. No se encontró asociación significativa entre ERCnT y metales pesados (OR: 1.29 IC95% 0.73-2.28; I²: 87%); y consumo de agua dura (OR: 1.24 IC95% 0.43-3.52; I²: 89%). La RS reportó asociación entre plomo y ERCnT con 4 estudios (OR: 1.38 IC 95% 1.01-1.88; I²: 0%). No se encontró asociación significativa entre estrés laboral al calor / hidratación con ERCnT (OR: 1.36 IC85% 0.84 – 2.21; I²: 85%). La calidad de la evidencia de acuerdo con GRADE es muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia y sesgo de publicación.

Un estudio ecológico exploratorio realizado por VanDervort y colaboradores (87) evaluó la distribución espacial de ERC no especificada (ERCne) según el área cultivada y la temperatura del ambiente en El Salvador con 24762 pacientes diagnosticados con ERCne y ERC no diabética (ERCnd) entre 2005 y 2010. Las fuentes de información se obtuvieron del Ministerio de Salud, los datos del censo del 2007, Ministerio del Medio Ambiente y Recursos Naturales y el Ministerio de Economía. El análisis bivariado ponderado geográficamente mostró correlación entre tasas de ingreso hospitalario por ERCne y ERCnd y el porcentaje de área cultivada de caña de azúcar, maíz, algodón, café, frijoles y la temperatura máxima promedio del ambiente (35.3° C) (p<0.05). Las áreas geográficas con las tasas de ingresos hospitalarios más altos se ubicaron en el sureste de los municipios del departamento de La Paz (77.4 por cada 1000 habitantes), el departamento sureño de San Salvador (14.4 por cada 1000 habitantes) y el departamento de La Libertad (11.4 por cada 1000 habitantes). Las regiones con los porcentajes más elevados de cultivos de caña son San Salvador (49.3%), Suroeste y central La Paz (38.1%), noreste de San Vicente (37.4%) y centro de Sonsonate (37.1%). En cuanto a las regiones con mayor porcentaje de cultivos de algodón son centroeste La Paz, centro de San Miguel y sur de Usulután. La calidad de la evidencia es baja.

Un estudio descriptivo desarrollado por Herrera y colaboradores (90) analizó las características clínicas y sociodemográficas de 46 pacientes diagnosticados con ERC en estadios 2, 3a y 3b entre 18 y 59 años. El estudio identificó los siguientes factores de riesgo más prevalentes en los pacientes salvadoreños: contacto con agroquímicos (95.7%), ocupación agricultora (89.1%), sudoración profusa (76.1%), antecedentes familiares de ERC (43.5%), anemia (43.5%), malaria (43.5%) y uso de AINES (41.3%). La calidad de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es baja y muy baja por poseer alto riesgo de sesgo, inconsistencia, y sesgo de publicación (Anexo 6).
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	Los efectos deseables superan los riesgos al momento de realizar detección oportuna de ERC en las poblaciones vulnerables y con mayor riesgo de presentar esta enfermedad.
Valores y preferencias	El panel de expertos considera que los pacientes brindarán fácilmente la información requerida.
Costos (asignación de recursos)	Estas recomendaciones no implican un aumento en los costos de atención.
Aceptabilidad y viabilidad	Los usuarios aceptarían esta recomendación. El panel enfatiza que, aunque no existe evidencia de alta calidad, por su experiencia, la identificación de factores de riesgo específicos es determinante para el manejo de la condición.

Recomendaciones

N°	Recomendación
1	Se recomienda vigilar e indagar por signos y/o síntomas de ERC a personas con contacto con agroquímicos, con antecedentes familiares de ERC, anemia, HTA, DM, obesidad y uso de AINES. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
2	Se sugiere hacer búsqueda activa en personas con factores de riesgo para desarrollar ERC no tradicional tales como: trabajadores agrícolas, jornaleros, fumigadores y manipuladores de productos químicos, personas que residen en zonas contaminadas con residuos de pesticidas, alta concentración de metales pesados en suelo o agua, trabajadores sometidos a estrés térmico y deshidratación. Mujeres con historia de preeclampsia / eclampsia. Antecedentes de bajo peso al nacer, consumo de medicina tradicional o pacientes de zonas donde se ha demostrado alta prevalencia de enfermedad renal. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor (Consenso de expertos).
✓	Se recomienda indagar sobre consumo de medicina tradicional y la intervención educativa al paciente debe realizarse contemplando su contexto cultural. Punto de buena práctica.

DIAGNÓSTICO

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

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

Resumen de la evidencia

En la búsqueda de la literatura se seleccionaron cuatro RSL pertinentes a la pregunta clínica (Qiu 2017, McFadden 2018, Cheuiche 2019 y Oscanoa 2018) (73–76). Tres de ellas fueron revisiones sistemáticas con Metaanálisis (Qiu 2017, McFadden 2018 y Cheuiche 2019) (73–75). Particularmente, Qiu y cols. (2017) (73) evaluaron las características operacionales de las ecuaciones con creatinina y cistatina C séricas. McFadden y cols. (2018) (74) evaluaron el sesgo promedio y la exactitud de las ecuaciones CKD-EPI y MDRD en la población de cuidado primario. Cheuiche y cols. (2019) (75) evaluaron la exactitud de las ecuaciones con cistatina C en población con diabetes mellitus. Por último, Oscanoa y cols. (2017) (76) resumieron de forma narrativa la exactitud de las ecuaciones CKD-EPI (creatinina) y BIS1 en pacientes mayores de 60 años. Todas las revisiones sistemáticas obtuvieron una calificación muy baja con la herramienta AMSTAR-2. Los motivos principales fueron que no se reportó un protocolo de la RS (3/4), no presentan un listado de estudios excluidos (4/4) o de las fuentes de financiación de los estudios incluidos (4/4) y no investigan el impacto de la calidad de los estudios en los resultados (3/3).

Qiu y cols. (2017) (73) encuentran que el diagnóstico de ERC con el cálculo de TFGe tiene una capacidad discriminativa similar entre las ecuaciones de cistatina C sérica (SCysC) (AUC: 0.93 IC 95 % 0.91 – 0.95) y las de creatinina sérica (SCr) (AUC: 0.93 IC 95 % 0.91 – 0.95). La exactitud, dada por el odds ratio diagnóstico (DOR) combinado, fue mayor con las ecuaciones de SCysC (DOR: 41.6 IC 95 % 28.3 – 61.6; I²: 43 %) que con SCr (DOR: 28.4 IC 95 % 19.4 – 41.6; I²: 50 %). De la misma manera, en la estimación de la sensibilidad de ambos métodos, se reportan valores más altos con ecuaciones de SCysC que con SCr en puntos de corte de 60 ml/min/1.73 m² y 90 ml/min/1.73 m². Por el contrario, las ecuaciones con SCr resultan más específicas que las de SCysC, especialmente en el punto de corte de 90 ml/min/1.73 m². (Ver Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Características operativas de las ecuaciones de creatinina sérica y cistatina C sérica con punto de corte 60 ml/min/1.73 m².

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

Tabla 2. Características operativas de las ecuaciones de creatinina sérica y cistatina C sérica con punto de corte 90 ml/min/1.73 m².

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

McFadden y cols. (2018) (74) encuentran evidencia a favor de menor sesgo promedio¹ de la ecuación CKD-EPI, comparada con la ecuación MDRD, en pacientes con TFGm ≥ 60 ml/min/1.73 m² reclutados de atención primaria (-2.16 ml/min/1.73 m² IC 95 % -3.16 – -1.12; I²: 74 %; GRADE: Muy baja). De la misma manera, hubo evidencia a favor de una mayor exactitud diagnóstica² con la ecuación CKD-EPI que con MDRD en esta misma población de pacientes (4.57 % IC 95 % 2.90 – 6.23; I²: 70 %; GRADE: Muy baja). En pacientes con TFGm < 60 ml/min/1.73 m², hubo evidencia de no diferencia clínicamente importante entre las dos ecuaciones tanto en el sesgo promedio (-0.93 ml/min/1.73 m² IC 95 % -2.33 – -0.48; I²: 66 %; GRADE: Muy baja) como en la exactitud diagnóstica (0.06 % IC 95 % -1.00 – 1.12; I²: 0 %; GRADE: Muy baja).

Cheuche y cols. (2019) (75) evalúan la exactitud diagnóstica de las ecuaciones basadas en cistatina C o combinadas en pacientes diabéticos con el P30. Encuentran que las pruebas con exactitud al menos aceptable (P30 ≥ 80 %) fueron la CKD-EPI combinada (0.88 IC 95 % 0.75 – 0.94; I²: 0 %; GRADE: Baja), en primer lugar, y la CKD-EPI con cistatina C (0.84 IC 95 % 0.71 – 0.92; I²: 0 %; GRADE: Muy baja), en segundo lugar. La tercera en la que se presentó mayor exactitud fue la ecuación de Tan (0.77 IC 95 % 0.67 – 0.76; I²: 4 %; GRADE: Muy baja). Las ecuaciones restantes tuvieron un P30 menor a 75 % (GRADE: Muy baja).

Oscanoa y cols. (2018) (76) encuentran que de los estudios seleccionados en su análisis hubo un mayor número de estudios con P30 mayor a 80 % con la ecuación BIS1 (6/9; 66.6 %) que con CKD-EPIcr (5/16; 31.3 %). En TFGm mayores de 60 ml/min/1.73 m², el porcentaje de estudios con P30 aceptable fue mayor con la ecuación BIS1 (5/5, 100 %) que con CKD-EPIcr (5/7, 71.4 %) (GRADE: Muy baja).

1. Diferencia entre TFGe y TFGm.

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

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La certeza en la evidencia en las características operacionales en Qiu y cols. (2017) fue de muy baja a moderada por riesgo de sesgo serio e inconsistencia muy seria. La certeza en la evidencia en las medidas de sesgo y exactitud en Mc Fadden y cols. (2018) fue muy baja por riesgo de sesgo serio e inconsistencia muy seria. La certeza en la evidencia en las medidas de sesgo (P30) en Cheuche y cols. (2019) fue muy baja por inconsistencia e imprecisión. La certeza en la evidencia en las medidas de sesgo (P30) en Oscanoa y cols. (2018) fue muy baja por inconsistencia y aplicabilidad serias.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	La evidencia indica una mayor exactitud de la ecuación CKD-EPI en población general con TFGm ≥ 60 ml/min/1.73 m ² . En población mayor de 60 años, se debe considerar la ecuación BIS1. La ecuación CKD-EPI con cistatina C o en combinación con creatinina presenta una adecuada exactitud en pacientes diabéticos. No se encuentran efectos indeseables con estas técnicas diagnósticas.
Valores y preferencias	Se considera que los pacientes aceptan las pruebas recomendadas por los expertos para el manejo de ERC.
Costos (asignación de recursos)	Un estudio de Creatinina costara 7.517 gs. por paciente. Si se llega a realizar solamente una vez al año. El costo total por paciente con ERC puede aumentar si se realiza la reclasificación.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel manifiesta que los pacientes con ERC estarían predispuestos a realizarse una prueba de dosaje de creatinina en sangre.

N°	Recomendación
3	Se recomienda la ecuación CKD-EPI para la estimación de la TFG en pacientes con sospecha de ERC en la población de atención primaria con el fin de realizar su diagnóstico. Para obtener la calculadora de CKD-EPI ecuación, (disponible en el siguiente enlace): https://www.kidney.org/apps/professionals/egfr-calculator o uso de aplicaciones gratuitas Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
4	Se recomienda determinar los criterios de ERC con el seguimiento de la TFG Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor (Consenso de expertos).

Evidencia nacional

Mediante un estudio observacional descriptivo prospectivo, una investigadora en el año 2017 observó que la media del clearance de creatinina por fórmula Cockcroft-Gault fue 99±30 mL/min (rango 21-170 mL/min) mientras que la medida por orina de 24 hs fue 90±25 mL/min (rango 50-140 mL/min) en 90 adultos con hipertensión arterial que además eran pacientes del Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay. Así también, observó que correlacionando ambas determinaciones se obtuvo un coeficiente r +0,7 concluyendo que el 8% de los pacientes hipertensos controlados y no controlados están infradiagnosticados debido a la disfunción renal moderada teniendo en cuenta los parámetros de Cockcroft-Gault y 21% según proteinuria de 24 hs (91).

PREGUNTA 3. ¿CUÁL ES EL SISTEMA UTILIZADO PARA CLASIFICAR A LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con sospecha de ERC.	TFG Albuminuria	1. Progresión de ERC: cambio en eTFG 2. Progresión de ERC: ocurrencia de ERC estadio final. 3. Mortalidad por cualquier causa.

Resumen de la evidencia

Se identificó la guía de práctica para la evaluación y manejo de enfermedad renal crónica desarrollada por el Kidney disease: Improving global outcomes CKD Work Group (KDIGO) publicada en el año 2012 (90) y presenta recomendaciones para clasificar los pacientes con ERC. La guía tiene una evaluación del 60% en el componente metodológico de acuerdo con el instrumento AGREE II. La guía no presenta la evidencia asociada a la recomendación dado que se formuló mediante consenso en una reunión internacional de expertos. Por su parte, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, mediante el Instituto Nacional de Nefrología y profesionales de Nefrología, enfermería, representantes de la sociedad científica y otros sectores del Sistema Nacional de Salud se encargaron de elaborar la Guía Técnica para el Cuidado de la Salud Renal. Este documento que, pretende ser una ayuda práctica para el consultorio de atención primaria de la salud con el fin de orientar los cuidados de la enfermedad renal y sus factores de riesgo, contempla una adaptación al contexto nacional la mejor evidencia científica, así como las herramientas prácticas que facilitan la implementación de las recomendaciones para la detección y prevención de las enfermedades renales crónicas en adultos y en niños (92).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es muy baja dada que proviene de consenso de expertos nacionales e internacionales.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	Los beneficios de aplicar las recomendaciones a los pacientes superan los riesgos.
Valores y preferencias	Los pacientes estarían de acuerdo con que se clasifique la condición con el mejor sistema de clasificación disponible.
Costos (asignación de recursos)	El precio del reactivo; un estudio de microalbuminuria costará Gs. 35000 . Por paciente, y en un año (si se realizan los tres controles) alcanzaría la suma de Gs. 105000 . La determinación de albuminuria por paciente con ERC aumentaría los costos de clasificación.
Aceptabilidad y viabilidad	Actualmente no existe suficiente capacidad de determinación de albuminuria en la mayoría de los servicios de salud, pero existe compromiso de las autoridades sanitarias por mejorar esta situación para el curso 2023. Existen aplicaciones móviles validadas y gratuitas para el uso según criterios de los profesionales de medicina familiar a modo de realizar la determinación de TFG. El panel refiere que los pacientes estarían dispuestos a realizarse esta prueba.

Recomendaciones.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

N°	Recomendación																																																																
5	Se recomienda clasificar a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) según la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), la albuminuria y/o proteinuria. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a favor.																																																																
✓	Se debe identificar cuando sea posible la causa de ERC con base a la presencia o ausencia de enfermedad sistémica, HTA, DM, colagenopatías, autoinmunes, infecciones crónicas, secuelas post covid). Punto de buena práctica.																																																																
✓	En caso de no contar con proteinuria o albuminuria, remitir a otro centro de mayor complejidad. Punto de buena práctica.																																																																
✓	En todo paciente con ERC se debe realizar una ecografía renal. En casos donde la causa de la ERC no está identificada o presente proteinuria o hematuria persistente, se debe referir para realizar biopsia renal de acuerdo con la capacidad del establecimiento de salud. Punto de buena práctica.																																																																
6	Se recomienda asignar las categorías de tasa de filtración glomerular de acuerdo con el siguiente cuadro. <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3" rowspan="2">Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012</th> <th colspan="3">Categoría por albuminuria, descripción e intervalo</th> </tr> <tr> <th>A1</th> <th>A2</th> <th>A3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Normal o aumento leve</td> <td colspan="3">Aumento moderado</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><30mg/g <30 mg/mmol</td> <td colspan="3">30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol</td> </tr> <tr> <td colspan="3">>90</td> <td colspan="3">≥ 300mg/g ≥ 30 mg/mmol</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Categorías por FGe</td> <td>1</td> <td>Normal o alto</td> <td>>90</td> <td style="background-color: #90EE90;"></td> <td style="background-color: #FFD700;"></td> <td style="background-color: #FF8C00;"></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Levemente disminuido</td> <td>60-89</td> <td style="background-color: #90EE90;"></td> <td style="background-color: #FFD700;"></td> <td style="background-color: #FF8C00;"></td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>Descenso leve -moderado</td> <td>45-59</td> <td style="background-color: #FFD700;"></td> <td style="background-color: #FF8C00;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Descenso moderado - grave</td> <td>30-44</td> <td style="background-color: #FF8C00;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Descenso grave</td> <td>15-29</td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Falla renal</td> <td><15</td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> <td style="background-color: #FF0000;"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Tomado de "KDIGO, 2012 y citado en MSPyBS. Guía Técnica para el Cuidado de la Salud Renal 2° edición – 2019". Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a favor.</p>	Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012			Categoría por albuminuria, descripción e intervalo			A1	A2	A3	Normal o aumento leve			Aumento moderado			<30mg/g <30 mg/mmol			30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol			>90			≥ 300mg/g ≥ 30 mg/mmol			Categorías por FGe	1	Normal o alto	>90				2	Levemente disminuido	60-89				3a	Descenso leve -moderado	45-59				3b	Descenso moderado - grave	30-44				4	Descenso grave	15-29				5	Falla renal	<15			
Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria KDIGO 2012					Categoría por albuminuria, descripción e intervalo																																																												
			A1	A2	A3																																																												
Normal o aumento leve			Aumento moderado																																																														
<30mg/g <30 mg/mmol			30 -299mg/g 3 -29 mg/mmol																																																														
>90			≥ 300mg/g ≥ 30 mg/mmol																																																														
Categorías por FGe	1	Normal o alto	>90																																																														
	2	Levemente disminuido	60-89																																																														
	3a	Descenso leve -moderado	45-59																																																														
	3b	Descenso moderado - grave	30-44																																																														
	4	Descenso grave	15-29																																																														
5	Falla renal	<15																																																															

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con sospecha de ERC.	Dietas restrictivas en sodio (hiposódica) <2.3 g/día, con o sin RAAS.	1. Reducción de la progresión de la enfermedad. a. Diferencia en TFGe. b. Proteinuria 2. Eventos adversos. a. Hipotensión b. Hipercolesterolemia

Resumen de la evidencia

El resultado de la búsqueda fue una RS (McMahon 2015) (6) con calificación alta con la herramienta AMSTAR-2. La RS tuvo como objetivo evaluar los beneficios y los riesgos de la restricción de sodio en la dieta de pacientes con ERC. Los autores incluyeron estudios experimentales y cuasiexperimentales que compararon una alta ingesta con una baja ingesta de sodio (2 g de sal/d, como mínimo) en cualquier estadio de la ERC. No encontraron suficientes estudios para hacer inferencias de desenlaces como mortalidad y riesgo de progresión a estadio final de ERC.

En los desenlaces de efectividad, los autores analizaron si la intervención disminuía la progresión de la TFGe y la proteinuria. El primer desenlace se evaluó a través de un metaanálisis que incluyó dos estudios experimentales que realizaron un seguimiento entre 2 y 26 semanas. Los autores reportaron que, aunque hubo evidencia a favor de la disminución de la TFGe con la dieta baja en sodio, la diferencia con el control no fue clínicamente importante (DM -1.14 mL/min/1.73 m² IC 95 % -4.38 – 2.11) (GRADE: Baja). Por otra parte, la evaluación de la progresión de la proteinuria incluyó cuatro estudios que no pudieron ser sintetizados cuantitativamente. En el análisis cualitativo, se observó un intervalo de disminución de proteinuria entre 21 % y 49 % (GRADE: Baja).

En cuanto a los eventos adversos, la RS informa un aumento en el riesgo de presentar hipotensión sintomática en aquellos que recibieron la dieta con restricción de sodio y el grupo control (RR 5.95 IC 95 % 0.74 – 0.98) (GRADE: Muy baja). Sin embargo, no se observó el mismo efecto en los valores de colesterol sérico (tres estudios; DM -0.23 mmol/l IC 95 % -0.57 – 0.10³) (GRADE: Baja).

La actualización de la búsqueda encontró una referencia adicional (Saran 2017) (7) (HSC: Alto riesgo de sesgo). Se trató de un experimento cruzado de dos etapas: dieta con restricción de sodio (< 2 g sal/d) o dieta estándar, por cuatro semanas, en pacientes con ERC estadio 3 o 4. Aunque los autores tenían como objetivo secundario estudiar la progresión de albuminuria, no la reportaron. En cuanto a hipotensión sintomática, no observaron ningún evento en el periodo de seguimiento.

3. DM -8.89 mg/dl IC 95 % -22.1 – 3.9.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia se encuentra entre muy baja y baja por riesgo de sesgo en los estudios primarios e imprecisión muy serias.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	Los panelistas estuvieron de acuerdo que es muy importante la evaluación de la dieta baja en sodio para el tratamiento no farmacológico de la ERC y evitar variabilidad en el manejo de estos.
Valores y preferencias	<p>Se identificaron dos revisiones sistemáticas (8)(9) que evaluaron las experiencias y preferencias en pacientes con ERC con respecto a las restricciones dietarias que les fueron prescritas. Dentro de las temáticas principales encontraron que los parientes y médicos hacían sentir a los pacientes como niños cuando les explicaban y controlaban sus dietas. Algunos catalogaron a sus familiares como la «policía de la dieta». También reportaron que recibieron consejos no solicitados sobre sus dietas. Por los anteriores motivos, los pacientes prefirieron guardar secretos sobre transgredir a su dieta para evitar regaños.</p> <p>En cuanto a su interacción social, los pacientes preferían muchas veces no asistir a reuniones porque, no aceptar ciertas comidas los delataba y los obligaba a dar explicaciones sobre su enfermedad. Por otra parte, con relación a la familia, los pacientes se sintieron culpables de que su familia tuviera que adoptar su misma dieta (insípida y desabrida). También manifestaron que la dieta los hacía sentir letárgicos, malnutridos. Las recomendaciones que les daban podían ser contradictorias si sufrían de alguna comorbilidad. Por eso preferirían ser tratados por una nutricionista renal que fuera más asertiva y conocedora de su situación. La adherencia se volvió manejable en los pacientes cuando entendieron las consecuencias en su salud al no seguir la dieta recomendada. Los exámenes de laboratorio fueron una fuente de control; los pacientes los tomaban para poder ajustar su régimen dietario. Algunas otras estrategias que utilizaron los pacientes para adaptarse fueron: libros de recetas para pacientes renales; listas de alimentos con su contenido nutricional; contacto permanente con el nutricionista o con pares y la participación de quien compra y cocina los alimentos en las sesiones educativas.</p> <p>Tong y cols. (2009) (9) exploraron las experiencias y perspectivas de pacientes que viven con ERC en ocho grupos focales de tres ciudades australianas. Los participantes sintieron que recibieron mensajes contradictorios sobre la ingesta de sal: entienden qué minerales deben restringir, pero requieren más información sobre los alimentos que deben comprar y su preparación. Además, sintieron que tenían dos prioridades encontradas: el cumplimiento de las restricciones dietarias y la participación en reuniones sociales.</p>
Costos (asignación de recursos)	Los panelistas refieren que la dieta no tiene ningún impacto en materia de costos para el sistema de salud, ni para los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos considera que se puede encontrar alguna resistencia en la aceptabilidad de la dieta sin embargo resaltan la importancia de esta. Están de acuerdo en la inclusión de la dieta baja en sodio en los pacientes con ERC tradicional, aunque se debería individualizar la ingesta en determinadas condiciones clínicas. Se considera que todo el personal asistencial va a aceptar la recomendación conforme a los lineamientos de OPS/OMS sobre ingesta de sal hasta 5g/día para la población sana.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
7	Se sugiere limitar la ingesta de sodio hasta 2 g de sodio o 5 g de cloruro de sodio por día en pacientes con ERC en estadios tempranos para la disminución de la proteinuria. Calidad de la evidencia: Baja ⊕ ⊕ ● ● Recomendación Condicional a Favor.
✓	Se recomienda la disminución del consumo de sodio o cloruro de sodio (sal de mesa) y alimentos ricos en sodio para la prevención de ERC. Punto de buena práctica.
✓	Se recomienda la monitorización y educación sobre episodios de hipotensión sintomática / hiponatremia en pacientes con ERC en estadios tempranos a quienes se les ha restringido la ingesta de sodio en la dieta. Punto de buena práctica.
8	Se recomienda que, en los pacientes con ERC, sea individualizada la ingesta de sodio en relación con su condición clínica. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a Favor (Consenso de expertos).

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con sospecha de ERC.	Dieta baja en proteínas (0.6 - 0.8g/kg) vs. Dieta alta en proteínas (> 0.8g/kg, dieta libre o sin restricciones).	Mortalidad Progresión de ERC: - Cambio en eTFG. - Progresión a estadio final. - Malnutrición.

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo dos RS que cumplieron con los criterios de la pregunta clínica (Hahn 2018 y Rughooputh 2015) (11,12). En la RS de Hahn encontrada en la actualización (2018) (11), el objetivo fue determinar la eficacia de las dietas con bajo aporte proteico en la prevención de la progresión natural de la ERC (AMSTAR-2: Alta). Para esto, los autores seleccionaron estudios experimentales o cuasiexperimentales con mínimo doce meses de seguimiento y que incluyeran pacientes sin diabetes en estadios 3 a 5 de la enfermedad que no estuvieran en diálisis o antecedente de trasplante renal. Por otra parte, la RS de Rughooputh y cols. (2015) (AMSTAR-2: Baja) (12) estudió la dieta baja en proteínas sin suplementos, comparada con dieta libre, en la progresión de la enfermedad renal crónica en el subgrupo de pacientes diabéticos.

Los resultados de la RS de Hahn y cols. (2018) (11) indican que la evidencia es insuficiente para sustentar un efecto de la dieta de bajo aporte proteico (0.5-0.6 g/kg/d), comparada con la dieta normal (≥ 0.8 g/kg/d), para la disminución de la mortalidad (Estudios: 5; RR: 0.77 IC 95 % 0.51 – 1.18; I²: 0 %; GRADE: Baja), progresión a diálisis o trasplante renal (Estudios: 6; RR 1.05 IC 95 % 0.73 – 1.53; I²: 62 %; GRADE: Muy baja) o cambio en la TFG (Estudios: 8; DME -0.18 IC 95 % -0.75 – 0.38; I²: 96 %; GRADE: Muy baja).

En cuanto al efecto de la dieta con muy bajo aporte proteico (0.3-0.4 g/kg/d), en comparación con la dieta con bajo aporte proteico, la evidencia sólo apoya la disminución en la progresión a diálisis o trasplante renal (Estudios: 6; RR: 0.64 IC 95 % 0.49 – 0.85; I²: 56 %). Por el contrario, la evidencia fue insuficiente para apoyar un efecto en la disminución de la mortalidad (Estudios: 5; RR 1.26 IC 95 % 0.62 – 2.54; I²: 0 %), cambio en la TFG (Estudios: 6; DME 0.12 IC 95 % -0.27 – 0.52; I²: 68 %) o

en el aumento de malnutrición (Estudios: 15; RR 1.31 IC 95 % 0.42 – 4.13; I²: 0 %). La «certeza en la evidencia», de acuerdo con el método GRADE, fue calificada como «Muy Baja» para todos los desenlaces evaluados.

En el análisis de subgrupos por la etiología de la ERC, Rughooputh y cols. (2015) (12) reportan que hubo evidencia a favor de la dieta baja en proteínas sin suplementos, en comparación con la dieta libre, en la población de no diabéticos o diabéticos tipo 1 (Estudios: 9; DM -1.50 ml/min/1.73 m² por año IC 95 % -2.73 – -0.26; I²: 83 % GRADE: Baja), pero fue insuficiente en la de diabéticos tipo 2 (Estudios: 4; DM -0.17 ml/min/1.73 m² por año IC 95 % -1.88 – 1.55; I²: 0 %; GRADE: Moderada). En el análisis por TFG basal, se encontró evidencia a favor de la intervención con dieta hipoproteica en aquellos con cifras basales menores a 60 ml/min/1.73 m² por año (Estudios: 7; DM -1.26 ml/min/1.73 m² por año IC 95 % -2.41 – -0.11; I²: 88 %; GRADE: Moderada) y fue insuficiente en aquellos con cifras iguales o mayores a 60 ml/min/1.73 m² por año (Estudios: 8; DM -0.35 ml/min/1.73 m² por año IC 95 % -1.40 – 0.70; I²: 0 %).

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

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia se encuentra entre muy baja y baja por riesgo de sesgo en los estudios primarios, poseen inconsistencia e imprecisión muy serias.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	La evidencia soporta la dieta de muy bajo aporte proteico (0.3 a 0.4 g/kg/d) para la disminución de progresión a diálisis o trasplante renal, comparada con dieta de bajo aporte proteico. Los panelistas refieren que los beneficios son mayores que los riesgos.
Valores y preferencias	Chiang y cols. (2017) (13) evaluaron la experiencia con la dieta hipoproteica de 15 pacientes con ERC estadios 3b a 5 (Taiwán). Encontraron que los pacientes tuvieron confusión sobre los alimentos que debían consumir apenas se les ordenó la dieta (no entendían que eran 'proteínas'); dificultades con la preparación de los alimentos y con el cambio en la dieta. Además, una vez que controlaron la dieta, sintieron que su vida transcurría normalmente.
Costos (asignación de recursos)	Mennini y cols (14). Encuentran que la dieta muy baja en proteínas fue dominante sobre la moderada en todos los años de seguimiento (2, 3, 5 y 10 años). Esto se debió a que el tratamiento fue más económico y, a la vez, más efectivo en los años ganados de calidad de vida.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel menciona que, se debe individualizar el aporte proteico de los pacientes con ERC y que aportes menores a 0,8g/Kg/d no consiguen beneficios importantes en estadios 1-3a, antes desnutre al paciente retrasando su mejoría.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
9	Se sugiere no prescribir dietas de bajo o muy bajo aporte proteico (normoproteica=0,8-1,2g/Kg/día) en pacientes con ERC estadios 1-3a para disminuir la mortalidad o progresión a diálisis o trasplante renal. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Condicional en contra.
10	Se recomienda que, en los pacientes con ERC, se individualice la ingesta de proteínas con relación a su condición clínica. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕ ● ● ● Recomendación Fuerte a Favor (Consenso de expertos).
✓	Se debe individualizar la formulación adecuada del aporte proteico en la dieta, para pacientes con patología renal crónica. Punto de buena práctica.

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con ERC.	Ejercicio físico vs. No realizar ejercicio físico.	1. Reducción de la progresión de la enfermedad. a. Estadio final de ERC. b. TFGe. 2. Calidad de vida. 3. Eventos adversos. a. Lesiones osteomusculares. b. Eventos cardiovasculares.

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificaron tres revisiones sistemáticas pertinentes a la pregunta clínica (Cheema 2014, Barcellos 2015 y Wyngaert 2018) (15–17). Cheema y cols. (2014) (15) evaluaron el efecto de un entrenamiento progresivo de resistencia en la calidad de vida en pacientes en todos los estadios de la ERC (AMSTAR-2: Muy bajo). Sin embargo, sólo un estudio incluyó pacientes que no estuvieran en diálisis (Castañeda, 2001; n=26) (18). Barcellos y cols. (2015) (16) evaluaron la efectividad del ejercicio en pacientes con ERC en cualquier estadio de la enfermedad (AMSTAR-2: Muy bajo). En general, la duración de las sesiones fue de 30 a 90 minutos, intensidad leve a moderada y en un ambiente supervisado. Esta RS incluyó dos experimentos clínicos que analizaron la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes sin tratamiento dialítico. Por último, Wyngaert y cols. (2018) (17) compararon la efectividad del ejercicio aeróbico o de resistencia con el manejo estándar en pacientes con ERC estadios 2-4 (AMSTAR-2: Muy bajo).

En la actualización de la búsqueda se encontraron tres experimentos clínicos adicionales (Aoike 2017, Tang 2017 y Barcellos 2018) (19–21). Aoike y cols. (2017) (19) y Tang y cols. (2017) (20) compararon el efecto de un programa de ejercicio en la calidad de vida relacionada con salud, con el manejo usual en pacientes con ERC. Por su parte, Barcellos y cols. (2018) (21) evaluaron un programa de ejercicio aeróbico y de resistencia en la disminución de la TFGe en pacientes con ERC hipertensos no diabéticos.

Wyngaert y cols. (2018) (17) encuentran evidencia a favor del ejercicio aeróbico o de resistencia, comparado con manejo estándar, en la disminución de la progresión de la ERC determinada por el aumento en la TFGe (Estudios: 10; DM 2.16 ml/min/ 1.73 m² IC 95 % 0.18 – 4.13; I²: 50 %; GRADE: Baja). En el análisis de subgrupos, la evidencia en los datos muestra un efecto favorable del ejercicio aeróbico en este mismo desenlace (Estudios: 6; DM 3.04 ml/min/ 1.73 m² IC 95 % 1.32 – 4.76; I²: 19 %; GRADE: Baja), pero fue insuficiente para afirmar un beneficio con la combinación de ejercicios aeróbico y de resistencia (Estudios: 4; DM 0.66 ml/min/ 1.73 m² IC 95 % -3.72 – 5.04; I²: 59 %; GRADE: Muy baja). Un estudio adicional se agregó a este último metaanálisis a partir de la actualización de la búsqueda (Barcellos 2018), pero no cambió la interpretación de la evidencia sobre esta intervención (Estudios: 5; DM 0.53 ml/min/ 1.73 m² IC 95 % -2.69 – 3.75; I²: 46 %; GRADE: Muy baja).

Barcellos y cols. (2015) (16) incluyeron un estudio (Fitts 1999) (22) cuyos resultados son evidencia a favor del programa de ejercicio, comparado con el control, en la mejoría de los puntajes físico y total del Perfil de Impacto de Enfermedad (Sickness Impact Profile – SIP) a los seis (3.3 vs. 9.8; p < 0.05) y doce meses postratamiento y (3.9 vs. 9.7; valor de p reportado como no significativo). No se encontraron cambios en el puntaje psicosocial. De la misma manera, en el estudio de Headley y cols. (2014) (23) se encuentra evidencia a favor del aumento en el puntaje de la escala SF-36 en el funcionamiento físico (15.72 IC 95 % 3.07 - 28.4; GRADE: Muy baja), vitalidad (12.96 IC 95 % 0.04 - 28.88; GRADE: Muy baja) y dolor corporal (21.29 IC 95 % 3.54 - 39.04; GRADE: Muy baja) con el programa de ejercicio. Sin embargo, no se encontró mejoría significativa en el resto de los dominios de la escala. Aoike y cols. (2017) reportan evidencia de que un programa de ejercicio produce aumento

en los puntajes de SF-36 en los dominios de funcionamiento físico, dolor corporal, percepción global de salud y vitalidad en el grupo entrenado en el centro (p < 0.05 vs. basal); en el grupo entrenado en casa, los pacientes mejoraron en todos los dominios excepto por el de funcionamiento físico (p < 0.05 vs. basal) (GRADE: Moderada). Tang y cols. (2017) (20) (n=90) encontraron que un programa de ejercicio aeróbico, comparado con manejo usual, mejoró la calidad de vida relacionada con salud (KD-QOL36), en promedio, en el listado de síntomas y problemas (2.49 vs. 0.38, p=0.00) , los efectos de la enfermedad renal (1.90 vs. -1.56, p=0.005) , la carga de la enfermedad renal (-0.45 vs. -15.3, p<0.001) y los componentes físico (1.08 vs. -0.74, p=0.045) y mental (1.87 vs. 4.53, p=0.002) del SF-12 en adultos con ERC temprana (estadios 1 a 3) (GRADE: Moderada).

En la RS de Cheema y cols. (2014) (15), cuatro estudios reportaron que no se presentaron eventos adversos (uno de ellos en población sin terapia dialítica); uno informó que no hubo diferencias entre la intervención y control (población en diálisis); otro más informó sobre la ruptura del músculo supraespinoso derecho en un adulto mayor que se manejó de forma conservadora. En los experimentos clínicos de Tang (2017) (20) y Aoike (2017) (19) no se reportaron efectos secundarios con los programas de ejercicio en casa o en un centro de entrenamiento.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es de muy baja a moderada por riesgo de sesgo muy serio e imprecisión seria.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	La evidencia apoya el efecto benéfico de los programas de ejercicio aeróbico en el riesgo en la disminución del deterioro de la TFGe y la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud. Los efectos secundarios de los programas de ejercicio no fueron reportados por varios de los estudios. Sin embargo, en los que sí tuvieron dicho reporte, las lesiones fueron infrecuentes y sólo requirieron manejo conservador.
Valores y preferencias	Clarke y cols. (2015) (24) estudiaron las motivaciones y barreras de 30 pacientes con ERC estadios 3 a 5 (Gran Bretaña) para la práctica de ejercicio, con las técnicas de grupos focales y entrevistas semi estructuradas. Las principales barreras reportadas fueron la presencia de comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, respiratorias y síntomas como la fatiga, la falta de aire y el dolor articular. Otras barreras fueron la falta de acceso a lugares de práctica de ejercicio cercanos a su hogar o el clima desfavorable. Sin embargo, también anotaron que el ejercicio les ofrecía sensación de bienestar, los protegía contra complicaciones relacionadas con la edad y otras enfermedades y disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares. Esta muestra prefirió realizar ejercicio con otros pacientes con ERC y no con pacientes más saludables, en grupos, con metas concertadas pero evaluadas por un profesional; inicialmente con asesoría personalizada, pero con instrucciones para realizarla cerca de su hogar (al aire libre y no en gimnasios) y de tipo caminata. La mejoría clínica y funcional fue una motivación importante para la práctica de ejercicio.
Costos (asignación de recursos)	El hecho de incorporar un profesional de actividad física o acondicionar el centro asistencial con equipos e insumos para la realización de actividad física, podría repercutir en un aumento de los costos de atención al paciente con ERC debido a que no forma parte del plantel de APS.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel destaca que, actualmente, los centros públicos de atención no cuentan con la logística requerida para la práctica de actividad física con el fin de añadir como pilar terapéutico a pacientes con ERC. Así también, el panel sugiere incorporar también ejercicios de fuerza y no solo del tipo aeróbico. No olvidar que la prescripción de AF debe ser individualizada y conforme a su estado clínico.

Recomendaciones

N°	Recomendación
11	Se sugiere que los pacientes con ERC estadios 1 a 3a participen de un programa de ejercicio físico que los conduzca progresivamente a la realización de sesiones de 45 minutos de intensidad baja a moderada, al menos cinco veces a la semana, para el retraso de la progresión de la disminución de la tasa de filtración glomerular y la mejoría de la calidad de vida relacionada con su salud. Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕●● . Recomendación Condicional a favor.
✓	Se debe realizar una prescripción individualizada de ejercicio para los pacientes con ERC estadios 1 a 3a con previa evaluación cardiovascular y condicional al estado de salud del paciente siguiendo criterios del MSPyBS. Punto de buena práctica.

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con sospecha de ERC.	Sistemas de apoyo al autocuidado: - Manejo remoto en casa. - Estrategias educativas. - Servicios de cuidado en casa vs. Cuidado usual.	1. Progresión de ERC: a. Cambio en TFGe. b. Ocurrencia de estadio final de ERC. 2. Mortalidad por todas las causas. a. Calidad de vida.

Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática se identificaron tres revisiones sistemáticas pertinentes a la pregunta clínica (Peng 2019, Zimbudzi 2018 y Lee 2016) (25–27). Peng y cols. (2019) (AMSTAR-2: Bajo) evaluaron la efectividad de las intervenciones de autocuidado comparadas con manejo usual en la progresión de la enfermedad y la mortalidad por todas las causas en adultos con ERC confirmada y que no estuvieran en terapia de reemplazo renal (n=2540). Zimbudzi y cols. (2018) analizaron el efecto de los sistemas de apoyo al autocuidado en la calidad de vida de 651 pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y 2) y ERC estadios 3 a 5 (AMSTAR-2: Bajo). Lee y cols. (2016) (27) (AMSTAR-2: Muy bajo) estudiaron los efectos de los programas de autocuidado en comparación con el manejo usual, en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con ERC (n=389). Las intervenciones incluyeron programas de entrenamiento en adaptación, consejería nutricional individualizada, intervenciones psicosociales grupales, programas educativos de autocuidado y programas de apoyo al autocuidado.

Peng y cols. (2019) (25) no encontraron evidencia a favor de intervenciones de autocuidado que implicarán cambios en los estilos de vida, comportamiento médico o de tipo multifactorial en la mortalidad por cualquier causa (Estudios 5; RR 1.13 IC 95 % 0.68 – 1.86; I²: 0 %; GRADE: Muy baja), riesgo de diálisis (Estudios 5; RR 1.35 IC 95 % 0.84 – 2.19; I²: 0 %; GRADE: Baja) o cambios en la TFGe (Estudios 8; DME -0.01 IC 95 % -0.23 – 0.21; I²: 64 %; GRADE: Muy baja). Los autores también informan que en cuatro de los estudios evaluados no se reportaron efectos secundarios durante el seguimiento.

Zimbudzi y cols. (2018) (26) analizaron dos estudios (n=138) para detectar el efecto de los sistemas de apoyo al autocuidado en la calidad de vida con las escalas EuroQol y ADDQoL. No encontraron evidencia a favor del aumento en la calidad de vida con la intervención mencionada en la población de pacientes con diabetes mellitus y ERC (Estudios 8; DME -0.03 IC 95 % -0.36 – 0.31; I²: 0 %; GRADE: Muy baja).

Lee y cols. (2016) (27) encontraron evidencia de un efecto moderado a favor de los programas de autocuidado, comparados con manejo usual, en el componente mental de la escala SF-36 (Estudios: 3; DME 0.42 IC 95 % 0.10 – 0.75; GRADE: Muy baja). Sin embargo, la evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto de la intervención en el componente físico de la misma escala (Estudios: 3; DME 0.16 IC 95 % -0.50 – 0.81; I²: 75.2 %; GRADE: Muy baja). En la actualización de la búsqueda, Nguyen y cols. (2019) (28) encontraron un aumento en la calidad de vida relacionada con salud, medida con el instrumento SF-36v2, con la implementación de un programa de educación en autocuidado tanto en el componente físico como en el mental. Con la inclusión de este estudio en el Metaanálisis, se observó el mismo efecto de la intervención en el componente mental (Estudios: 4; DME 0.51 IC 95 % 0.28 – 0.75; GRADE: Muy baja)⁴. Además, la evidencia del efecto de la intervención continuó siendo insuficiente en el componente físico de la escala (Estudios: 4; DME 0.32 IC 95 % -0.22 – 0.86; I²: 78.6 %; GRADE: Muy baja)⁵. No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia en la calidad de vida relacionada con salud es, en general, muy baja por riesgo de sesgo serio y la pertinencia de la población (ERC 4-5 o en terapia de reemplazo renal). En cuanto a la calidad de la evidencia de la mortalidad por cualquier causa y la progresión de la ERC es muy baja por riesgo de sesgo serio e imprecisión de los estimadores.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	El beneficio de la intervención es un efecto moderado en el componente mental de la escala SF-36. No se reportaron beneficios en los demás desenlaces. La intervención no produjo efectos secundarios en la literatura evaluada.
Valores y preferencias	He y cols. (2017) (29) evaluaron la actitud de los pacientes con ERC sobre el manejo remoto en casa en un grupo de experimentos clínicos. En general, los sujetos incluidos tuvieron una actitud positiva hacia el manejo remoto en casa, con una aceptabilidad alta (hasta 75 %), especialmente con sistemas como programas basados en teléfonos móviles y monitoreo inalámbrico de tensión arterial. De la misma manera, los médicos también consideraron aceptable el uso de este último método para el control de la tensión arterial. Havas y cols. (2016) (30) exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en los sistemas de apoyo al autocuidado. Los pacientes identificaron once factores importantes que determinaron la efectividad del autocuidado: conocimiento específico de la enfermedad (función renal, causas de ERC); manejo de medicamentos (asistencia en la integración de regímenes farmacológicos en sus vidas, recordatorios de toma, comprensión de los efectos benéficos y adversos de los medicamentos y consecuencias de la no adherencia); asistencia en la vinculación con los amigos, familia y grupos comunitarios; continuación de un estilo de vida «normal» (amistades, pasatiempos, vida social y laboral); claridad para manejar la dieta; mantener una actitud positiva en la capacidad de autocuidado y cuidado de la salud física y mental; conservar buenas relaciones con el personal que cuida de su salud; mantenimiento de una rutina con recordatorios; participación activa del cuidado de su salud; identificación de signos y causas de la enfermedad para el inicio temprano del tratamiento y el inicio del sistema de apoyo al autocuidado en estadios tempranos de la enfermedad.
Costos (asignación de recursos)	El análisis de costos del manejo remoto en casa tuvo resultados contradictorios en la RS de He y cols (2017) (29). Uno reportó costos inferiores del manejo remoto en casa, comparado con el esquema tradicional, con teleconferencia y supervisión de cuidado remoto por enfermería en pacientes en hemodiálisis y el estudio restante reportó lo contrario basado en una teleconsulta mensual a través del televisor a pacientes en diálisis peritoneal.
Aceptabilidad y viabilidad	Una RS (29) reporta una aceptabilidad alta (hasta 75 %), especialmente con sistemas basados en teléfonos móviles y monitoreo inalámbrico de tensión arterial. Actualmente no existen clubes de enfermos renales o sistemas de autocuidado estandarizados en el país, por lo que se debe evaluar el alcance y enfoque de clubes existentes como diabéticos e hipertensos a modo de incorporarlos a uno de ellos para el manejo de la ERC.

4. Metaanálisis de efectos fijos.

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

Recomendaciones

N°	Recomendación
12	Se sugieren sistemas de apoyo en el autocuidado (club de pacientes con patologías crónicas) para el aumento en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con ERC en estadios 1-3a. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● ● . Recomendación Condicional a favor.

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con enfermedad renal crónica.	Referencia temprana vs. Referencia tardía a atención especializada.	1. Mortalidad. 2. Hospitalizaciones. 3. Calidad de vida.

Resumen de la evidencia

La búsqueda produjo sólo una RS pertinente a la pregunta (Smart 2014) (31). El estudio de Smart y cols. (2014) tuvo como objetivo comparar la referencia temprana con la referencia tardía en cohortes de pacientes que fueran tratados con diálisis y tuvieran una fecha de referencia especificada (AMSTAR-2: Moderada). Los autores establecieron el tiempo de referencia como aquel entre la primera consulta al nefrólogo y el inicio de la diálisis. Para demarcar las comparaciones, tomaron el tiempo de referencia de acuerdo con la definición de cada estudio. Esto resultó en una clasificación no excluyente y algo ambigua: más de uno a seis meses en la referencia temprana y menos de uno a seis meses en la tardía.

La evidencia sustenta la reducción de mortalidad al año (Estudios: 16; RR 0.65 IC 95 % 0.62 – 0.69; I²: 83 %) y a los cinco años (Estudios: 3; RR 0.66 IC 95 % 0.60 – 0.71; I²: 87 %) en pacientes que tuvieron una referencia temprana, comparados con quienes fueron referidos tardíamente. La evidencia también soporta el efecto de la referencia temprana en la reducción de días de hospitalización (Estudios: 6; DM -9.2 días IC 95 % -10.9 – -7.3; I²: 82 %). Además, la evidencia sustenta una mejoría en la calidad de vida medida con la escala visual análoga (EVA) (Estudios: 1; DM 8.0 mm IC 95 % 2.6 – 13.4). Sin embargo, ésta no resultó en un cambio clínicamente importante. Por otra parte, la evidencia fue insuficiente para soportar la mejoría en la calidad de vida medida con los componentes mental (Estudios: 2; DM 2.22 puntos IC 95 % -0.43 – 4.86; I²: 68 %) y físico (Estudios: 1; DM 1.8 puntos IC 95 % -2.22 – 5.82) de la escala SF-36. La «certeza en la evidencia», de acuerdo con el método GRADE, fue calificada como «Muy Baja» para todos los desenlaces evaluados.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo serio en los estudios primarios (observacionales) e inconsistencia muy seria.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	Los beneficios de la referencia temprana se observan en la disminución del riesgo de muerte y los días de hospitalización inicial. No se observaron beneficios en la calidad de vida, posiblemente por la selección de pacientes en los estudios.
Valores y preferencias	Wilson y cols. (2012) evaluaron las preferencias de pacientes (ERC estadios 3 y 4) y sus médicos tratantes con respecto a las opciones de referencia especializada en el Reino Unido. Tanto médicos como pacientes prefirieron la opción de manejo por medicina general con opción de comunicación con los especialistas vía correo electrónico, telefónica o historia clínica electrónica. Ésta última fue la vía preferida de comunicación por el personal de salud. Los especialistas consideraron que los pacientes en estadio 4 podían regresar a cuidado por medicina general una vez estuvieran estables. Los especialistas tuvieron quejas de las remisiones de los médicos generales por la falta de claridad en el reporte de paraclínicos. Esto condujo a reprocesos y sobrecostos por retoma innecesaria de laboratorios. El panel de expertos acordó la referencia temprana a especialista en nefrología, para establecer el esquema terapéutico acorde al estadio del paciente y seguimiento a través de las Unidades Básica de Salud.
Costos (asignación de recursos)	Wilson y cols. (2012) reportaron que los especialistas tuvieron quejas de las remisiones de los médicos generales por la falta de claridad en el reporte de paraclínicos debido a que esto condujo a reprocesos y sobrecostos por retoma innecesaria de laboratorios. El panel de expertos estima que la remisión temprana al especialista tendría un impacto en la disminución de los costos que se asignan a diagnóstico y tratamiento del paciente con ERC.
Aceptabilidad y viabilidad	Roberti y cols (2018) (32) sintetizaron las experiencias con respecto a la carga terapéutica de pacientes con ERC. Encontraron que la pobreza, falta de vivienda adecuada y el desempleo fueron factores asociados con la falta de tratamiento o de cuidado interrumpido. En términos generales, siempre hay una carga financiera para los pacientes con ERC independiente del tipo de sistema de salud. En países con buena cobertura, los pacientes de todas maneras tuvieron que pagar por consultas, hospitalización, transporte, comida, medicamentos y pruebas de laboratorio. En los países con pobre infraestructura en salud hubo pocos hospitales públicos especializados, poca oportunidad para la toma de pruebas diagnósticas, falta de espacio en los servicios hospitalarios y pobres condiciones de acomodación (camas). El panel de Expertos refiere que la presencia de especialistas en las diferentes regiones sanitarias del país ayudará a la descentralización de la atención por lo que se espera una mayor accesibilidad a la atención del paciente con ERC, debido a que la atención especializada en las regiones está sujeta a la disponibilidad de estos especialistas. Así también, queda pendiente el desarrollo de estrategias de atención con los especialistas de cada región como evaluación de atención primaria. Por lo anterior, la calidad de atención, la certificación diagnóstica y el uso racional de recursos mejoraría y con lo cual impactaría en la aceptación y adherencia al tratamiento de los pacientes.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
13	Se recomienda la referencia temprana de los pacientes con ERC en estadios 1 a 3a a Especialista en Nefrología con el fin de disminuir la mortalidad a uno y cinco años y los días de hospitalización posteriores al inicio de la diálisis. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ● ● . Recomendación Fuerte a favor.
✓	El Especialista en Nefrología establecerá la estrategia terapéutica y seguimiento de los pacientes con ERC en estadios 1 a 3a. Punto de buena práctica.
✓	Se deben utilizar los sistemas de referencia y contrarreferencia con el fin de realizar la derivación oportuna a los especialistas. Punto de buena práctica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con enfermedad renal crónica.	Referencia temprana vs. Referencia tardía a atención especializada.	1. Reducción de la progresión de la enfermedad. a. Cambio en la TFGe. b. Estadio final ERC (trasplante o diálisis). 2. Mortalidad por cualquier causa. 3. Eventos vasculares mayores. 4. Eventos adversos. a. Miopatía.

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo seis RS pertinentes a la pregunta clínica (Major 2015, Herrington 2016, Zhang 2016, Sanguaneko 2015, Yan 2015, Shen 2016) (33–38). Primero, Major y cols. (2015) (33) (AMSTAR-2: Muy bajo) evaluaron el efecto de las estatinas, comparado con placebo, en la mortalidad por cualquier causa y la disminución de eventos cardiovasculares en población de prevención primaria y ERC estadios 1-3 (n=8834). Segundo, Herrington y cols. (2016) (34) (AMSTAR-2: No evaluable) analizaron el efecto de las estatinas en la mortalidad por cualquier causa y eventos vasculares mayores, comparadas con placebo o terapia con menos intensiva. En su metaanálisis de pacientes individuales, incluyeron experimentos con más de 1000 pacientes y al menos dos años de seguimiento (n=183 419). Tercero, Zhang y cols. (2016) (35) (AMSTAR-2: Muy bajo) evaluaron el efecto de la terapia con estatinas en los eventos de salud renal (diálisis, trasplante, duplicación de niveles de creatinina o disminución de TFGe a la mitad) en pacientes con ERC que no estuvieran en estadio final, fueran receptores de trasplante renal o presentaran insuficiencia renal aguda (n=39 419). Cuarto, Sanguaneko y cols. (2015) (36) (AMSTAR-2: Muy bajo) estimaron el efecto de las estatinas en la función renal en adultos con ERC en estadio 3 o 4 (n=18 126). Quinto, Yan y cols. (2015) (37) (AMSTAR-2: Bajo) estudiaron la aparición de cualquier evento adverso en adultos que recibieron terapia intensiva con estatina, comparados con placebo o dosis estándar de estatinas (n=10 993). Por último, Shen y cols. (2016) (AMSTAR-2: Muy bajo) compararon la función renal entre estatinas y placebo o cuidado usual en pacientes con nefropatía diabética (n=2509).

Herrington y cols. (2016) (34) encontraron evidencia a favor de la disminución en el riesgo de muerte por cualquier causa (RR 0.91 IC 95 % 0.89-0.94; GRADE: Moderado) y eventos vasculares mayores (RR 0.78 IC 95 % 0.76-0.81; GRADE: Moderado) en el grupo de estatinas comparado con los controles. Esta disminución en la muerte por cualquier causa tiene evidencia favorable únicamente en el subgrupo de pacientes con una TFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m² (RR 0.89 IC 99 % 0.84 – 0.94). En valores más bajos de la TFGe, la evidencia fue insuficiente con una confianza de 99 % (TFGe 45 a <60: RR 0.92, 0.85 – 1.00; TFGe 30 a <45: RR 0.96, 0.86 – 1.06; TFGe <30: RR 0.94, 0.84 – 1.06). En los eventos cardiovasculares, el efecto de las estatinas tuvo evidencia en el subgrupo de pacientes con TFGe mayor de 30 ml/min/1.73 m² (TFGe ≥ 60 : RR 0.78 IC 99 % 0.75 – 0.82; TFGe 45 a <60: RR 0.76 IC 99 % 0.70 – 0.81; TFGe 30 a <45: RR 0.85 IC 99 % 0.75 – 0.96; TFGe <30: RR 0.85 IC 99 % 0.71 – 1.02). Zhang y cols. (2016) (35) encontraron evidencia de que no hay un efecto de las estatinas en la reducción de los eventos de salud renal (Estudios: 4; RR 0.96 IC 95 % 0.91-1.01; I²: 0 %; GRADE: Moderada).

Sanguaneko y cols (2015) (36) encontraron evidencia de que no hubo deterioro de la tasa de cambio anual de la TFGe en pacientes con terapia con estatina comparados con los controles (Estudios: 5; DM 0.10 ml/min/1.73 m² IC 95 % 0.09 – 0.12; I²: 0 %; GRADE: Alta). En cambio, la evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto global de las estatinas en el cambio total de la TFGe (Estudios: 5; DM 1.78 ml/min/1.73 m² IC 95 % -0.26 – 3.81; I²: 98 %; GRADE: Muy baja). Sin embargo, en el

análisis de subgrupos sí hubo evidencia a favor del efecto de la terapia intensiva con estatinas en el cambio total de la TFGe (DM 3.35 ml/min/1.73 m² IC 95 % 0.91 – 5.79; I²: 98 %; GRADE: Muy baja) y en contra del efecto de la terapia de baja intensidad (Estudios: 1; DM -2.00 ml/min/1.73 m² IC 95 % -3.23 – -0.77; I²: 0 %; GRADE: Baja). Para completar, la evidencia fue insuficiente para confirmar los efectos benéficos de la terapia de moderada intensidad en el cambio de TFGe (Estudios: 2; DM 1.96 ml/min/1.73 m² IC 95 % -1.44 – 5.37; I²: 57 %; GRADE: Muy baja).

Major y cols. (2015) (33) encontraron evidencia a favor del efecto de las estatinas en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (Estudios: 5; RR 0.66 IC 95 % 0.49 – 0.88; I²: 22 %; GRADE: Moderada) y los eventos cardiovasculares (Estudios: 6; RR 0.59 IC 95 % 0.48 – 0.72; I²: 0 %; GRADE: Moderada) en la población de prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

Yan y cols. (2015) (37) encontraron evidencia de que no hay una asociación de la terapia intensiva de estatinas, comparado con el control, en la aparición de eventos adversos serios (Estudios: 2; RR 0.97 IC 95 % 0.85 – 1.11; I²: 0 %; GRADE: Alta).

Shen y cols. (2016) no encontraron evidencia suficiente para afirmar la efectividad de la terapia con estatinas, comparadas con placebo o cuidado usual, en la progresión de la enfermedad dada por la diferencia con la línea de base en la TFGe de pacientes con nefropatía diabética que no estuvieran en fases finales de la ERC (Estudios: 6; SMD 0.49 IC 95 % -0.06 – 1.03; I²: 0 %; GRADE: Muy baja).

Actualización

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

Estatinas vs. Placebo o Manejo Usual

Tres estudios evaluaron el cambio en la TFGe (Kimura 2017, Mou 2016 y Ohsawa 2015) (40–42). La evidencia en los datos en Kimura y cols. (2017) (40) no apoya la disminución de la progresión de la enfermedad (TFGe) a los dos años con atorvastatina 5 a 20 mg/día, comparada con recomendaciones de la dieta, en pacientes con ERC y dislipidemia (DM 0.19 mL/min/1.73 m² IC 95 % -1.85 – 2.24). De forma similar, la evidencia en los datos en Mou y cols. (2016) (42) no dio cuenta de diferencias de TFGe a los dos años entre pravastatina 20 mg/día y recomendaciones en el estilo de vida durante el período de tratamiento y seguimiento de pacientes con glomerulonefritis crónica y ERC estadios 3 y 4. Sin embargo, tanto la creatinina sérica como la TFGe fueron mayores en el grupo de pacientes con glomerulonefritis crónica y ERC estadios 3 y 4 que recibió pravastatina en comparación con recomendaciones en el estilo de vida (p < 0.05). Por último, en la cohorte de pacientes con dislipidemia y ERC de Ohsawa y cols. (2015) (41), la evidencia sugiere que no hay diferencias en la TFGe (mL/min/1.73 m²) a los doce meses entre los pacientes tratados con pitavastatina 4 mg/día o con recomendaciones en la dieta (45.9 vs. 45.1, p=0.924). Al agregar los resultados del estudio de Kimura y cols. (2017) (40) al metaanálisis de Sanguaneko y cols. (36), la evidencia sigue siendo insuficiente para afirmar sobre el efecto de las estatinas en la disminución de la progresión de la TFGe, comparada con placebo (Estudios: 6; DM 1.52 ml/min/1.73 m² IC 95 % -0.33 – 3.38; I²: 97 %; GRADE: Muy baja).

En cuanto a la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares, la evidencia fue insuficiente para confirmar un efecto de la atorvastatina, comparada con recomendaciones de la dieta, en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (RR 1.98 IC 95 % 0.37 – 10.64) y los eventos cardiovasculares (RR 0.99 IC 95 % 0.06 – 15.67) en los pacientes de la cohorte de Kimura y cols. (2017) (40). En la actualización del metaanálisis⁶ de Herrington no hubo cambios en cuanto a la inferencia de la evidencia sobre las hipótesis de disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares (Estudios: 7; RR 0.60 IC 95 % 0.49 – 0.74; I²: 9 %; GRADE: Moderada) o mortalidad (Estudios: 6; RR 0.66 IC 95 % 0.51 – 0.85; I²: 4 %; GRADE: Moderada).

Reith y cols. (2017) (43) analizaron los efectos adversos en el estudio SHARP y encontraron evidencia de que no hay diferencias clínicamente importantes en el riesgo de dichos eventos en los pacientes que recibieron simvastatina 20 mg y ezetimibe en comparación con placebo (RR 0.97 IC 95 % 0.93 – 1.02; GRADE: Moderada). Por el contrario, la evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto de la terapia en el aumento de miopatía (RR 1.76 IC 95 % 0.62 – 5.03; GRADE: Muy baja) o rabdomiolisis (RR 3.31 IC 95 % 0.57 – 19.11; GRADE: Muy baja). En la cohorte de Mou y cols. (2016) (42), ningún paciente sufrió de eventos adversos serios durante el seguimiento. Sólo en el grupo de pravastatina reportaron un evento de hepatotoxicidad (aumento de las transaminasas séricas).

Terapia intensiva vs. terapia menos intensiva

Dos estudios compararon el efecto de la terapia intensiva y moderada con estatinas en la progresión de la enfermedad renal con la TFGe (Deedwania 2015 y Abe 2015) (44,45). Abe y cols. (2015) (45) encuentran que la evidencia fue insuficiente para sustentar que la rosuvastatina disminuye la progresión de la TFGe a los doce meses, en comparación con la pitavastatina, en pacientes con dislipidemia y ERC concurrente (Mediana TFGe: 60.0 vs. 57.4, p=0.1559; GRADE: Baja). De igual manera ocurrió con el estudio de Deedwania y cols. (2015) para confirmar la superioridad de la atorvastatina 80 mg/día sobre la pravastatina 40 mg/día en pacientes con dislipidemia y enfermedad coronaria estable (TFGe mL/min/1.73 m² : 2.8 vs. 2.3, p=0.474; GRADE: Baja).

Por su parte, De Zeeuw y cols. (2015) (39) encuentran evidencia que confirma el efecto de la terapia con atorvastatina 80 mg, en comparación con rosuvastatina 40 mg, en la disminución de la progresión de la TFGe en adultos con diabetes y proteinuria (DM -5.61 mL/min/1.73 m² IC 95 % -9.84 – -1.38; GRADE: Moderada). Los hallazgos de este estudio ponen en entredicho el efecto de clase de las estatinas sobre la progresión de la TFGe.

Por último, en el estudio SAGE (Deedwania 2015) (44) la evidencia apoyó la disminución del riesgo de mialgias con la administración de atorvastatina 80 mg en comparación con pravastatina 40 mg (RR 0.25 IC 95 % 0.07 – 0.87; GRADE: Baja).

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

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia fue moderada para la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares mayores por imprecisión seria. La calidad de la evidencia fue moderada para los eventos de salud renal por sospecha de sesgo de publicación. La calidad de la evidencia fue alta para la tasa de cambio anual de TFGe y la presencia de efectos adversos. La calidad de la evidencia fue de muy baja a baja para el cambio en la TFGe total por riesgo de sesgos e imprecisión serios (Ver anexo 6).
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	La evidencia apoya el efecto benéfico de las estatinas en la reducción de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares y progresión de la ERC (disminución del deterioro de la TFGe). La evidencia también sustenta que no hay asociación entre terapia con estatinas y efectos adversos. Por tanto, son más los beneficios que los riesgos en este caso.
Valores y preferencias	Havas y cols. (2016) (30) exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a la toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma cómo integran los recordatorios para la toma de los medicamentos Leeros, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales». Los expertos sugieren no asociar las estatinas con fibratos por el riesgo a la rabdomiolisis.
Costos (asignación de recursos)	Schlackow y cols. (2019) (46) realizaron un análisis de costo efectividad de las estatinas con ezetimibe, en pacientes sin tratamiento dialítico, basados en el modelo SHARP. Para este estudio, evaluaron solo la muerte y eventos vasculares mayores de acuerdo con una reducción de 1 mmol/L en el LDL. En los EE. UU., el costo diario de la atorvastatina fue US \$0.103 y el de ezetimibe US \$0.203. La atorvastatina aumentó la expectativa de vida de 0.23 a 0.31 QALY en pacientes con ERC estadios 3b a 5 a un costo neto de US \$ 20 300 a US \$ 78 200 por QALY. Con la adición de 10 mg de ezetimibe, la expectativa de vida incrementó 0.05 a 0.07 QALY adicionales a un costo neto de US \$43 600 a US \$91 500 por QALY. Los autores concluyeron que la estrategia de combinación de estatina y ezetimibe es costo-efectiva para la reducción de eventos cardiovasculares. Los expertos sugieren la individualización de las terapias.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos en su mayoría están de acuerdo con las recomendaciones.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
14	Se recomienda la terapia con Estatinas en personas con ERC para la disminución del riesgo de mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares mayores y la disminución de la progresión de la enfermedad. Los beneficios se observan principalmente en TFGe iguales o mayores de 60 ml/min/1.73 m ² (estadios 1-2) para la reducción de la mortalidad por cualquier causa y ≥ 30 ml/min/1.73 m ² (estadios 1-3) en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
✓	El médico debe advertir a los pacientes sobre síntomas sugestivos de rabdomiolisis (rigidez o dolor muscular, debilidad generalizada, orina de color rojo o color de bebida gaseosa de cola, disminución de la producción de orina y debilidad de los músculos afectados), deberá suspender la estatina y consultar inmediatamente. Se deberá referir al nivel correspondiente según capacidad resolutoria del establecimiento. Punto de buena práctica.
✓	Se sugiere no asociar Estatinas y fibratos por el riesgo de rabdomiolisis y falla renal aguda. Punto de buena práctica.

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática.	Agentes que reducen la concentración en suero de ácido úrico: 1. Alopurinol. 2. Rasburicasa. 3. Febuxostat. Vs. Placebo o no tratamiento con agentes reductores de ácido úrico.	1. Progresión de ERC: cambio en eTFG. 2. Progresión de ERC: ERC estadio final (diálisis o trasplante renal). 3. Eventos adversos. a. Hipersensibilidad. b. Síntomas gastrointestinales. c. Eventos cardiovasculares.

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo tres RS recientes que respondieron a la pregunta clínica (Su 2017, Sampson 2017, Liu 2018) (47–49). Su y cols. (2017) (47) (AMSTAR-2: Bajo) estudiaron los efectos de los reductores de ácido úrico (alopurinol, febuxostat, pegloticase), comparado con manejo estándar o placebo, en el cambio de la TFGe, la progresión a estadio final de la ERC y los efectos adversos. Incluyeron estudios experimentales, únicamente, en pacientes con ERC (n=1211). Sampson y cols. (2017) (48) realizaron una RS Cochrane para estudiar los beneficios y los riesgos de los agentes reductores de ácido úrico en la progresión de la ERC y otros desenlaces cardiovasculares en pacientes con TFG normal o con ERC (n=1187) incluidos en experimentos clínicos (AMSTAR-2: Alto). La RS de Liu y cols. (2018) (49) evaluó el efecto de febuxostat, comparado con alopurinol o placebo, en la TFGe de pacientes con ERC e hiperuricemia (n=402) incluidos en experimentos clínicos y estudios controlados no aleatorizados (AMSTAR-2: Muy bajo).

La evidencia en los datos de Su y cols. (2017) (47) sustenta la efectividad de los agentes reductores de ácido úrico en la disminución de la progresión a estadio final de ERC (Estudios: 10; RR 0.59 IC 95 % 0.37 – 0.96; I²: 0 %; GRADE: Moderado) y el cambio en la TFGe (Estudios: 9; DM 4.10 ml/min/1.73 m² IC 95 % 1.86 – 6.35; I²: 90.4 %; GRADE: Muy bajo), comparado con placebo o manejo estándar. En el caso específico de febuxostat, la RS de Liu y cols. (2018) (49) muestra evidencia en los datos a favor de un efecto leve, cuando se compara con alopurinol o placebo, en el incremento de la TFGe (Estudios: 3; DME 0.30 IC 95 % 0.03 – 0.58; I²: 0 %; GRADE: Muy baja).

En cuanto a los efectos adversos, Su y cols. (2017) (47) no encontraron eventos adversos serios reportados. Sin embargo, sí se presentaron efectos secundarios de leves a moderados asociados a la toma de agentes reductores de ácido úrico en doce estudios: rash (2.2 %), artralgias (1.67 %), síntomas gastrointestinales (1.7 %) y elevación de pruebas de función hepática (1.6 %). Sampson y cols. (2017) (48) cuantifican las frecuencias de tres efectos secundarios en estudios de pacientes con ERC. Aunque los datos sugieren un aumento en el riesgo de síntomas gastrointestinales (Estudios: 2; RR 5.12 IC 95 % 0.61 – 43.04; I²: 0 %; GRADE: Muy baja) y rash (Estudios: 1; RR 3.12 IC 95 % 0.13 – 73.06; GRADE: Muy baja), y una disminución en el número de eventos cardiovasculares (Estudios: 1; RR 0.46 IC 95 % 0.20 – 1.04; GRADE: Baja), el número de eventos fue bajo, razón por la cual la evidencia es insuficiente para confirmar estas afirmaciones.

Actualización

La actualización de la búsqueda produjo cinco experimentos clínicos más (Saag 2016, Kimura 2018, Yu 2018, Mukri 2018, Golmohammadi 2017) (50–54). Uno de los experimentos fue de carácter exploratorio (Saag 2016) (50) y otro fue un estudio piloto (Yu 2018) (52). Cuatro estudios evaluaron la efectividad de febuxostat (Saag 2016, Kimura 2018, Yu 2018, Mukri 2018) (50–53) y, el restante, de alopurinol (Golmohammadi 2017) (54). De los cuatro estudios con febuxostat, dos lo compararon con placebo (Saag 2016 y Kimura 2018) (50,51), uno contra no tratamiento (Mukri 2018) y el restante contra benzbromarona (Yu 2018). Las mayores preocupaciones sobre el riesgo de sesgo de estos estudios se debieron a la generación de la secuencia de aleatorización (5/5), el método de ocultamiento de la asignación (2/5) y su cegamiento durante el seguimiento del estudio (2/5).

Los cuatro estudios que evaluaron febuxostat (Saag 2016, Kimura 2018, Yu 2018, Mukri 2018) (50–53) reportaron que no hubo un deterioro importante de la función renal o tasa de filtración glomerular (TFGe), con dosis entre 10 mg y 80 mg día, en el seguimiento de seis meses a dos años en pacientes con hiperuricemia. La evidencia en los resultados de los ensayos clínicos de Saag y cols. (2016) (DM⁷ 1.19 IC 95 % -2.18 – 4.57) y Kimura y cols. (2018) (DM 0.5 IC 95 % -0.5 – 1.6) sugiere que no hay deterioro progresivo en la TFGe con la administración de febuxostat comparada con placebo a los 12 y 24 meses, respectivamente (GRADE: Muy baja).

En cuanto al riesgo de efectos adversos serios, Saag y cols. (2016) (50) reportaron un mayor porcentaje en quienes recibieron febuxostat a dosis de 40 mg – 80 mg (8/31) comparado con febuxostat 30 mg (5/32) o placebo (7/32)⁸. Sin embargo, los efectos adversos renales fueron porcentualmente más altos en el grupo placebo (12.5 %) que en los de febuxostat 30 mg (3.1 %) o 40–80 mg (6.3 %). Por su parte, en Kimura y cols. (2018) (51) la evidencia fue insuficiente para afirmar sobre un riesgo aumentado de eventos adversos serios gastrointestinales en quienes recibieron febuxostat 40mg comparado con placebo (RR 1.34 IC 95 % 0.58, 3.11). Mukri y cols. (2018) (53) encontraron evidencia que sustenta el aumento del riesgo de cualquier evento adverso (13/47 vs. 3/46; p=0.01) y dolor articular (7/47 vs. 0/46; p=0.01) con febuxostat en comparación con no tratamiento. La evidencia fue insuficiente para afirmar este efecto en los síntomas gastrointestinales (1/47 vs. 0/46; p=0.99) o los eventos cardiovasculares (4/47 vs. 1/46; p=0.36). Los nuevos datos de la actualización que se sumaron al metaanálisis de Sampson y cols. (2017) fueron insuficientes para confirmar la asociación con el riesgo de eventos adversos mayores cardiovasculares (RR 0.71 IC 95 % 0.27 – 1.90; I²: 32 %; GRADE: Muy baja), gastrointestinales (RR 1.62 IC 95 % 0.74 – 3.55; I²: 0 %; GRADE: Muy baja) o de hipersensibilidad (RR 2.00 IC 95 % 0.70 – 23.36; I²: 0 %; GRADE: Muy baja).

Golmohammadi y cols. (2018) (54) compararon alopurinol 100 mg con placebo en pacientes con hiperuricemia y ERC. La evidencia en los datos sugiere una disminución en la progresión de la ERC en aquellos que recibieron la intervención (Basal vs 12 meses: 50.37 ± 11.26 vs. 56.82 ± 16.53; p<0.001) en comparación con placebo (Basal vs 12 meses: 50.38 ± 13.22 vs. 51.99 ± 15.28; p>0.05).

7. Media de cuadrados mínimos.

8. Los autores no reportan una medida de precisión.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es de muy baja a moderada por riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria, especialmente en los resultados de efectos secundarios. (Ver anexo 6)
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	La evidencia sustenta el efecto benéfico de los agentes reductores de ácido úrico en el riesgo de la progresión a estadio final de ERC y en la disminución del deterioro de la TFG. Aunque los resultados sugieren mayor riesgo de efectos secundarios, como síntomas gastrointestinales y rash cutáneo, la evidencia en los datos es insuficiente para confirmarlos.
Valores y preferencias	Havas y cols. (2016) (30) exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a la toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma cómo integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».
Costos (asignación de recursos)	Gandhi y cols. (2015) (55) evaluaron la costoefectividad a cinco años del febuxostat comparado con el alopurinol desde la perspectiva de los pacientes (EE. UU.) con un modelo de Markov de pacientes con gota. El costo incremental entre los dos medicamentos fue US \$1882 (febuxostat: US \$50 295; alopurinol: US \$48 413). El éxito de tratamiento esperado fue 72 % para febuxostat y 42 % para alopurinol. La razón de costo-efectividad de febuxostat en comparación con alopurinol fue US \$6322 por tratamiento exitoso en cinco años. Los resultados fueron robustos al análisis de sensibilidad. El umbral de disposición a pagar fue US \$50000 por tratamiento exitoso para que febuxostat fuera costoefectivo comparado con alopurinol. Por tanto, se considera que febuxostat es un tratamiento costo-efectivo en estas circunstancias.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos estarían en su mayoría de acuerdo con las recomendaciones. Existe sospecha de que los pacientes que cursen con algún estadio de gota o enfermedad articular ya cuentan con algún grado de afectación renal por lo que se sugiere evaluar la función renal para descartar daño renal incipiente a modo de prescribir el fármaco correctamente. Se debe considerar la indicación específica del fármaco como tratamiento preventivo en pacientes renales con hiperuricemia.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
15	Se recomiendan los agentes reductores de ácido úrico (alopurinol o febuxostat según disponibilidad) para la reducción del riesgo de progresión a estadio final de ERC o de deterioro de la TFG en pacientes con ERC estadio 1 a 3a. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
✓	Se sugiere que el médico advierta al paciente sobre efectos secundarios de los medicamentos. Punto de buena práctica.
✓	Se sugiere considerar la utilización de los agentes reductores de ácido úrico (alopurinol o febuxostat según disponibilidad) como uso preventivo de hiperuricemia. Punto de buena práctica.

PREGUNTA 11. ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal crónica?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC.	<ul style="list-style-type: none"> · IECA · Bloqueadores de ARA-II. · Antagonistas de aldosterona: espironolactona, eplerenona. · Inhibidores directos de la renina: aliskiren vs. Placebo o comparaciones cabeza a cabeza. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión de ERC: <ol style="list-style-type: none"> a. Cambio en TFGe. b. Estadio final ERC. 2. Mortalidad (por cualquier causa). 3. Eventos cardiovasculares. 4. Eventos adversos mayores. <ol style="list-style-type: none"> a. Hipercalemia. b. Tos. c. Angioedema. d. Ginecomastia. e. Hipotensión.

Resumen de la evidencia

La búsqueda sistemática produjo cinco RS pertinentes a la pregunta clínica (Xie 2015, Lu 2016, Currie 2016, Mishima 2019 y Palmer 2015) (56–60). Primero, Xie y cols. (2015) (56) realizaron una revisión sistemática con Metaanálisis en red (AMSTAR-2: Muy baja) que evaluó el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), comparados con placebo, en la progresión de ERC a falla renal, mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares y eventos adversos en 64 768 pacientes de 23 experimentos clínicos. Segundo, Lu y cols. (2016) (57) (AMSTAR-2: Muy bajo) estudiaron los efectos de los antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona y eplerenona) (ARM), comparados con terapias sin ARM, en la mortalidad por cualquier causa, los eventos cardiovasculares mayores y los eventos adversos de pacientes con ERC estadios 1-5 sin trasplante renal. De éstos, 1003 participaron de uno de los seis experimentos clínicos incluidos. Tercero, Currie y cols. (2016) (58) (AMSTAR-2: Muy bajo) compararon el efecto de los ARM con placebo, IECA o ARA-II en la progresión de la TFGe, los eventos cardiovasculares mayores y eventos adversos de pacientes con ERC estadios 1 a 5 que no estuvieran en terapia de remplazo renal (n=1646). Cuarto, Mishima y cols. (2019) (59) (AMSTAR-2: Muy bajo) evaluaron el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) en los eventos renales (diálisis o trasplante, aumento de creatinina al doble, aumento de TFGe en 50 %), cardiovasculares (IAM fatal o no fatal, muerte súbita, hospitalización por falla cardíaca o angina) y efectos secundarios (hipocalemia, hipotensión) de pacientes con hipertensión arterial y ERC sin tratamiento dialítico o diagnóstico de diabetes mellitus incluidos en experimentos clínicos. Por último, Palmer y cols. (2015) (60) realizaron un metaanálisis en red donde analizaron los diferentes tratamientos hipotensores en la mortalidad, progresión a fase final de ERC, eventos cardiovasculares y efectos secundarios de pacientes con diabetes mellitus y ERC (AMSTAR-2: Muy bajo).

Xie y cols. (2015) (56) encuentran evidencia a favor de los IECA, comparados con placebo, en dos desenlaces de efectividad específicos: disminución del riesgo de progresión a falla renal (Estudios: 32; OR 0.61 ICr 95 % 0.47 – 0.79; GRADE: Alta) y de eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 32; OR 0.82 ICr 95 % 0.71 – 0.92; GRADE: Moderada). En cuanto a los desenlaces de seguridad, la evidencia confirma el aumento del riesgo de hipercalemia (Estudios: 43; OR 2.16 ICr 95 % 1.24 – 3.68; GRADE: Alta) y tos (Estudios: 68; OR 6.39 ICr 95 % 2.31 – 15.49; GRADE: Alta). La evidencia fue insuficiente para confirmar la efectividad sobre la mortalidad (Estudios: 32; OR 0.87 ICr 95 % 0.74 – 1.01; GRADE: Moderada) y la asociación con hipotensión (Estudios: 29; OR 1.44 ICr 95 % 0.81 – 1.65; GRADE: Moderada) o angioedema (Estudios: 26; OR 47.88 ICr 95 % 0.08 – 69.48; GRADE: Baja). En la comparación contra el control activo (betabloqueadores, calcioantagonistas, diuréticos o agentes convencionales), la evidencia sustentó el efecto de la intervención en la disminución de la

progresión de la ERC (Estudios: 38; OR 0.65 ICr 95 % 0.51 – 0.80; GRADE: Moderada) y la mortalidad por cualquier causa (Estudios: 38; OR 0.72 ICr 95 % 0.53 – 0.92; GRADE: Baja). No hubo evidencia suficiente que confirmara diferencias entre la intervención y el control en la disminución de los eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 38; OR 0.94 ICr 95 % 0.75 – 1.12; GRADE: Alta).

Por otra parte, en la evaluación de los ARA-II, comparados con placebo, Xie y cols. (2015) (56) encuentran evidencia a favor de la intervención en los mismos desenlaces de efectividad que con los IECA: disminución del riesgo de progresión a falla renal (Estudios: 7; OR 0.70 ICr 95 % 0.52 – 0.89; GRADE: Moderada) y de eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 7; OR 0.76 ICr 95 % 0.78 – 1.21; GRADE: Alta). Además, la evidencia en los datos confirma la ausencia de un efecto de la intervención sobre la mortalidad (Estudios: 7; OR 0.99 ICr 95 % 0.78 – 1.21; GRADE: Alta). En el perfil de seguridad, la evidencia favorece la asociación de la intervención con hipercalcemia (Estudios: 43; OR 1.89 ICr 95 % 1.02 – 3.03; GRADE: Alta), pero es insuficiente para sustentarla con tos (Estudios: 68; OR 0.56 ICr 95 % 0.10 – 1.74; GRADE: Moderada), angioedema (Estudios: 26; OR 72.70 ICr 95 % 0.12 – 217.20; GRADE: Baja) o hipotensión (Estudios: 29; OR 1.40 ICr 95 % 0.69 – 1.63; GRADE: Moderado). A diferencia de lo reportado con los IECA, en la comparación contra el control activo, la evidencia sólo sustentó el efecto de la intervención en la disminución de la progresión de la ERC (Estudios: 13; OR 0.75 ICr 95 % 0.54 – 0.97; GRADE: Baja). No hubo evidencia suficiente que confirmara diferencias entre la intervención y el control en la disminución de los eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 13; OR 0.86 ICr 95 % 0.70 – 1.03; GRADE: Baja) y la mortalidad por cualquier causa (Estudios: 13; OR 0.81 ICr 95 % 0.61 – 1.03; GRADE: Baja).

En la comparación cabeza a cabeza entre los IECA y ARA-II, la evidencia no sustenta diferencias entre los tratamientos en la disminución de la progresión de la ERC (Estudios: 8; OR 0.69 ICr 95 % 0.66 – 1.19; GRADE: Baja), mortalidad (Estudios: 8; OR 0.90 ICr 95 % 0.69 – 1.17; GRADE: Baja) y los eventos cardiovasculares (Estudios: 8; OR 1.09 ICr 95 % 0.91 – 1.31; GRADE: Baja). Por último, la evidencia indica que el bloqueo dual (combinación de IECA, ARA-II o aliskiren) no es más efectivo que la monoterapia (IECA o ARA-II) en la disminución de eventos cardiovasculares (Estudios: 7; OR 1.03 ICr 95 % 0.93 – 1.15; I²: 12.5 %; GRADE: Alta) o la mortalidad (Estudios: 9; OR 0.95 ICr 95 % 0.77 – 1.16; I²: 46.2 %; GRADE: Moderada).

Lu y cols. (2015) (57) encontraron evidencia a favor de la efectividad de los ARM en la disminución de la mortalidad por cualquier causa (Estudios: 5; RR 0.57 IC 95 % 0.36 – 0.91; I²: 50.1 %; GRADE: Muy baja) y los eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 4; RR 0.42 IC 95 % 0.28 – 0.66; I²: 0 %; GRADE: Baja)⁹. En términos de seguridad, la evidencia en los datos muestra un aumento de la ginecomastia en quienes recibieron ARM comparados con quienes no los recibieron (Estudios: 3; RR 6.67 IC 95 % 2.19 – 20.27; I²: 0 %; GRADE: Muy baja). Además, hubo un incremento de la hipercalcemia (> 5.5 mmol/l) con la intervención en dos estudios observacionales (RR 2.32 IC 95 % 1.83 – 2.94; I²: 55 %; GRADE: Muy baja).

Currie y cols. (2016) (58) encontraron evidencia de la reducción de la TFGe (Estudios: 13; DM -2.71 ml/min/1.73 m² IC 95 % -4.85 – -0.57; I²: 0 %; GRADE: Baja) y aumento de la hipercalcemia (Estudios: 18; RR 3.02 IC 95 % 1.57 – 5.18; I²: 0 %; GRADE: Moderada) en pacientes con ARM adicional a IECA o ARA-II, comparados con monoterapia de IECA o ARA-II. Además, la evidencia sustenta la asociación con hipercalcemia en el subgrupo de pacientes diabéticos (Estudios: 8; RR 4.29 IC 95 % 2.06 – 8.93; I²: 0 %). Por último, en dos experimentos clínicos incluidos (Ando 2014 y Medhi 2009) se observaron tres eventos cardiovasculares mayores en el grupo ARM (una muerte, una fibrilación auricular y un accidente cerebrovascular; n=189) y siete eventos en el grupo control (tres accidentes cerebrovasculares, dos fallas cardíacas, un infarto agudo de miocardio y una revascularización miocárdica; n=179).

Mishima y cols. (2019) (59) encontraron evidencia a favor del efecto de los IECA o ARA-II en la disminución de eventos renales, en hipertensos con ERC y proteinuria positiva, en comparación con placebo (Estudios: 5; RR 0.58 IC 95 % 0.47 – 0.71; GRADE: Alta) o placebo y control activo (Estudios:

18; RR 0.63 IC 95 % 0.52 – 0.75; I²: 37 %; GRADE: Muy baja). También se confirmó el aumento de la hipercalcemia con la intervención, comparada con placebo o control activo (Estudios: 14; RR 2.01 IC 95 % 1.07 – 3.77; GRADE: Baja) en este mismo grupo de pacientes. Sin embargo, la evidencia en los datos no fue suficiente para confirmar la asociación con hipotensión en hipertensos con ERC y proteinuria positiva (Estudios: 8; RR 1.21 IC 95 % 0.64 – 2.28; GRADE: Baja). De la misma manera, la evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto de la intervención en la disminución de eventos renales en hipertensos con ERC y proteinuria negativa (Estudios: 4; RR 0.64 IC 95 % 0.18 – 2.30; I²: 44 %; GRADE: Muy baja). También fue insuficiente para confirmar los efectos en la disminución de eventos cardiovasculares en hipertensos con ERC y proteinuria positiva en la comparación con placebo (Estudios: 15; RR 0.77 IC 95 % 0.51 – 1.16; GRADE: Muy baja) o placebo y control activo (Estudios: 3; RR 0.88 IC 95 % 0.52 – 1.48; GRADE: Muy baja). Asimismo, no hubo suficiente evidencia en los datos para confirmar el efecto de la intervención, comparada con placebo, en hipertensos con ERC y proteinuria negativa en este mismo desenlace (Estudios: 2; RR 0.96 IC 95 % 0.61 – 1.52; GRADE: Baja).

Palmer y cols. (2015) encontraron evidencia de superioridad de la combinación ARA-II más IECA en la disminución de la progresión a estadio final de ERC comparado con inhibidores directos de renina (OR 0.51 IC 95 % 0.31 – 0.86; GRADE: Moderado) y placebo (OR 0.62 IC 95 % 0.43 – 0.90; GRADE: Moderado). Asimismo, la evidencia sustentó la superioridad de los ARA-II sobre los inhibidores directos de renina (OR 0.64 IC 95 % 0.44 – 0.94; GRADE: Moderado) y placebo (OR 0.77 IC 95 % 0.65 – 0.92; GRADE: Moderado) en ese mismo desenlace. La evidencia también apoyó la efectividad de los ARA-II sobre los inhibidores directos de renina en la disminución del riesgo de IAM (OR 0.68 IC 95 % 0.47 – 0.98; GRADE: Moderado). Los IECA también fueron superiores a los inhibidores directos de renina en la disminución del riesgo de progresión a ERC (OR 0.59 IC 95 % 0.36 – 0.96; GRADE: Moderado). En cuanto a los efectos secundarios, sólo se encontró evidencia a favor de los inhibidores directos de renina (OR 0.30 IC 95 % 0.16 – 0.56; GRADE: Moderado) y placebo en la disminución del riesgo de tos (OR 0.34 IC 95 % 0.22 – 0.50; GRADE: Moderado), en comparación con los IECA. No se encontró evidencia de superioridad de alguno de los medicamentos evaluados en desenlaces como mortalidad por cualquier causa o hipercalcemia (ver Tablas 3, 4, 5 y 6).

Tabla 3. Mortalidad arriba de la diagonal/Progresión a fase final de ERC abajo de la diagonal.

ARM	0.33 0.01-1.28	0.32 0.01-7.50	0.32 0.00-21.6	0.29 0.01-6.94	0.26 0.01-6.23	0.28 0.01-6.46
-	IECA + ARA-II	0.96 0.76-1.22	0.98 0.06-16.0	0.90 0.68-1.18	0.80 0.55-1.17	0.84 0.63-1.11
-	0.80 0.57-1.14	ARA-II	1.02 0.06-16.4	0.93 0.75-1.15	0.83 0.60-1.16	0.87 0.71-1.07
-	-	-	ARA-II + REN	0.92 0.06-14.9	0.82 0.05-13.5	0.86 0.05-13.5
-	0.87 0.57-1.32	0.92* 0.65-1.31	-	IECA	0.89 0.64-1.24	0.94 0.76-1.23
-	0.51 0.31-0.86	0.64 0.44-0.94	-	0.59 0.36-0.96	REN	0.94 0.76-1.23
-	0.62 0.43-0.90	0.77 0.65-0.92	-	0.71 0.51-1.01	0.83* 0.59-1.18	Placebo

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

Tabla 4. IAM arriba de la diagonal/Apoplejía abajo de la diagonal.

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

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

Tabla 5. Hipercalcemia arriba de la diagonal.

Placebo					
0.97 0.35-2.69	REN				
0.53 0.24-1.17	0.97 0.35-2.69	ARA-II			
0.52 0.20-1.35	0.95 0.30-3.06	0.98 0.38-2.9	IECA		
0.52 0.20-1.35	0.72 0.19-2.62	0.74 0.20-2.80	0.76 0.18-3.26	ARM	
0.52 0.20-1.35	0.68 0.20-2.33	0.70 0.32-1.52	0.71 0.26-1.96	0.94 0.21-4.20	IECA + ARA-II

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

Tabla 6. Tos.

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

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

Actualización

La búsqueda de la actualización produjo dos referencias más (Antlanger 2017 y Damman 2019) (61,62). Uno fue de tipo exploratorio (Antlanger 2017) (61) y el restante de tipo confirmatorio (Damman 2019) (62). El primero comparó un inhibidor directo de la renina (aliskiren) con un ARA-II (candesartán) en desenlaces renales en pacientes con ERC estadios III y IV (n=24). El segundo, la combinación de un inhibidor de neprilisina con un un ARA-II (saculbitril y valsartán) en comparación con un IECA (enalapril) en población con falla cardíaca (n=2745). En el estudio de Antlanger y cols. (2017) (61) hubo preocupaciones con la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación y cegamiento. Por el contrario, en el de Damman y cols. (2018) (62) sólo hubo preocupación con el tipo de análisis: no fue claro si fue por intención de tratar.

Antlander y cols. (2017) (61) no encontraron evidencia a favor de diferencias en la TFGe entre aliskiren (300 mg) y candesartán (8 mg) por dos meses (-1.8±4.4 vs. -2.4±5.3 ml/min/1.73 m²; p=0.785; GRADE: Muy baja).

Damman y cols. (2018) (62) encontraron evidencia a favor de la reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR 0.79 IC 95 % 0.68 – 0.93; GRADE:), mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por falla cardíaca (HR 0.79 IC 95 % 0.69 – 0.90; GRADE: Alta) de la terapia con saculbitril y valsartán en comparación con enalapril. Sin embargo, la evidencia fue insuficiente para confirmar la reducción del riesgo en la disminución de 50 % en la TFGe con relación a la basal (HR 0.73 IC 95 % 0.35 – 1.54; GRADE: Baja) y la progresión a estadio final de la enfermedad (HR 0.70 IC 95 % 0.25 – 1.95; GRADE: Baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	<p>En las comparaciones IECA o ARA-II vs. Placebo la calidad de la evidencia fue moderada a alta en la progresión de la enfermedad, mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares mayores e hipercalcemia. La imprecisión seria de los resultados disminuyó la certeza en los estimadores. La calidad de la evidencia fue baja para el desenlace angioedema y edema por imprecisión muy seria.</p> <p>En las comparaciones IECA o ARA-II vs. Control activo la calidad de la evidencia fue baja a moderada en la progresión de la enfermedad, mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares. Las limitaciones en el control de sesgos y la precisión de los resultados disminuyeron la certeza en la evidencia. La calidad de la evidencia fue alta para los eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en la comparación de terapia dual vs. Monoterapia.</p> <p>La calidad de la evidencia fue muy baja para la mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares, hipercalcemia y ginecomastia en la comparación de ARM como monoterapia vs. no ARM, por riesgo de sesgo, aplicabilidad e imprecisión serias.</p> <p>La certeza en la evidencia fue baja a moderada para la progresión de la TFGe, eventos cardiovasculares e hipercalcemia, en la comparación de ARM terapia combinada vs. Terapia sin ARM, por riesgo de sesgo e imprecisión serias.</p> <p>La certeza en la evidencia fue muy baja en comparación con los inhibidores directos de renina y los ARA-II por riesgo de sesgo muy serio, y evidencia e imprecisiones serias.</p>
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	<p>La evidencia sustenta que la administración de los IECA, ARA-II y ARM produce efectos benéficos como la reducción de la progresión de la enfermedad renal y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, la presencia de efectos adversos moderados como hipercalcemia, tos, edema o angioedema y ginecomastia sugieren la implementación de una monitorización clínica y de electrolitos cercana por parte del personal de salud tratante.</p> <p>La evidencia no sustenta la efectividad de los inhibidores directos de la renina, en comparación con los ARA-II, en la disminución de la progresión de la ERC.</p>
Valores y preferencias	<p>Havas y cols. (2016) (30) exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a la toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma cómo integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».</p>
Costos (asignación de recursos)	No implica costos en la implementación.
Aceptabilidad y viabilidad	<p>El panel de expertos manifiesta que aceptarían la recomendación.</p> <p>El panel exploró la posibilidad de incluir tratamiento como de monoterapia (ARM).</p> <p>Se recomienda asegurar el dosaje de electrolitos en pacientes que reciben fármacos inhibidores RAAS en todos los servicios de salud.</p>

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

	N°	Recomendación
	16	<p>Se recomienda el uso de los IECA como tratamiento de primera línea en pacientes con ERC en estadios tempranos para disminuir la progresión de la enfermedad y el riesgo de eventos cardiovasculares.</p> <p>Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.</p>
	17	<p>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.</p> <p>Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.</p>
	18	<p>No se recomienda la terapia combinada con IECA más ARA-II o inhibidores directos de la renina para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕. Recomendación Fuerte en contra.</p>
	19	<p>Se sugiere como alternativa la monoterapia con ARM (antagonistas de receptores de aldosterona), asociada a la monitorización de los valores de potasio y sodio séricos, para la prevención de eventos cardiovasculares o la muerte por cualquier causa en personas con ERC en estadio temprano.</p> <p>Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●●. Recomendación Condicional a favor.</p>
	20	<p>No se sugiere la terapia combinada con ARM más IECA o ARA-II para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular o el riesgo de eventos cardiovasculares.</p> <p>Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●●. Recomendación Condicional en contra.</p>
	21	<p>No se sugiere la terapia con inhibidores directos de la renina para la disminución en la progresión de la tasa de filtración glomerular.</p> <p>Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●●. Recomendación Condicional en contra.</p>
	✓	<p>Se recomienda capacitar al personal de salud del primer nivel de atención en los efectos farmacológicos, interacciones y efectos secundarios de los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el manejo de la ERC. Punto de buena práctica.</p>
	✓	<p>Se recomienda el monitoreo de los niveles de sodio y potasio a los pacientes que reciben tratamiento con IECA, ARA-II o ARM a la semana de iniciar el tratamiento y posteriormente controles de 1 a 3 meses, previa coordinación con el establecimiento que corresponda según RIIS para la toma de estos. Punto de buena práctica.</p>

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

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC.	Antiagregantes plaquetarios. • Aspirina. • Ticagrelor. • Clopidogrel. • Prasugrel. Anticoagulantes orales. • Dabigatran. • Apixaban. • Rivaroxaban. • Warfarina. vs. Placebo o comparaciones cabeza a cabeza.	1. Mortalidad (por cualquier causa y cardiovascular). 2. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares. 3. Hospitalizaciones. 4. Sangrado mayor.

Resumen de la evidencia

Anticoagulantes

En la búsqueda sistemática se seleccionaron tres RS pertinentes a la pregunta clínica de anticoagulantes orales (Bai 2016, Kimachi 2017 y Malhotra 2019) (63–65). Kimachi y cols. (2017) (63) (AMSTAR-2: Alto) evaluaron la efectividad de los anticoagulantes orales directos (DOAC) en comparación con warfarina en experimentos clínicos de pacientes con ERC estadios 3 ó 4 y fibrilación auricular no valvular (n=12 545). Malhotra y cols. (2019) (65) (AMSTAR-2: Muy baja)¹¹ realizaron una RS con objetivos similares a la anteriormente mencionada, pero con una base poblacional más amplia porque se incluyeron todos aquellos pacientes que recibieron anticoagulantes orales por cualquier indicación (n=19 066 en experimentos clínicos). Estos datos fueron suficientes para la publicación de resultados por subgrupos de severidad de la ERC. Por último, Bai y cols. (2019) (64) (AMSTAR-2: Muy baja) comparan el efecto de la warfarina con terapia sin warfarina. En esta GPC se incluye la comparación entre warfarina titulada según las metas de INR y aspirina más warfarina a dosis bajas y fijas en pacientes de alto riesgo de fibrilación auricular como complemento a las RS anteriormente citadas.

La evidencia en los resultados de Kimachi y cols. (2017) (63) es insuficiente para confirmar una reducción en el riesgo de eventos cerebrovasculares o embólicos sistémicos (Estudios: 5; RR 0.82 IC 95 % 0.66 – 1.02; I²: 0 %; GRADE: Moderada), infarto agudo de miocardio (Estudios: 1; RR 0.92 IC 95 % 0.45 – 1.90; I²: 0 %; GRADE: Baja), mortalidad por cualquier causa (Estudios: 4; RR 0.91 IC 95 % 0.78 – 1.05; I²: 0 %; GRADE: Moderada) y sangrado mayor (Estudios: 5; RR 0.80 IC 95 % 0.62 – 1.03; I²: 53 %; GRADE: Baja) con la administración de DOAC en comparación con warfarina en pacientes con ERC (predominio estadio 3) y fibrilación auricular no valvular.

Malhotra y cols. (2019) (65) encontraron evidencia a favor de la efectividad de los DOAC, en comparación con warfarina, en la disminución del riesgo de apoplejía o eventos embólicos sistémicos tanto en pacientes con ERC leve (Estudios: 3; RR 0.80 IC 95 % 0.70 – 0.91; I²: 0 %; GRADE: Alta) como moderada (Estudios: 5; RR 0.66 IC 95 % 0.46 – 0.94; I²: 66 %; GRADE: Moderada). Para el desenlace de cualquier evento cerebrovascular, la evidencia favorece el efecto sólo en los pacientes con ERC leve (Estudios: 2; RR 0.79 IC 95 % 0.66 – 0.95; I²: 0 %; GRADE: Alta). De la misma manera ocurre con la disminución en el riesgo de sangrado mayor (Estudios: 3; RR 0.84 IC 95 % 0.76 – 0.93; I²: 0 %; GRADE: Alta). Sin embargo, la evidencia apoya los efectos benéficos de los DOAC en la disminución

del riesgo de hemorragia intracerebral en comparación con warfarina en estadios leve y moderado de ERC (Estudios: 3; RR 0.45 IC 95 % 0.31 – 0.66; I²: 39 %; GRADE: Moderada). Por el contrario, no hubo suficiente evidencia en los datos para confirmar la efectividad en la disminución del riesgo de mortalidad, en estadios de ERC leve (Estudios: 2; RR 0.70 IC 95 % 0.40 – 1.25; I²: 96 %; GRADE: Muy baja) o moderado (Estudios: 3; RR 0.94 IC 95 % 0.74 – 1.19; I²: 62 %; GRADE: Muy baja), o de eventos cerebrovasculares en pacientes con ERC moderada (Estudios: 3; RR 0.91 IC 95 % 0.71 – 1.17; I²: 0 %; GRADE: Moderada).

Bai y cols. (2016) (64) encontraron evidencia a favor de la efectividad de la warfarina con ajuste de la dosis según el INR, en comparación con aspirina más warfarina a dosis bajas y fijas, en la disminución del riesgo de apoplejía o embolismo sistémico tanto en pacientes con ERC y TFG_e ≥ 60 ml/min/1.73 m² (Estudios: 1; RR 0.34 IC 95 % 0.12 – 0.90; GRADE: Muy baja) como en aquellos con estadio 3 (Estudios: 1; RR 0.26 IC 95 % 0.11 – 0.63; GRADE: Baja). La evidencia fue insuficiente para confirmar el efecto en la reducción del riesgo de sangrado mayor (Estudios: 1; RR 0.76 IC 95 % 0.25 – 2.38; GRADE: Muy baja) o mortalidad por cualquier causa (Estudios: 1; RR 0.71 IC 95 % 0.33 – 1.56; GRADE: Muy baja) en pacientes con TFG_e ≥ 60 ml/min/1.73 m². Los resultados fueron similares en pacientes con ERC estadio 3 (Sangrado: RR 0.76 IC 95 % 0.25 – 2.38; Mortalidad: RR 0.89 IC 95 % 0.50 – 1.58; GRADE: Muy baja).

Antiagregantes

De la búsqueda se seleccionó una revisión sistemática (Major 2016) (66) (AMSTAR-2: Muy bajo). Los autores evaluaron el efecto de la aspirina, comparada con placebo, en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, mortalidad por cualquier causa, accidente cerebrovascular y sangrado mayor, en adultos con ERC no avanzada y sin antecedente de enfermedad cardiovascular (n=4469). La evidencia sustenta un aumento en el riesgo de sangrado mayor en quienes tomaron aspirina, comparados con quienes recibieron placebo (Estudios: 3; RR 1.98 IC 95 % 1.11 – 3.52; I²: 0 %; GRADE: Moderado). La evidencia fue insuficiente para confirmar la superioridad de aspirina sobre placebo para la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 3; RR 0.92 IC 95 % 0.49 – 1.73; I²: 71 %; GRADE: Muy baja), accidente cerebrovascular (Estudios: 3; RR 0.73 IC 95 % 0.54 – 1.00; I²: 0 %; GRADE: Muy baja) o mortalidad por cualquier causa (Estudios: 3; RR 0.86 IC 95 % 0.48 – 1.56; I²: 33 %; GRADE: Muy baja).

Actualización

De la actualización de la búsqueda se obtuvieron tres experimentos clínicos adicionales (Ikeme 2017, Goicoechea 2018 y Fox 2019) (67–69). Dos de las publicaciones fueron análisis post hoc de experimentos clínicos (Ikeme 2017 y Fox 2019) (67,68) y uno fue un experimento clínico como tal. Dos estudios tuvieron como intervención un antiagregante o DOAC en combinación con aspirina (Ikeme 2017 y Fox 2019) (67,68). El restante comparó aspirina con manejo usual (Goicoechea 2018) (69). Los pacientes incluidos en estos estudios se caracterizaron por presentar un antecedente de enfermedad cardiovascular (apoplejía leve, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica). En cuanto a la calidad metodológica, las preocupaciones de los estudios se presentaron en la generación de la secuencia de aleatorización y el ocultamiento de esta, que no fueron claras en Goicoechea y cols. (2018) (69) y Fox y cols. (2019) (68). En el estudio de Ikeme y cols. (2017) (67), no fueron claras las pérdidas al seguimiento y en Goicoechea y cols. (2018) (69) no hubo cegamiento de los participantes o personal tratante, ya que fue diseñado como de etiqueta abierta.

Ikeme y cols. (2017) (68) evaluaron la efectividad del clopidogrel (75mg día) más aspirina (325 mg día), en comparación con la misma dosis de aspirina, en la progresión de la ERC de adultos mayores de 30 años con síndrome de apoplejía lacunar clínica. Los autores encuentran evidencia de no diferencia en el cambio anualizado en la TFG_e entre ambas terapias (DM 0.10 IC 95 % -0.62 – 0.83; GRADE: Alta). Sin embargo, la evidencia fue insuficiente para afirmar un efecto en la incidencia de deterioro rápido de la TFG_e (HR 1.11 IC 95 % 0.74 – 1.65; GRADE: Baja).

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

Goicoechea y cols. (2018) (69) compararon la aspirina con manejo usual en pacientes con ERC estadios 3–4 y antecedente de un evento cardiovascular. A pesar de la inclusión de este estudio en el metaanálisis de Major y cols. (2016) (66), la evidencia no fué suficiente para confirmar la superioridad de la aspirina sobre placebo para la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (Estudios: 4; RR 0.76 IC 95 % 0.45 – 1.28; I²: 51 %; GRADE: Muy baja). Tampoco hubo un cambio en la confirmación de la hipótesis en la actualización del Metaanálisis de sangrado mayor (Estudios: 4; RR 1.93 IC 95 % 1.10 – 3.27; I²: 0 %; GRADE: Baja). Por otra parte, la evidencia sustentó la efectividad de la aspirina en la reducción del riesgo de IAM (ASA vs. manejo usual: 0/50 vs. 7/61, p=0.013; GRADE: Moderado) y de los eventos renales (HR ajustado 0.27 IC 95 % 0.07 – 0.95; GRADE: Moderado), comparado con manejo usual. La evidencia también sugiere una disminución en la progresión de la ERC dada por la diferencia entre la TFGe, basal y final, con manejo usual (38±10 vs. 28±13; p< 0.001) y ASA (40±11 vs. 40±19; Valor de p no reportado) (GRADE: Moderado).

Fox y cols. (2019) (68) analizaron la efectividad de la combinación de rivaroxabán y aspirina, en comparación con aspirina sola, en pacientes con un antecedente de evento cardiovascular y TFGe menor a 60 ml/min/ 1.73 m². La evidencia sustenta la efectividad de la terapia combinada en la disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular (HR 0.88 IC 95 % 0.64 – 0.94; GRADE: Baja) y evento cerebrovascular (HR 0.42 IC 95 % 0.25 – 0.70; GRADE: Muy baja). Sin embargo, fue insuficiente para afirmar el efecto en la disminución del riesgo de IAM (HR 0.73 IC 95 % 0.51 – 1.04; GRADE: Muy baja). Por otra parte, la evidencia en los datos confirma el aumento en el riesgo de sangrado mayor con la terapia combinada, en comparación con monoterapia con aspirina (HR 1.47 IC 95 % 1.05 – 2.07; GRADE: Muy baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	<p>En las comparaciones de DOAC vs. warfarina la certeza en la evidencia fue moderada a alta con preocupaciones en la consistencia y precisión de los resultados.</p> <p>En las comparaciones de warfarina titulada vs. aspirina más warfarina fija la certeza en la evidencia fue muy baja a baja con preocupaciones en el riesgo de sesgo y la consistencia y precisión de los resultados.</p> <p>En las comparaciones de aspirina vs. placebo la certeza en la evidencia fue de muy baja a moderada con preocupaciones en la consistencia y precisión de los resultados.</p> <p>En las comparaciones entre terapia combinada con DOAC (rivaroxabán) y aspirina vs. aspirina en monoterapia, la calidad de la evidencia fue muy baja a baja por preocupaciones en el riesgo de sesgo y la imprecisión de los datos.</p>
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	<p>En sujetos con fibrilación auricular, la evidencia sustenta que la administración de DOAC disminuye el riesgo de apoplejía o embolia sistémica en aquellos con ERC leve o moderada, así como el de apoplejía como desenlace único, en comparación con warfarina. En cuanto a los efectos secundarios, la evidencia sustenta la disminución de sangrado mayor en pacientes con ERC leve y de hemorragia intraventricular en pacientes con ERC leve y moderada en comparación con warfarina.</p> <p>La evidencia sustenta la administración de warfarina ajustada según metas del INR, en comparación con aspirina más warfarina en dosis bajas y fijas, para la disminución de riesgo de apoplejía o embolismo sistémico. En cuanto a efectos secundarios, la evidencia fue insuficiente para confirmar la superioridad de warfarina ajustada según el INR en este mismo escenario.</p> <p>La evidencia no sustentó la superioridad de efectos deseables de la aspirina sobre el placebo en población primaria. Sin embargo, sí sustentó el aumento de efectos secundarios como el riesgo de sangrado. La evidencia confirma la disminución del riesgo de evento cerebrovascular y muerte por causa cardiovascular con la terapia combinada con DOAC y aspirina, en comparación con aspirina. Sin embargo, también hay evidencia del aumento en el riesgo de efectos adversos como sangrado mayor.</p>
Valores y preferencias	<p>Havas y cols. (2016) (30) exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a la toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma cómo integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».</p> <p>Wilke y cols. (2017) (70) sintetizaron los resultados de estudios sobre las preferencias de los pacientes con FA en el tratamiento anticoagulante en una RS. Encontraron que los pacientes con FA pueden estar dispuestos a aceptar un incremento en el riesgo de sangrado para disminuir la probabilidad de un accidente cerebrovascular. Fueron aceptables entre 10 y 17 episodios de sangrado adicionales en dos años para disminuir el riesgo de apoplejía. La tasa mínima de prevención de accidente cerebrovascular para aceptar la terapia con anticoagulantes orales con el riesgo de sangrado asociado fue 1.8 eventos cerebrovasculares por 100 pacientes-año. Los pacientes alemanes consideraron que las «características convenientes» de las terapias anticoagulantes fueron: dosis única diaria, sin terapia puente e interacciones con alimentos. Los pacientes alemanes recorrerían una distancia de 29.3 km para obtener tratamiento con estas características, además de evitar controles paraclínicos mensuales. Por el contrario, sólo 20 % de pacientes italianos cambiarían su terapia de antagonistas de la vitamina K a anticoagulantes orales directos por la falta de un antídoto y la ausencia de controles paraclínicos regulares.</p>
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos manifiesta que aceptarían la recomendación.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
22	No se sugiere el uso de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular o para la disminución de la mortalidad en pacientes con ERC en estadios tempranos. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte en contra.
23	No se sugiere el uso de terapia combinada con antiagregantes plaquetarios o DOAC y aspirina para la disminución de eventos cardiovasculares y el deterioro de la TFGe en pacientes con ERC moderada (estadio 3a) y antecedente de enfermedad cardio-cerebrovascular. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Condicional en contra.

PREGUNTA 13. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de inhibidores de Na⁺/Glucosa (iSGLT2) para el aumento de la TGF, disminución de la proteinuria y aumento de la glucosuria en pacientes con ERC?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años con sospecha de ERC.	Glifozina. Canagliflozina. Dapagliflozina. Empagliflozina. Luseogliflozina. Ipragliflozina. Tofogliflozina. Sotagliflozina. Remogliflozina. Segiflozina. Ertugliflozina/Placebo y/u Otras intervenciones.	Mortalidad. Deterioro de la función renal. Enfermedad renal terminal. Efectos secundarios. Calidad de vida. Infecciones urinarias.

Se identificaron 2 revisiones sistemáticas que dan respuesta a la pregunta.

Una revisión sistemática (Calidad: AMSTAR II: baja) evaluó los desenlaces renales de los inhibidores de sodio/glucosa (SLG2) en pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica. Se incluyeron 9 estudios con 25.749 pacientes con tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/min/1,73 m² y 12.863 pacientes con radio albúmina a creatinina en orina (UACR) mayor a 300 mg/g. Se reporta que los iSGLT2 reducen el riesgo de desenlace primario renal (desenlace compuesto por deterioro de la función renal, enfermedad renal terminal, y muerte causada por enfermedad renal) en 30% (HR: 0.70 IC95% (0.58-0.83), I²:0.0) de los pacientes con TFG < 60 mL/min/1,73 m² y 43% en pacientes con macroalbuminuria (HR: 0.57 IC95% (0.48-0.67), I²: 16.6%) comparado con placebo. El análisis por subgrupos muestra que el efecto de los iSGL2 es consistente en todos los pacientes con TFG ≥30 ML/min/1.73 m². No se reportaron diferencias significativas en efectos secundarios (amputación, fractura, hipovolemia o falla renal aguda en pacientes con macroalbuminuria P>0.05). La calidad de la evidencia GRADE es alta (93).

Una RS evaluó la seguridad de los iSGLT2 (Calidad: moderada) en pacientes que recibieron los medicamentos, incluyendo pacientes con ERC. Se incluyeron 30 ensayos clínicos aleatorizados (58.181 pacientes) con seguimiento promedio de 140 semanas. iSGLT2 disminuyeron la probabilidad de lesión renal aguda comparada con placebo (OR: 0.64 IC95% (0.53-0.78), I²: 0%). El efecto fue comparable entre dapagliflozina (OR:0.62 (IC95% 0.48-0.80 I²: 0%) y empagliflozina (OR:0.65 IC95% (0.43-0.97 I²: 0%). No efecto se presentó con canagliflozina (OR:0.72 IC95% (0.43-1.20) I²: 0%). No se reportaron diferencias al analizar pacientes con TFG basal menor a 60 mL/min. Hipovolemia se reportó más frecuentemente en pacientes tratados con iSGLT2 (OR:1.020 IC95% (1.10-1.31)). Al evaluar independientemente empagliflozina y dapagliflozina no se observaron diferencias al compararlo con placebo (p>0.05). Los pacientes tratados con canagliflozina presentaron una mayor probabilidad de presentar hipovolemia (OR:1.39 (IC95% 0.96-1.25)). La calidad de la evidencia de forma global es baja y muy baja por riesgo de sesgo de detección, y evidencia indirecta (94).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia se encuentra entre baja y muy baja por inconsistencia e imprecisión serias.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	Si bien la evidencia manifiesta un beneficio significativo, se debe evaluar el costo de la inclusión de este fármaco dentro del cuadro básico del ente estatal.
Valores y preferencias	Havas y cols. (2016) (30) exploraron los valores y preferencias de pacientes con ERC en el autocuidado con respecto a la toma de medicamentos. Encontraron que los pacientes requieren asistencia para integrar los regímenes farmacológicos en sus vidas. Esto incluye la forma cómo integran los recordatorios para la toma de los medicamentos, qué tanto comprenden los efectos de los medicamentos que toman (por ejemplo, los efectos secundarios) y las consecuencias de no adherirse al manejo farmacológico. Los pacientes manifestaron preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos. Además, la información contradictoria que les provee el personal de salud sobre la toma de medicamentos les produce frustración. Por tanto, son recomendables las intervenciones que aumenten la autoeficacia y motivación para la toma de medicamentos y no tanto las que establecen metas clínicas que los pacientes perciben como «irreales».
Costos (asignación de recursos)	Estos fármacos no se encuentran incluidos en el cuadro básico de medicamentos del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Según datos proveídos por la Dirección de la Economía de la Salud, dependiente de la Dirección General de Planificación y Evaluación, el costo mensual de un tratamiento con Dapagliflozina 10 mg varía entre 126.480 Gs a 258.000 Gs por paciente. Mientras que el costo mensual de un tratamiento con Empagliflozina 25 mg varía entre 310.000 Gs a 370.000 Gs por paciente. El cual puede recaer en el paciente debido a que no forma parte del cuadro básico.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos tienen opiniones discrepantes sobre la factibilidad de incluir estos fármacos en el cuadro básico de medicamentos del MSPyBS, por los costos elevados, sin embargo, debido a la fuerza de la evidencia sobre los beneficios de la implementación de estas terapias en estos pacientes, se decidió agregar condicionalmente. Por el costo, la prescripción de estos fármacos debe ser de segunda línea y establecida previamente de forma individualizada, específica en pacientes con comorbilidades. Por otro lado, el panel considera que los profesionales de la salud pueden aceptar la recomendación fácilmente teniendo en cuenta que la utilización del fármaco debe estar supeditada a un protocolo de indicación específica. La prescripción de estos fármacos debe estar acompañada por educación y recomendación de hidratación del paciente.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
24	Se sugiere el uso de iSGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria con una tasa de TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m ² , y riesgo cardiovascular. Recomendación Condicional a favor.
✓	Se debe controlar el perfil renal posterior a su uso por el riesgo de falla renal aguda. Y control mensual de urocultivo. Punto de buena práctica.
✓	Se recomienda monitorear hidratación en los pacientes con uso de iSGLT2. Punto de buena práctica.

PRONÓSTICO

PREGUNTA 14. ¿Cuál es el riesgo de desarrollo o progresión de enfermedad renal crónica (ERC) después de un episodio de insuficiencia renal aguda?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos mayores de 18 años.	Injuria Renal Aguda.	1. ERC incidente. 2. Progresión de ERC: ocurrencia de ERC estadio final.

Resumen de la evidencia

En la búsqueda de la literatura se seleccionaron dos RSL pertinentes a la pregunta clínica (Mehta 2018 y See 2019) (71,72). La primera evaluó la asociación entre la duración de la insuficiencia renal aguda (IRA) y la incidencia de ERC estadio 3 (AMSTAR-2: Muy baja). La segunda analizó la asociación entre IRA e incidencia de ERC o progresión a estadio final (AMSTAR-2: Baja).

Mehta y cols. (2018) (71) encuentran dos estudios que reportaron la incidencia de ERC (estadio 3). En el primero, los autores (Heung y cols.) evaluaron 104 764 veteranos con TFGe basal > 60 mL/min/1.73 m² y reportaron un gradiente biológico entre la duración de IRA y el riesgo de desarrollar ERC estadio 3 en todas las etapas de IRA. Por otra parte, Palombo y cols. encuentran evidencia a favor de la asociación entre la duración de IRA mayor a tres días y la incidencia de ERC (OR 13.5 IC 95 % 4.2–43.7) (GRADE: Baja).

See y cols. (2019) (72) encuentran evidencia a favor del aumento en el riesgo de ERC incidente (Estudios: 7; HR 2.67 IC 95 % 1.99 – 3.58; I²: 84 %; GRADE: Muy baja) y progresión a ERC de estadio final (Estudios: 6; HR 4.81 IC 95 % 3.04 – 7.62; I²: 42 %; GRADE: Muy baja). Para ambos desenlaces se encontró un gradiente biológico con los estadios de la IRA.

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La certeza en la evidencia en la ERC incidente y la progresión a estadio final en See y cols. (2017) fue muy baja por la inclusión de estudios observacionales con riesgo de sesgo e inconsistencia. En la asociación entre duración y ERC incidente (Mehta 2018), la certeza fue baja por inconsistencia seria y sospecha de sesgo de publicación. (Ver anexo 6)
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	La evidencia indica una asociación entre IRA y la incidencia de ERC hasta su progresión a un estadio final. No se reportan efectos benéficos para esta exposición.
Valores y preferencias	Las intervenciones más seguras y efectivas para el manejo de la condición serían aceptadas por los pacientes.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos acepta que la recomendación es accesible para los pacientes.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
25	Se recomienda interrogar al paciente por antecedentes de IRA de cualquier etiología y su duración para determinar el perfil de riesgo de incidencia de ERC o progresión a estadio final en el paciente con sospecha de ERC. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Fuerte a favor.

PREGUNTA 15. ¿La utilización de AINEs aumenta la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC.	AINEs a dosis altas vs. AINEs a dosis bajas o placebo.	1. Progresión de ERC: cambio en eTFG. 2. Progresión de ERC: ocurrencia de ERC estadio final. 3. Riesgo de IRA. 4. Hipercalemia. 5. Gastritis.

Resumen de la evidencia

La búsqueda identificó las revisiones de Nderitu y cols. (2013) (78) y Zhang y cols. (2017) (79). En la actualización no se encontraron revisiones sistemáticas adicionales. Nderitu y cols. (2013) (78) compararon la incidencia de progresión acelerada de la TFGe (≥ 15 ml/min/1.73 m² en dos años) entre pacientes con ERC que usaron AINEs y los que no. Por otra parte, Zhang y cols. (2017) (79) evaluaron la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con ERC que tomaron AINEs incluidos en estudios de casos y controles. El estudio de Nderitu y cols. (2013) (78) recibió una calificación AM-STAR-2 «Baja» por no contar con un protocolo. De forma similar, el estudio de Zhang y cols. (2017) (79) recibió una calificación «Muy baja» por no contar con un protocolo para la RS y porque su búsqueda no justificó la restricción de estudios a idioma inglés.

Nderitu y cols. (2013) (78) encuentran evidencia que sugiere que no hay asociación entre el consumo de AINEs y la progresión de ERC, dada por la incidencia de progresión acelerada de la TFGe (Estudios: 3; OR 1.04 IC 95 % 0.90 – 1.20; I²: 52 %; GRADE: Muy baja). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, los autores observan la presencia de la modificación del efecto con la dosis de AINEs. Con dosis altas, hay evidencia en los datos del aumento en la posibilidad progresión acelerada de la TFGe a los dos años (Estudios: 2; OR 1.26 IC 95 % 1.06 – 1.50; I²: 0 %; GRADE: Baja). Sin embargo, la evidencia no soporta un efecto similar con AINEs a dosis regulares (Estudios: 3; OR 0.96 IC 95 % 0.86 – 1.07; I²: 0 %; GRADE: Baja).

Zhang y cols. (2017) (79) encuentran evidencia en los datos que indican una mayor posibilidad de insuficiencia renal aguda (IRA) en el grupo de pacientes que consumieron AINE, comparados con los que no lo hicieron (Estudios: 5; OR 1.63 IC 95 % 1.22 – 2.19; I²: 71 %; GRADE Muy baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La certeza en la evidencia en Nderitu y cols. (2013) fue de muy baja a baja por riesgo de sesgo incierto. Se encontró inconsistencia seria en la progresión acelerada de la TFGe en el análisis global. La certeza en la evidencia en Zhang y cols. (2017) fue muy baja por inconsistencia muy seria. (Ver anexo 6).
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	Los AINEs se encuentran asociados con efectos secundarios, como la progresión en el deterioro de la TFGe y la IRA. Sin embargo, la disminución de TFGe está asociada con dosis altas y no dosis regulares de AINEs. Los efectos benéficos de los AINEs están dados principalmente en el control del dolor y la inflamación.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones más seguras y efectivas para el manejo de la condición.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos manifiesta que los pacientes aceptan la recomendación porque es accesible para ellos. Teniendo en cuenta sus efectos no deseables, se sugiere su uso individualizado en cada paciente.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
26	No se recomienda el consumo de AINE a dosis altas en pacientes con ERC por el riesgo de lesión renal aguda e hipercalemia. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Fuerte en contra.
27	Se recomienda el consumo de AINE a dosis bajas en pacientes con ERC temprana en periodos cortos, sólo en casos en los que otros analgésicos no hayan tenido efecto. Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕●●. Recomendación Fuerte a favor.
28	Se recomienda monitoreo de urea, creatinina, electrolitos durante la administración de AINES, solos o combinados y el monitoreo del tiempo de administración (menor tiempo y dosis posible). Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕●●●. Recomendación Fuerte a favor.

PREGUNTA 16. ¿Cómo se clasifica la ERC según los valores de TFG y albuminuria en el riesgo de progresión de la ERC?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos ≥ 18 años con ERC.	1. TFG. 2. Albuminuria.	1. Progresión de ERC: a. Cambio en eTFG. b. Incidencia de ERC estadio final. 2. Mortalidad por cualquier causa.

Resumen de la evidencia

En total, se seleccionaron seis referencias para responder esta pregunta clínica (Astor 2011, Hallan 2012, Mahmoodi 2012, Fox 2012, Tsai 2016, Norris 2018) (80–85). La actualización de la búsqueda le agregó una referencia más (Norris 2018) a las ya identificadas por la guía base. Los Metaanálisis colaborativos de Astor y cols. (2011) (80), Hallan y cols. (2012) (85), Mahmoodi (2012) (81) y Fox y cols. (2012) (82) indagaron por la asociación entre edad, estado hipertensivo y diabético con desenlaces renales y mortalidad en población general y con ERC. Los cuatro recibieron una calificación «Muy baja» con la herramienta AMSTAR probablemente por las limitaciones propias en la evaluación de metaanálisis de datos desagregados. La revisión sistemática de Tsai y cols. (2016) (83) realizó un metaanálisis exploratorio para encontrar la asociación entre proteinuria y desenlaces renales y mortalidad (AMSTAR-2: Baja). Por último, Norris y cols. (2018) (84) evaluaron de forma cualitativa la medición de la TFGe y proteinuria en este mismo tipo de desenlaces en una variedad de sujetos provenientes de estudios observacionales (AMSTAR-2: Muy baja).

Astor y cols. (2011) (80) encontraron evidencia a favor de la asociación en la disminución de TFGe y la mortalidad por cualquier causa. El riesgo de muerte se incrementa por cada 15 ml/min/1.73 m² que disminuye la TFGe (en sujetos con TFGe por debajo de 45 ml/min/1.73 m²) (Estudios: 9; HR 1.40 IC 95 % 1.27 – 1.55; I²: 40 %; GRADE: Muy baja). De la misma manera, la evidencia en los datos sustenta la asociación entre el incremento de la razón A/C y la mortalidad por cualquier causa. Un incremento de ocho veces en la razón A/C duplica, aproximadamente, el riesgo de mortalidad (Estudios: 5; HR 1.80 IC 95 % 1.70 – 1.92; I²: 0 %; GRADE: Muy baja). Por otra parte, en el análisis de estas dos medidas con la progresión a estadio final de la ERC se encuentran asociaciones de mayor magnitud. Con la disminución de 15 ml/min/1.73 m² se incrementó seis veces el riesgo de progresión a estadio final (Estudio: 11; HR 6.24 IC 95 % 4.84 – 8.05; I²: 88 %; GRADE: Muy bajo). De igual manera, el incremento de ocho veces en la razón A/C triplica el riesgo de progresión (HR 2.92 IC 95 % 1.96 – 4.35; I²: 92 %). El gradiente biológico de la asociación entre la mortalidad por cualquier causa en función de las categorías de TFGe o la razón A/C se puede observar en la tabla 7.

Tabla 7. Asociación entre TFGe y razón A/C y mortalidad por cualquier causa en pacientes con enfermedad renal crónica.

	HR	IC 95 %
TFGe – ml/min/1.73 m²		
45-74	Referencia	–
30-44	1.35	1.23 – 1.49
15-29	2.25	1.81 – 2.79
<15	3.74	2.69 – 5.20
Razón A/C – mg/g		
<30	Referencia	–
30-299	1.50	1.23 – 1.49
300-999	1.85	1.81 – 2.79
≥ 1000	2.73	2.69 – 5.20

Fuente: Astor y cols. (2012) (80).

Hallan y cols. (2012) (85) no encontraron evidencia de interacción entre las categorías de TFGe o la razón A/C y la mortalidad por cualquier causa. Los datos indican una similitud en las pendientes de los HR de mortalidad por cualquier causa en las diferentes categorías de edad preseleccionadas (18-54 años, 55-64 años, 65-74 años y ≥ 75 años), en cada valor de TFGe o A/C. En el análisis de la progresión a estadio final de ERC, la evidencia tampoco sustentó la interacción entre las categorías de edad en cada uno de los estratos de la TFGe o razón A/C, aunque se presentó una pendiente más pronunciada en las categorías de edad superiores (18-54 años: p=0.04; 65-74 años: p=0.07; ≥75 años: p=0.08 vs 55- 64 años) (GRADE: Muy baja).

Mahmoodi y cols. (2012) (81) encontraron evidencia de un gradiente biológico entre los niveles de la razón A/C y el riesgo de progresión a estadio final de ERC en pacientes sin hipertensión arterial (Tabla 8). En síntesis, los resultados indican que el HR estuvo cercano a 16.0 en valores de TFGe de 10 ml/min/1.73 m², disminuyó hacia 3.0 en 30 ml/min/1.73 m² y la pendiente cambió a una menos inclinada (casi plana) en 45 ml/min/1.73 m² (HR ≈ 1.2) hasta alcanzar el valor de referencia (TFGe 50 ml/min/1.73 m²; HR = 1). El HR en no hipertensos con ERC se encuentra entre 1.5 y 2.0 en el intervalo de TFGe entre 15 y 30 ml/min/1.73 m² y disminuye hasta un HR de 0.8 hacia los 60 ml/min/1.73 m², en la mortalidad por cualquier causa. Con la razón A/C, el HR es menor a 1.0 en el intervalo comprendido entre 10 y 100 mg/g, aumenta hasta aproximadamente 1.3 en 1000 mg/g para luego tomar una pendiente de riesgo positiva que supera el HR de 2.0 en valores mayores a 3000 mg/g. (Ver las tablas GRADE para la calificación de certeza en la evidencia por estrato).

Fox y cols. (2012) (82) encontraron evidencia similar de gradiente biológico en una muestra de sujetos sin diabetes mellitus (Tabla 8). El riesgo de progresión a estadio final de ERC fue mayor en los sujetos con razón A/C en los estratos «30 – 299 mg/g», «300 – 999 mg/g» e «igual o mayor a 1000 mg/g», comparados con aquellos con razón A/C «menor a 30 mg/g». La muerte por cualquier causa tuvo un HR de 1.5 a 2.0 en el estrato 15-30 ml/min/1.73 m² de TFGe y disminuye a HR 1.0–1.5 en las TFGe de 35-45 ml/min/1.73 m². Con la razón A/C se encuentra una pendiente positiva de HR 1.3 a HR 1.7 en el estrato «40-300 mg/g»; luego, una tendencia leve a la disminución de HR 1.5 a HR 1.7 entre 300 y 1000 mg/g. El pico de riesgo se encuentra entre 1000 y 3000 mg/g (HR ≈ 1.5-2.5). (Ver las tablas GRADE para la calificación de certeza en la evidencia por estrato).

Tabla 8. Asociación entre la TFGe y razón A/C y la progresión a estadio final de enfermedad renal crónica en no diabéticos y no hipertensos con enfermedad renal crónica.

	No diabéticos		No hipertensos	
	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
TFGe – ml/min/1.73 m²				
≥75	0.46	0.28 – 0.75	0.56	0.26 – 1.22
45-74	Referencia	–	Referencia	–
30-44	1.87	1.48 – 2.38	2.02	1.70 – 2.39
15-29	7.64	4.99 – 11.7	7.90	5.47 – 11.4
<15	18.3	10.9 – 30.6	28.0	13.9 – 56.6
Razón A/C – mg/g				
<30	Referencia	–	Referencia	–
30-299	1.86	1.32 – 2.62	1.86	1.52 – 2.28
300-999	2.70	1.78 – 4.08	2.94	2.35 – 3.69
≥ 1000	2.94	2.35 – 3.69	5.80	3.86 – 8.70

Fuentes: Mahmoodi y cols. (2012) (81); Fox y cols. (2012) (82).

Tsai y cols. (2016) (83) encontraron evidencia a favor de la asociación entre el grado de proteinuria y la progresión a estadio final de ERC. Los sujetos en estadios 3-5 de ERC con proteinuria mayor de 1 g/día presentaron 1.68 veces el riesgo de progresión a estadio final de la enfermedad renal, comparados con aquellos con proteinuria menor o igual a 1 g/día (Estudios: 3; HR 1.68 IC 95 % 1.01 – 2.66; I²: 90 %; GRADE: Muy baja).

Norris y cols. (2018) (84) corroboran los hallazgos de estudios previos al reportar de forma cualitativa los resultados de la medición de albuminuria o TFGe de diversos estudios en el riesgo de desenlaces renales. Encuentran evidencia de asociación entre la medición de albuminuria y disminución de la TFGe (GRADE: Muy baja), deterioro rápido de la TFGe (GRADE: Muy baja); deterioro renal (disminución de 50 % TFGe, duplicación de valores de creatinina) (GRADE: Moderada); incidencia de estadio final de ERC (GRADE: Baja) y mortalidad por cualquier causa (GRADE: Muy baja). Con respecto a la medición de TFGe, los resultados fueron heterogéneos. La evidencia indica una asociación entre la medición de la TFGe y el deterioro de la función renal (50 % de TFGe). Sin embargo, se encontraron resultados variables en la asociación con la incidencia de estadio final de ERC (GRADE: Muy baja) y la mortalidad por cualquier causa (GRADE: Muy baja).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia es de muy baja a moderada. Se encontraron inconsistencia seria, efectos grandes y gradiente dosis respuesta en los desenlaces (Ver anexos 7).
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	Los datos indican que, de diferentes fuentes de información, los estratos con TFGe y razón A/C están asociados con los desenlaces renales y la mortalidad en pacientes con ERC. No se reportaron efectos indeseables del uso de estos marcadores.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones más seguras y efectivas para el manejo de la condición.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación implica un aumento en los costos de la atención de los pacientes por la inclusión de albuminuria.
Aceptabilidad y viabilidad	Las autoridades la Red Nacional de Laboratorios del MSPyBS manifiestan la viabilidad de la inclusión de la prueba de albuminuria dentro de la cartera de servicios de los hospitales regionales a los pacientes con ERC.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación
29	Se recomienda reclasificar la ERC con base en la TFGe y la razón A/C. Ambos marcadores se encuentran asociados (en cualquiera de sus valores) con la progresión a estadio final de ERC y mortalidad por cualquier causa en sujetos con ERC. El riesgo más alto se encuentra en pacientes con TFGe < 15 ml/min/1.73 m ² y razones A/C mayores de 1000 mg/g. En poblaciones de no diabéticas y no hipertensos con ERC se encuentra una asociación similar. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕●. Recomendación Fuerte a favor.
✓	Evaluar el riesgo de ERC cuando los pacientes presenten una TFGe < 15 ml/min/1.73 m ² y razones A/C mayores de 1000 mg/g. En poblaciones de no diabéticos y no hipertensos con ERC se encuentra una asociación similar. El esquema de seguimiento dependerá del estadio de la enfermedad renal crónica: Estadio I y II: 1 o 2 veces al año / Estadio 3a: 3 a 4 veces al año. Punto de buena práctica.

PREGUNTA 17. ¿El estado hipertensivo y la diabetes mellitus son factores que modifican el efecto de la progresión de ERC en las categorías de TFGe y razón A/C?

Población	Técnica diagnóstica (prueba índice)	Desenlaces
Adultos con ERC mayores de 18 años.	Estado hipertensivo y diabetes mellitus	1. Progresión de ERC: a. Cambio en eTFG b. Ocurrencia de ERC estadio final. 2. Mortalidad por cualquier causa. 3. Eventos cardiovasculares

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática (Calidad AMSTAR II: Baja) identificó los factores de riesgo de progresión de ERC. Se identificaron 40 estudios (318.898 pacientes en estadios 0 a 5 en línea base) de 14 países. Se encontró que ser hombre (HR: 1.37 (IC95% 1.17-1.62)), proteinuria substancial (HR: 1.64 (IC95% 1.01-2.66)) y diabetes (HR: 1.16 (IC95% 0.98-1.38)), son factores que influyen la progresión de la enfermedad. La calidad de la evidencia es muy baja por evidencia indirecta, riesgo de sesgo y heterogeneidad (81, 83)

Una RS (Calidad: baja) evaluó el impacto de la hipertensión arterial en pacientes con ERC y enfermedad renal terminal (ERT). Se incluyeron 6 cohortes con 2.382.712 participantes. Se reporta un mayor riesgo de progresar a ERC (RR: 1.54 (IC95% 1.37-2.13)); a ERC o ERT (RR: 1.56 (IC95% 1.39-1.75)) en pacientes con hipertensión arterial. La calidad de la evidencia es muy baja por evidencia indirecta (95).

Además, evaluaron si la diabetes mellitus modifica el efecto entre los marcadores de función renal (TFGe o la razón A/C) y la progresión a estadio final de ERC. Cuando se estableció una referencia (TFGe 50 ml/min/1.73 m² o razón A/C 20 mg/g en pacientes sin diabetes), la incidencia de progresión a estadio final de ERC fue mayor en todo el espectro de valores de TFGe, pero sólo fue precisa en los valores de la razón A/C mayores de 100 mg/g. Sin embargo, al tomar dos referencias separadas para cada grupo para evaluar la interacción con diabetes, no se encuentran grandes diferencias en los HR de los grupos en los valores bajos de la TFGe. No se encontró evidencia de interacción global de diabetes promediada en todo el espectro de valores de la TFGe (HR relativo: 0.79 IC 95 % 0.56 – 1.13; I²: 84.4 %). La evidencia indica que no se presenta dicho fenómeno en los valores de la razón A/C (HR relativo: 1.08 IC 95 % 0.95 – 1.23; I²: 0 %). Los HR por diagnóstico de diabetes mellitus y TFGe o razón A/C se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Asociación entre marcadores de función renal (TFGe y razón A/C) y la progresión a estadio final de enfermedad renal crónica en función del estado hipertensivo de sujetos con enfermedad renal crónica.

	No diabéticos		No hipertensos	
	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
TFGe – ml/min/1.73 m²				
≥75	0.56	0.26 – 1.22	0.69	0.30 – 1.56
45-74	Referencia	–	Referencia	–
30-44	2.02	1.70 – 2.39	2.26	1.80 – 2.85
15-29	7.90	5.47 – 11.4	7.73	5.60 – 10.7
<15	28.0	13.9 – 56.6	25.9	12.9 – 52.0
Razón A/C – mg/g				
<30	Referencia	–	Referencia	–
30-299	1.86	1.52 – 2.28	2.27	1.58 – 3.24
300-999	2.94	2.35 – 3.69	3.88	2.17 – 6.95
≥ 1000	5.80	3.86 – 8.70	7.08	4.02 – 12.5

Fuentes: Mahmoodi y cols. (2012) (81); Fox y cols. (2012) (82).

Evidencia nacional

En las guías del 2019, tanto la HTA como DM no controlada figuran como factores de riesgo de progresión de ERC y cuyos objetivos son reducir la presión arterial, reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mantener la hemoglobina glicada (HbA1c) <7 respectivamente por lo que se recomienda enlentecer la progresión de la enfermedad renal (92).

Unos investigadores en 2014 estudiaron a 75 personas con edad media 39 años±17 años, predominio del sexo femenino (66%) a través de estudio descriptivo transversal. Allí observaron que la creatinina sérica media fue 0,97 ±0,4 mg/dL, la glicemia media fue 109±54 mg/dL, la Filtración Glomerular (FG) media por MDRD-4 fue 90,32 ± 37,55 mL/min y pudieron concluir que los pacientes se encontraban con distintos grados de función renal de acuerdo con los valores de FG. A su vez hallaron a 34 personas en el estadio 1 (45%), 28 personas en el estadio 2 (37%), 10 personas en el estadio 3 (13%), 3 personas en el estadio 4 (4%) y ninguna persona en estadio 5. De ahí que 13 sujetos (17%) ya se hallaban con ERC (96).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia se encuentra entre baja y muy baja por inconsistencia e imprecisión serias.
Balance entre los efectos deseables y los indeseables	Los datos sugieren que la diabetes mellitus y la hipertensión arterial constituya un factor pronóstico que modifique el riesgo de progresión a estadio final de ERC según los niveles de TFGe y la razón A/C.
Valores y preferencias	Los pacientes aceptarían las intervenciones más seguras y efectivas para el manejo de la condición.
Costos (asignación de recursos)	La recomendación no implica aumento en los costos de la atención de los pacientes.
Aceptabilidad y viabilidad	Los expertos clínicos aceptan la recomendación que es accesible a todos los pacientes. Debido a la alta prevalencia de diabetes e hipertensión arterial se recomienda vigilar a estos pacientes en su función renal por lo que es prioridad niveles de presión arterial y glucemia normales.

No se identificó evidencia desarrollada en Paraguay que diera respuesta a esta pregunta.

Recomendaciones

N°	Recomendación																		
30	<p>Se recomienda un buen control de la diabetes e hipertensión arterial, para evitar la progresión de la ERC.</p> <p>Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ●. Recomendación Fuerte a favor.</p>																		
√	<p>Se recomienda al paciente con ERC en cualquier estadio mantener presión arterial debajo de 130/80 mmHg. Punto de Buena práctica.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría PA</th> <th>Sistólica (mmHg)</th> <th>Diastólica (mmHg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal</td> <td><120 mmHg</td> <td><80 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Elevada</td> <td>120-129 mmHg</td> <td><80 mmHg</td> </tr> <tr> <td>HTA nivel 1</td> <td>130-139 mmHg</td> <td>80-89 mmHg</td> </tr> <tr> <td>HTA nivel 2</td> <td>≥140 mmHg</td> <td>≥90 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Crisis de HTA</td> <td>≥180 mmHg</td> <td>≥120 mmHg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: Asociación americana del corazón https://www.heart.org/.</p>	Categoría PA	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Normal	<120 mmHg	<80 mmHg	Elevada	120-129 mmHg	<80 mmHg	HTA nivel 1	130-139 mmHg	80-89 mmHg	HTA nivel 2	≥140 mmHg	≥90 mmHg	Crisis de HTA	≥180 mmHg	≥120 mmHg
Categoría PA	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)																	
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg																	
Elevada	120-129 mmHg	<80 mmHg																	
HTA nivel 1	130-139 mmHg	80-89 mmHg																	
HTA nivel 2	≥140 mmHg	≥90 mmHg																	
Crisis de HTA	≥180 mmHg	≥120 mmHg																	
31	<p>Se sugiere paciente con DM y ERC en estadio 1 a 3 a, mantener el valor de hemoglobina glicosilada menor a 7% y glucosa en ayunas por debajo de 130 mg/dl. la población de DM tipo 2 debe recibir valoración de la función renal: para creatinina + albuminuria y/o proteinuria al diagnóstico</p> <p>Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ● ● ●. (Consenso de expertos). Recomendación Fuerte a favor.</p>																		
√	<p>Se sugiere individualizar los objetivos de hemoglobina glicosilada según riesgos de hipoglucemia. Punto de Buena práctica.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clasificación</th> <th>HbA1c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal</td> <td>menos de 5.7%</td> </tr> <tr> <td>Prediabetes</td> <td>5.7% a 6.4%</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>6.5% o más</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: asociación Americana de Diabetes (ADA) https://www.diabetes.org/.</p>	Clasificación	HbA1c	Normal	menos de 5.7%	Prediabetes	5.7% a 6.4%	Diabetes	6.5% o más										
Clasificación	HbA1c																		
Normal	menos de 5.7%																		
Prediabetes	5.7% a 6.4%																		
Diabetes	6.5% o más																		
√	<p>Se recomienda a los pacientes con DM tipo 2 la valoración de la función renal con el dosaje de creatinina + albuminuria y/o proteinuria a 24 horas del diagnóstico. Punto de Buena Práctica.</p>																		

MÓDULO DE IMPLEMENTACIÓN

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

- Redes Integradas e Integrales de Servicios de Salud (RIISS)
- Dirección de Atención Primaria en Salud
- Red Nacional de Laboratorios (RNL)
- Dirección General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud
- Programa Nacional de Diabetes
- Programa Nacional de Prevención Cardiovascular
- Sociedad Paraguaya de Nefrología
- Sociedad Paraguaya Medicina Interna
- Sociedad Paraguaya Medicina Familiar
- Sociedad Paraguaya de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- Sociedad Paraguaya de Diabetología
- Sociedad Paraguaya de Endocrinología y Metabolismo
- Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional Asunción
- Instituto de Previsión Social

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

ASPECTO	BARRERAS	FACILITADORES	ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN
Recurso humano	Limitado conocimiento del personal de salud acerca del manejo de la ERC.	Proveedores de servicios de salud, Sociedades Médicas, Entes Gubernamentales instituciones formadoras.	Fortalecimiento de las políticas de apoyo al manejo de enfermedades crónicas.
	Déficit de profesionales de la salud disponibles para el manejo de los pacientes.		Realizar capacitaciones a los proveedores de salud sobre el manejo de ERC.
	Sobrecarga de trabajo el cual limita el tiempo para la capacitación y monitoreo de los pacientes.		Organizar el recurso humano según idoneidad y cartera de servicios. Incentivar a los profesionales mediante la generación de un ambiente de seguridad y reconocimiento de sus esfuerzos y logros alcanzados.
Aceptabilidad y viabilidad	Poca adherencia a modificar su estilo de vida.	Proveedores de servicios de salud.	Concientizar a los pacientes y sus familias sobre los beneficios de la dieta y el ejercicio.
Pacientes	Resistencia al cambio debido a patrones culturales e ideas preconcebidas.	Programas de atención comunitarios.	Realizar visita domiciliaria a fin de verificar el estilo de vida de los pacientes. Implementación de programas de hábitos de vida saludable.
		Familiares de pacientes.	Apoyar y vigilar a su familiar a modificar hábitos que no son saludables.
Conocimiento de la guía	Los profesionales de salud no conocen que existe una guía.	Proveedores de servicios de salud.	Socializar la guía a los profesionales de salud.
	Ausencia de una página web o repositorio de guías.	Sociedades médicas	Socializar el sitio web.
	Los profesionales de la salud no tienen acceso a la guía.	Instituciones formadoras	Conformar equipo para la implementación de las recomendaciones
Gerentes de instituciones de salud		Desarrollo de herramientas de implementación apropiadas para los diferentes contextos (aplicaciones móviles, páginas web). Publicar en páginas web de los establecimientos de salud.	
Sistema de Salud	Falta de concordancia entre las recomendaciones de la guía y el sistema de salud o de atención.	Entidades gubernamentales	Creación de una Unidad de Evidencia Científica del MSPyBS. Fortalecimiento del sistema de referencia y retorno.
Insumos	Falta de reactivos para el diagnóstico oportuno.	Entidades Gubernamentales	Fortalecimiento de la gestión para la adquisición de los reactivos para las pruebas de albuminuria y la incorporación de la línea de glifozinas en el listado básico de medicamentos.
	Falta de medicación emergente y costo efectiva para el tratamiento de las ERC		
Acceso	Demoras en el Sistema de Referencia y Retorno para el seguimiento de los pacientes, debido al desconocimiento del sistema.	Entidades gubernamentales Gerentes de instituciones de salud.	Incremento del personal en salud capacitado para dar respuesta en corto tiempo a la demanda nacional.

INDICADORES

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

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

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

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

Referencias Bibliográficas

1. Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 a 3a para la atención de la población mayor de 18 años en establecimientos de salud del primer nivel de atención de El Salvador. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1147722/guia-erc-el-salvador-version-larga-27-01-21.pdf>.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380–2.
3. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017.
4. 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.
5. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]. Green S, editor. 2011.
6. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2).
7. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, Heung M, Hummel SL, Derebail VK, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3–4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;12(3):399–407. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617124187>
8. Palmer SC, Hanson CS, Craig JC, Strippoli GFM, Ruospo M, Campbell K, et al. Dietary and fluid restrictions in CKD: A thematic synthesis of patient views from qualitative studies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65(4):559–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.012>
9. Tong A, Sainsbury P, Chadban S, Walker RG, Harris DC, Carter SM, et al. Patients' Experiences and Perspectives of Living With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(4):689–700.
10. Sullivan CM, Pencak JA, Freedman DA, Huml AM, León JB, Nemcek J, et al. Comparison of the Availability and Cost of Foods Compatible with a Renal Diet Versus an Unrestricted Diet Using the Nutrition Environment Measures Survey. *J Ren Nutr.* 2017;27(3):183–6.
11. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;2018(10). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624139348>
12. Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein diet restriction slows chronic kidney disease progression in non-diabetic and in type 1 diabetic patients, but not in type 2 diabetic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials using Glomerular filtration rate as a surrogate. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(12):e0145505. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/93bfe3a4251120e1b272a9bfd03610aa1d13415>
13. Chiang HH, Hong RM, Tsai JP, Chen MY. The Lived Experiences of Living with LPD among CKD Patients in Southern Taiwan. *Neuropsychiatry (London).* 2017;07(01):48–56.

14. Mennini FS, Russo S, Marcellusi A, Quintaliani G, Fouque D. Economic Effects of Treatment of Chronic Kidney Disease With Low-Protein Diet. *J Ren Nutr* [Internet]. 2014;24(5):313–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2014.05.003>
15. Cheema BS, Chan D, Fahey P, Atlantis E. Effect of progressive resistance training on measures of skeletal muscle hypertrophy, muscular strength and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Sport Med* [Internet]. 2014;44(8):1125–38. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603490059>
16. Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: A systematic review. *Clin Kidney J* [Internet]. 2015;8(6):753–65. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7706ba811e264d15fdc71a2e08fcd1a3545590b1>
17. Wyngaert K Vanden, Van Craenenbroeck AH, Van Biesen W, Dhondt A, Tanghe A, Van Ginckel A, et al. The effects of aerobic exercise on eGFR, blood pressure and VO₂ peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(9):e0203662. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623844579>
18. Castaneda C, Gordon PL, Leigh-Uhlin K, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, et al. Resistance Training To Counteract the Catabolism of a Low-Protein Diet in Patients with Chronic Renal Insufficiency. *Ann Intern Med*. 2001;135:965–76.
19. Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, Ammirati A, Cuppari L. Home-based versus center-based aerobic exercise on cardiopulmonary performance, physical function, quality of life and quality of sleep of overweight patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2018;22(1):87–98. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616956934>
20. Tang Q, Yang B, Fan F, Li P, Yang L, Guo Y. Effects of individualized exercise program on physical function, psychological dimensions, and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial in China. *Int J Nurs Pract* [Internet]. 2017;23(2). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621634935>
21. Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, Mielke G, Santos IS, Umpierre D, et al. Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2018;32(6):397–407. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621535807>
22. Fitts SS, Guthrie R, Blagg CR. Exercise Coaching and Rehabilitation Counseling Improve Quality of Life for Predialysis and Dialysis Patients. 1999;98122:115–21.
23. Headley S, Germain M, Wood R, Joubert J, Milch C, Evans E, et al. Short-term Aerobic Exercise and Vascular Function in CKD Stage 3: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2014;1–8.
24. Clarke AL, Young HML, Hull KL, Hudson N, Burton JO, Smith AC. Motivations and barriers to exercise in chronic kidney disease: a qualitative study. *Nephrol Dial Transpl*. 2015;30:1885–92.
25. Peng S, He J, Huang J, Lun L, Zeng J, Zeng S, et al. Self-management interventions for chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2019;20(1):142. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627349138>

26. Zimbudzi E, Lo C, Misso ML, Ranasinha S, Kerr PG, Teede HJ, et al. Effectiveness of self-management support interventions for people with comorbid diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2018;7(1):84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622530262>
27. Lee MC, Wu SFV, Hsieh NC, Tsai JM. Self-Management Programs on eGFR, Depression, and Quality of Life among Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* [Internet]. 2016;10(4):255–62. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613832045>
28. Nguyen NT, Douglas C, Bonner A. Effectiveness of self-management programme in people with chronic kidney disease: A pragmatic randomized controlled trial. *J Adv Nurs* [Internet]. 2019;75(3):652–64. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L626454677>
29. He T, Liu X, Li Y, Wu Q, Liu M, Yuan H. Remote home management for chronic kidney disease: A systematic review. *J Telemed Telecare* [Internet]. 2017;23(1):3–13. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1357633X15626855>
30. Havas K, Bonner A, Douglas C. Self-management support for people with chronic kidney disease: Patient perspectives. *J Ren Care* [Internet]. 2016;42(1):7–14. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614481343>
31. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;6(6):CD007333. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007333.pub2/abstract>
32. Roberti J, Cummings A, Myall M, Harvey J, Lippiett K, Hunt K, et al. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: A systematic review of qualitative studies. *BMJ Open* [Internet]. 2018;8(9). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623763974>
33. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and cardiovascular primary prevention in CKD: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015;10(5):732–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7d8f591fbdedbca9adab529b0646034456bf9862>
34. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(10):829–39. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611451917>
35. Zhang Z, Wu P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016;105(78):74–83. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e20d6c8d3cdf18be516526e6b21399f51223b01e>
36. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0132970. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615686347>

37. Yan Y-LL, Qiu B, Wang J, Deng S-BB, Wu L, Jing X-DD, et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5(5):e006886. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4442158&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Shen X, Zhang Z, Zhang X, Zhao J, Zhou X, Xu Q, et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2016;15(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0350-0>
39. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): A randomised clinical trial [Internet]. Vol. 3, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015. p. 181–90. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/72ec61e06520dec204cf5c62f6b02f3616c40cf8>
40. Kimura G, Kasahara M, Ueshima K, Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, et al. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2017;21(3):417–24. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611201177>
41. Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, et al. Effects of pitavastatin add-on therapy on chronic kidney disease with albuminuria and dyslipidemia. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2015;14(1). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607191019>
42. Mou S, Wang Q, Yu Z, Shao X, Tian L, Yuan Y, et al. Pravastatin improves renal progression in patients with chronic glomerulonephritis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2016;9(2):1732–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L609207345>
43. Reith C, Staplin N, Herrington WG, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615803231>
44. Deedwania PC, Stone PH, Fayyad RS, Laskey RE, Wilson DJ. Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial. *Drugs and Aging* [Internet]. 2015;32(12):1055–65. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607208355>
45. Abe M, Maruyama N, Maruyama T, Okada K, Soma M. A trial of Pitavastatin versus Rosuvastatin for Dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2015;22(12):1235–47. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607169159>
46. Schlackow I, Kent S, Herrington W, Emberson J, Haynes R, Reith C, et al. Cost-effectiveness of lipid lowering with statins and ezetimibe in chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2019;96(1):170–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2001827396>
47. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(11). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619091721>

48. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;2017(10). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618981678>
49. Liu X, Liu K, Sun Q, Wang Y, Meng J, Xu Z, et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2018;16(3):1859–65. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/8c64b6a03aaa8c04bbd0fd0cfa14cdd3a79366ea>
50. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016;68(8):2035–43. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/26fc03ee4356c464b108007c51ad830cb3032c71>
51. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018;72(6):798–810. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2001071165>
52. Yu H, Liu X, Song Y, Cheng J, Bao H, Qin L, et al. Safety and Efficacy of Benzbromarone and Febuxostat in Hyperuricemia Patients with Chronic Kidney Disease: A Prospective Pilot Study. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2018;22(6):1324–30. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622162200>
53. Mukri MNA, Kong WY, Mustafar R, Shaharir SS, Shah SA, Gafor AHA, et al. Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: A 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J* [Internet]. 2018;17:563–75. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623437324>
54. Golmohammadi S, Almasi A, Manouchehri M, Omrani HR, Zandkarimi MR. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2017;11(4):286–93. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617734039>
55. Gandhi PK, Gentry WM, Ma Q, Bottorff MB. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: A U.S. payer perspective. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(2):165–75.
56. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016;67(5):728–41. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607128961>
57. Lu R, Zhang Y, Zhu X, Fan Z, Zhu S, Cui M, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular mass in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2016;48(9):1499–509. Available from: <http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0301-1623%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18b&NEWS=N&AN=610480521%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=27193436>
58. Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016;17(1):127. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0337-0>

59. Mishima E, Haruna Y, Arima H. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res* [Internet]. 2019;42(4):469–82. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627226381>
60. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: A network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9982):2047–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62459-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62459-4)
61. Antlanger M, Bernhofer S, Kovarik JJ, Kopecky C, Kaltenecker CC, Domenig O, et al. Effects of direct renin inhibition versus angiotensin II receptor blockade on angiotensin profiles in non-diabetic chronic kidney disease. *Ann Med* [Internet]. 2017;49(6):525–33. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615487474>
62. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2018;6(6):489–98. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000627634>
63. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;2017(11):CD011373. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619070153>
64. Bai Y, Chen H, Yang Y, Li L, Liu XY, Shi XB, et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review. *Thromb Res* [Internet]. 2016;137:46–52. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607018162>
65. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, Katsanos AH, Parissis J, Alexandrov AW, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease. *Neurology* [Internet]. 2019;92(21):e2421–31. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000007534>
66. Major RW, Oozerally I, Dawson S, Riddleston H, Gray LJ, Brunskill NJ. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016;251:177–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.013>
67. Ikeme JC, Pergola PE, Scherzer R, Shlipak MG, Benavente OR, Peralta CA. Post hoc analyses of randomized clinical trial for the effect of clopidogrel added to aspirin on kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;12(7):1040–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617271660>
68. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metsarinne KP, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019;73(18):2243–50. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2001870866>
69. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B, Verde E, Bernis C, Morales E, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients: a Multicenter Randomized Clinical Trial (AASER Study). *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2018;32(3):255–63. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622524792>
70. Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res* [Internet]. 2017;10(1):17–37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40271-016-0185-9>
71. Mehta S, Chauhan K, Patel A, Patel S, Pinotti R, Nadkarni GN, et al. The prognostic importance of duration of AKI: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018;19(1):91. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621711757>
72. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int* [Internet]. 2019;95(1):160–72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2001310911>
73. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(42):72985–99. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/7e65e82bd4c594975e26fd3e423b5584f07f8be6>
74. McFadden EC, Hirst JA, Verbakel JY, McLellan JH, Hobbs FDR, Stevens RJ, et al. Systematic review and metaanalysis comparing the bias and accuracy of the modification of diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in community-based populations [Internet]. Vol. 64, *Clinical Chemistry*. 2018. p. 475–85. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/4012d2da7ba647ff6ee8e907976dfe6dadd1f5d8>
75. Cheuiche AV, Queiroz M, Azeredo-da-Silva ALF, Silveiro SP. Performance of Cystatin C-Based Equations for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetes Patients: A Prisma-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1).
76. Oscanoa TJ, Amado JP, Romero-Ortuno R, Hidalgo JA. Estimation of the glomerular filtration rate in older individuals with serum creatinine-based equations: A systematic comparison between CKD-EPI and BIS1. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2018;75:139–45. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/bc5d23ee85d7f377da47a28394545e314f56d9a7>
77. Shardlow A, McIntyre NJ, Fraser SDS, Roderick P, Raftery J, Fluck RJ, et al. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(10):1–18.
78. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: A systematic review. *Fam Pract* [Internet]. 2013;30(3):247–55. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cfr.12013>
79. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1):256. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617586931>
80. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* [Internet]. 2011;79(12):1331–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815547418>

81. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: A meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9854):1649–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61272-0)

82. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Heerspink HJL, Lee BJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662–73.

83. Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, Ko M-J, Wu M-S, Hung K-Y, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(11):e3013. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201603150-00021>

84. Norris KC, Smoyer KE, Rolland C, Van Der Vaart J, Grubb EB. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: A systematic literature review. *BMC Nephrol*. 2018;19(1).

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

86. Chapman, E., Haby, M. M., Illanes, E., Sanchez-Viamonte, J., Elias, V., & Reveiz, L. (2019). Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: a systematic review. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, 43, e35. doi:10.26633/RPSP.2019.35

87. VanDervort D, Lopez D, Orantes C, Rodriguez D. (2014) Distribución espacial de la enfermedad renal crónica no especificada según el área cultivada y la temperatura del ambiente en El Salvador. *MEDICC Review*, traducción del N 2, Vol 16.

88. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación* (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

89. Herrera R, Orantes C, Almaguer M, et al. (2014). Características clínicas de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas. *MEDICC Review*, traducción del No 2, Vol 16

90. KDIGO. Kidney disease: Improving global outcomes CKD Work Group. Clinical Practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplement*. 2013 · (1):1-150

91. Benítez V. Enfermedad renal oculta en adultos con hipertensión arterial. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* marzo 2018; 5 (1):36-41

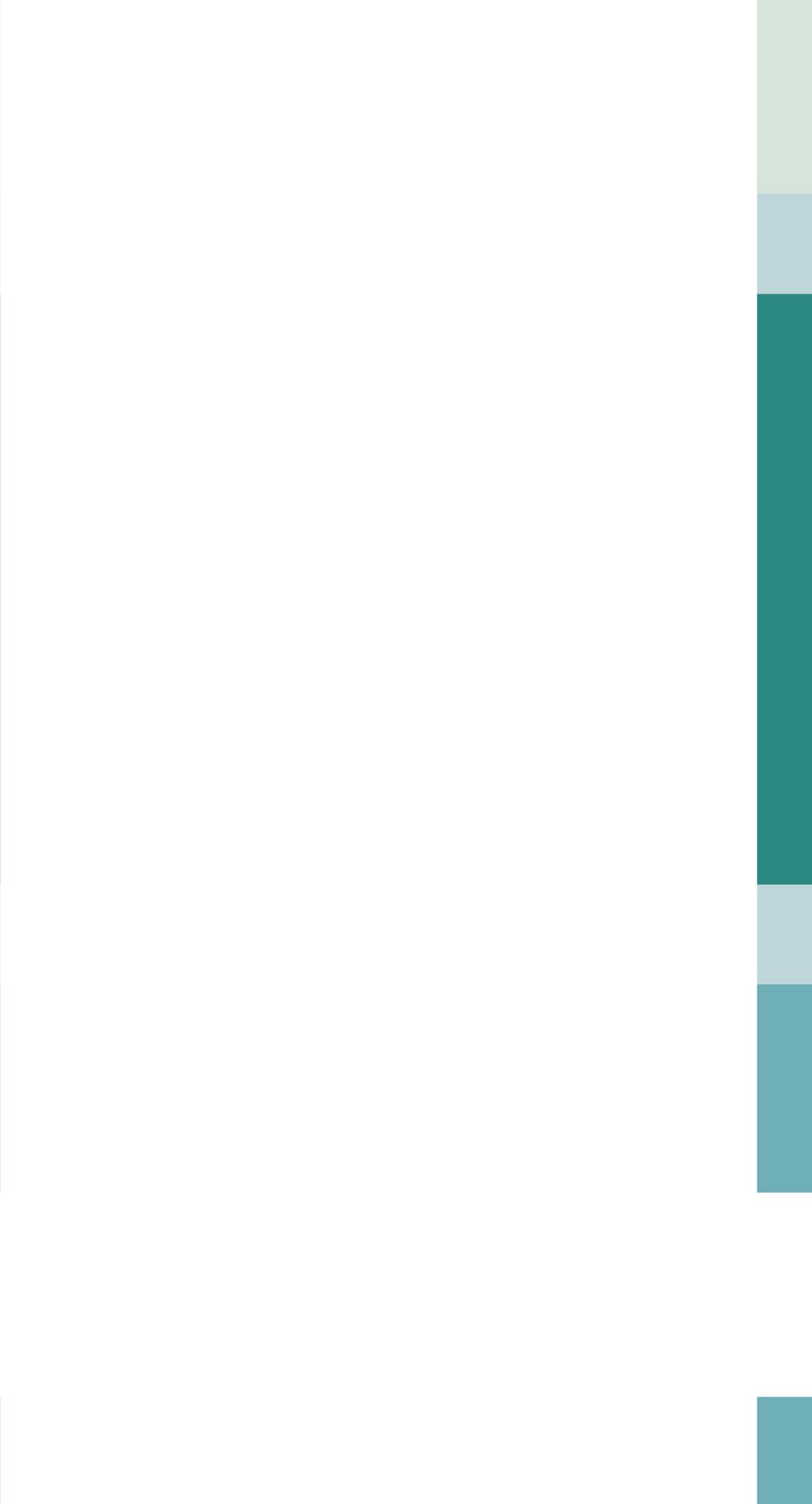
92. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Instituto Nacional de Nefrología. *Guía Técnica para el Cuidado de la Salud Renal*. 2019: 1-45

93. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of iSGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 1;8:728089. doi: 10.3389/fmed.2021.728089. PMID: 34790672; PMCID: PMC8591237.

94. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving iSGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Dec 9;16(12):e1002983. doi: 10.1371/journal.pmed.1002983. PMID: 31815931; PMCID: PMC6901179.

95. Weldegiorgis M, Woodward M. The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020 Nov 25;21(1):506. doi: 10.1186/s12882-020-02151-7. Erratum in: *BMC Nephrol*. 2020 Dec 21;21(1):545. PMID: 33238919; PMCID: PMC7687699.Fox y cols. (2012).

96. García H, Barreto S, Gavilán J, Insfrán E, Sisa C, Santa Cruz F. Detección de enfermedad renal crónica oculta en personas del Bañado Sur de Asunción. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* marzo 2015; 2 (1):23-30.



ISBN: 978-99925-11-13-8



Con el apoyo de



OPS

