



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE
LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LOS
ESTADIOS 1 AL 3**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°33

Mayo 2020

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Leda Yamilé Hurtado Roca

Gerenta de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Vladimir Santos Sánchez

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Bravo Zúñiga Jessica Ivonne, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Hinojosa Sayas Juana, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Pereda Vejarano Carlos Yanar, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Medina Sal y Rosas Carola, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Valdivia Vega Renzo Pavel, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Gonzáles Haro Fernando Mesías, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Livaque Gaona Luzmila, Hospital III de Emergencias Grau, EsSalud
- Cornejo Muro Victor Manuel, CAP III Luis Negreiros Vega, EsSalud. Oficina de Información e Inteligencia Sanitaria – OIIS.
- Ayllón Guerrero Gabriela, Policlínico Chincha, EsSalud
- Huancco Cáceres Nelly Patricia, Hospital de Vitarte, MINSA
- Loza Munarriz César Antonio, Hospital Cayetano Heredia, MINSA
- Hanco Saavedra Jorge Arturo, Prevención y control de Daños No Transmisibles de la Dirección de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas, MINSA
- Goicochea Lugo Sergio André, IETSI, EsSalud
- Dolores Maldonado Gandy, IETSI, EsSalud
- Carrera Acosta Lourdes, IETSI, EsSalud
- Failoc Rojas Virgilio, IETSI, EsSalud
- Raúl Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Herrera Añazco, Percy. Médico Especialista en Nefrología.

Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú

Revisor Metodológico

Dr. Taype Rondán, Álvaro Renzo. Médico Epidemiólogo.

Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú.

Revisor Externo

Dr. Ríos Sarro, Pablo Germán. Médico Nefrólogo.

Servicio de Nefrología Hospital Maciel. Montevideo. Uruguay.

Miembro de la Comisión Asesora de Salud Renal de Uruguay período 2005-2020.

Presidente de la Sociedad Uruguaya de Nefrología, período 2017-2018

Miembro del Comité de Salud Renal de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial (SLANH).

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el tamizaje, diagnóstico y manejo de la Enfermedad Renal Crónica en estadios 1 al 3: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2020”

Agradecimientos

Obst. Becerra Chauca, Naysha. Licenciada en obstetricia. Metodólogo
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú.

Dra. Zafra Tanaka, Jessica. Médico Epidemiólogo.
CRONICAS Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Armendáriz 497, Miraflores, Lima 18, Perú.

Brañez Condorena, Ana Lida
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana, Lima, Perú.

Fernández Chinguel, Ernesto
Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Chiclayo, Perú.

Mejía Santiváñez, Jhonatan Ricardo
Universidad Nacional del Centro del Perú, Facultad de Medicina Humana, Huancayo, Perú.

Datos de contacto

Vladimir Santos Sánchez
Correo electrónico: vladimir.santos@essalud.gob.pe
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Generalidades	7
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	7
	Objetivo y población de la GPC	8
	Usuarios y ámbito de la GPC	8
II.	Métodos	8
III.	Cómo usar esta guía: implicancias del tipo de recomendación	9
IV.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	11
V.	Flujogramas del manejo	16
VI.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	19
	a. Tamizaje, diagnóstico y estadiaje.....	19
	Pregunta 1: En adultos, ¿se debería realizar el tamizaje de enfermedad renal crónica durante la atención primaria?.....	19
	Pregunta 2: En adultos, ¿qué ecuación se debería utilizar para calcular la tasa de filtración glomerular estimada: ecuación Colaboración Epidemiológica para Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) o la ecuación de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal con dilución isotópica con espectrometría de masa (MDRD4)?.....	24
	Pregunta 3: En adultos, ¿qué método se debería utilizar para la detección de albuminuria: relación albuminuria-creatinuria (RAC), relación proteinuria-creatinuria (RPC) o tiras reactivas en orina?	27
	b. Manejo no farmacológico	31
	Pregunta 4: En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿qué tipo de dieta se debería brindar: dieta baja en proteínas, muy baja en proteínas o normoproteica?	31
	c. Manejo farmacológico	37
	Pregunta 5. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3 e hipertensión arterial, ¿se debería brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica?	37
	Pregunta 6. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3 y dislipidemia, ¿se debería brindar estatinas para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica? ..	41
	d. Monitoreo	43
	Pregunta 7. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿cuál debe ser la frecuencia de monitoreo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria para evaluar la progresión y el estadio de la enfermedad renal crónica?	43
	e. Criterios de referencia.....	46
	Pregunta 8. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿cuáles son los criterios de referencia al especialista en nefrología?	46
VII.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	48

VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica 48

IX. Referencias..... 49

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
ESTADIOS 1 AL 3

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La enfermedad renal crónica (ERC) consiste en la pérdida progresiva de la función renal a través de cinco estadios (1, 2). Esta condición es un problema de salud pública que ocasiona daños en la calidad de vida y pérdidas socioeconómicas por la mortalidad, discapacidad y costos asociados que genera (3). Se estima que la ERC afecta al 8% a 16% de la población mundial y tanto la incidencia como mortalidad van en aumento (4). La carga de enfermedad de la ERC se ve incrementada por las comorbilidades asociadas a esta enfermedad, de tal manera que la diabetes mellitus e hipertensión arterial son condiciones frecuentemente asociadas (1, 4).

En Perú, un estudio realizado en Lima y Tumbes reportó que la prevalencia de ERC fue de 20.7% y 12.9%, respectivamente, en el año 2011 (5). En adición, un estudio realizado con datos del Ministerio de Salud de Perú, evidenció que durante el periodo del 2010 al 2017, se han registrado 188686 casos de ERC, y que en el 2017 se encontró una prevalencia de 1.51% (6). Una encuesta nacional realizada a los asegurados del seguro social de salud, EsSalud (ENSSA-2015), encontró que el 1.7% de asegurados mayores de 60 años reportó padecer de enfermedad renal crónica en el año 2015 (7). En contraste, un estudio realizado con datos del registro nacional de defunciones de Perú reportó que la incidencia de fallecimientos por ERC se incrementó entre el año 2003 y 2015, siendo Puno la región más afectada (4.1% de muertes por ERC) (8).

La tendencia creciente tanto en la incidencia como en la mortalidad de la ERC, dan cuenta que a pesar de contar con estrategias terapéuticas para su manejo, los pacientes son captados en estadios avanzados (9). Ante ello, se ha propuesto que la evaluación y el manejo oportuno y adecuado de los casos de ERC, principalmente en estadios tempranos (1 al 3), reducirían la morbimortalidad y las complicaciones de esta condición, evitando que esta enfermedad impacte en la calidad de vida de las personas que la padecen (1, 9, 10). En consecuencia, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia y gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el tamizaje, diagnóstico y manejo oportuno de la ERC en los estadios 1 al 3, con el fin de contribuir a reducir la morbimortalidad de la enfermedad renal, y reducir la incidencia de complicaciones de los pacientes con esta condición.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Personas mayores de 18 años con factores de riesgo para el desarrollo de ERC.
 - Personas mayores de 18 años con diagnóstico reciente de ERC en los estadios 1 al 3.
 - No se incluyen pacientes con ERC en los estadios 4 al 5, pacientes con malformaciones renales, ni aborda el manejo de las complicaciones de ERC.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con ERC en los estadios 1 al 3.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, especialistas en medicina interna, medicina familiar y nefrología, médicos gestores, enfermeros, y nutricionistas. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de medicina y/o nutrición, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

II. Métodos

A continuación, se presenta un resumen de la metodología, que se detalla en el **Anexo N° 1**.

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG): La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI conformó el GEG, que incluyó a expertos en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos.

Formulación de preguntas: En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, se formularon 8 preguntas clínicas (**Tabla 1**), cada una de las cuales incluía una o más preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*).

Búsqueda de GPC previas:

Se encontró 4 GPC que cumplieron con los requisitos para ser consideradas a adoptar o adaptar (**Anexo N° 2**). Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Búsqueda y selección de la evidencia: Se realizó la búsqueda sistemática y selección de la evidencia para cada pregunta PICO (**Anexo N° 3**). Para ello, entre abril de 2018 y enero de 2019

se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC. Para cada PICO, de conseguir una RS de metodología aceptable, se evaluó la pertinencia de su actualización; de lo contrario, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de calidad, riesgo de sesgo y certeza de la evidencia: Se evaluó la calidad de las RS y el riesgo de sesgo de los estudios primarios (**Anexo N° 4**). Finalmente, se evaluó la certeza de la evidencia de acuerdo a la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (11, 12).

Formulación de las recomendaciones: Se realizaron reuniones periódicas en las cuales se presentó la evidencia a los expertos clínicos para que puedan emitir las recomendaciones, para lo cual se utilizó la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (13, 14) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Cada recomendación fue emitida con una dirección (a favor o en contra) y fuerza (fuerte o condicional) específica. Además, se formularon puntos de buena práctica clínica (BPC), definidos como indicaciones pertinentes para las cuales no se consideró necesario buscar evidencia o no se encontró evidencia relevante disponible. Estos fueron establecidos por consenso o mayoría simple.

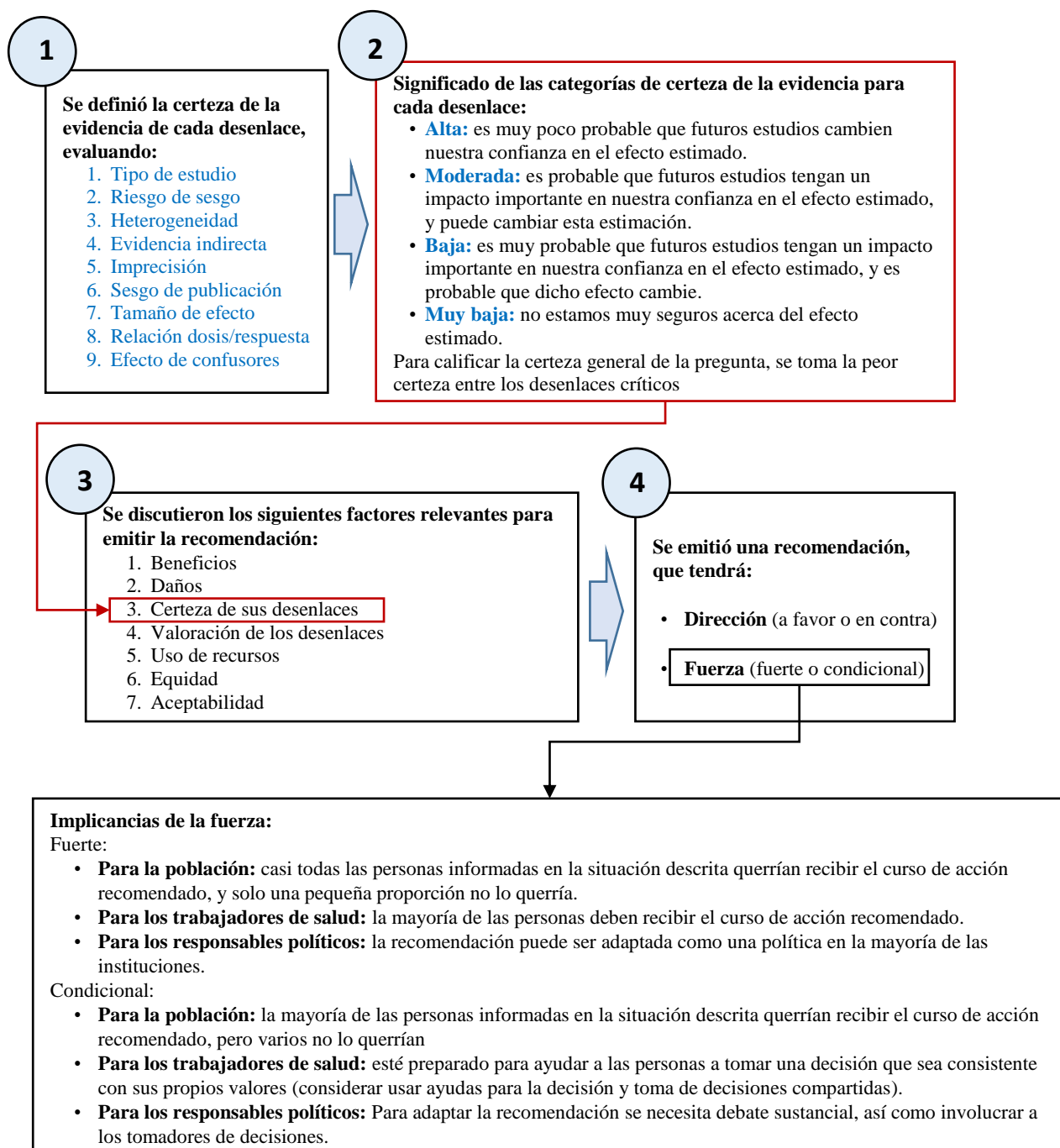
Revisión: Se realizaron dos tipos de revisiones: 1) La versión in-extenso de la presente GPC fue enviada por vía electrónica a revisores clínicos y metodológicos. 2) Las recomendaciones y BPC fueron socializados en reuniones con distintos grupos de revisores (médicos especialistas representantes de otras instituciones, pacientes y tomadores de decisiones). Posteriormente, el GEG valoró los comentarios realizados por estos revisores, y de ser pertinente modificó el texto, las recomendaciones o los puntos de BPC de la GPC.

Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se realizará una búsqueda de la literatura para decidir si es pertinente ampliar el periodo de vigencia, actualizar la GPC o realizar una nueva versión.

III. Cómo usar esta guía: implicancias del tipo de recomendación

En cada pregunta PICO, el GEG determinó la certeza de la evidencia para cada desenlace usando la metodología GRADE (11, 12). Dicha certeza presentó cuatro posibles categorías: alta, moderada, baja y muy baja. Para determinar la certeza de la evidencia para una recomendación específica, se tomó la certeza más baja de los desenlaces críticos de la pregunta PICO que dio lugar a dicha recomendación. Los criterios usados para determinar la certeza de la evidencia y el significado de cada categoría se muestran en la **Figura 1**. Luego de evaluar los factores relevantes usando los marcos EtD, se emitió una recomendación, la cual pudo presentarse como “fuerte” (para lo cual se usa la palabra “recomendamos”) o condicional (para lo cual se usa la palabra “sugerimos”). Las implicaciones de cada tipo de recomendación se detallan en la **Figura 1**.

Figura 1. Determinación de la certeza de la evidencia con metodología GRADE, toma de decisiones usando los marcos EtD, e implicancias de los tipos de recomendaciones.



IV. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Enunciado	Tipo *	Certeza **															
Tamizaje, diagnóstico y estadiaje de ERC																	
Pregunta 1: En adultos, ¿se debería realizar el tamizaje de enfermedad renal crónica durante la atención primaria?																	
En adultos, recomendamos realizar el tamizaje de enfermedad renal crónica dirigido a grupos de riesgo.	Recomendación a favor fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)															
En adultos, considerar como grupos de riesgo a: pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, hipertensión arterial, o mayores de 55 años.	BPC																
En adultos, considerar realizar el tamizaje a personas con otros factores de riesgo para ERC según criterio clínico. Entre los factores a considerar se encuentran: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedente de injuria renal aguda (IRA) ▪ Enfermedades cardiovasculares ▪ Enfermedades que alteren la estructura renal o el tracto urinario ▪ Enfermedades multisistémicas con potencial daño renal ▪ Historia familiar de falla renal ▪ Presencia de hematuria ▪ Escenarios laborales con potencial daño renal (por ejemplo, exposición a pesticidas, deshidratación) 	BPC																
En adultos, utilizar el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) junto con la determinación de albuminuria mediante la relación albúminuria-creatinuria (RAC) para realizar el tamizaje de ERC [Ver pregunta 2 y 3]. Se definirá tamizaje positivo cuando se obtenga una TFGe < 60 ml/min/1.73 m ² y/o RAC ≥ 30 mg/g.	BPC																
En adultos a quienes se realice el tamizaje de ERC y se obtenga una TFGe < 60 ml/min/1.73 m ² con o sin criterios clínicos de IRA, realizar una nueva medición de la TFGe dentro de las siguientes dos semanas para confirmar el diagnóstico. En caso se confirme el diagnóstico de IRA, referir al especialista en nefrología.	BPC																
En adultos con un primer tamizaje positivo para ERC en quienes se haya descartado IRA, repetir el tamizaje luego de tres meses para confirmar el diagnóstico de ERC. El diagnóstico de ERC se confirmará cuando el paciente presente alguna de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> ▪ TFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m² y albuminuria (RAC ≥ 30 mg/g) ó ▪ TFGe < 60 ml/min/1.73 m² 	BPC																
En adultos con un primer tamizaje negativo para ERC, considerar repetir el tamizaje tomando en cuenta el valor de TFGe obtenido, los factores de riesgo del paciente y criterio del médico tratante. En caso se concluya que el tamizaje es negativo, repetir el tamizaje anualmente.	BPC																
En adultos con diagnóstico de ERC, realizar la clasificación del estadio de la enfermedad según los criterios del grupo de trabajo de enfermedad renal crónica publicados en 2012 (<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> , KDIGO - 2012).	BPC																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: left; padding: 5px;">Tabla. Clasificación del estadio de Enfermedad Renal Crónica (ERC) según KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle; padding: 5px;">Estadio</th> <th colspan="3" style="text-align: center; padding: 5px;">Categorías de albuminuria (mg/g) †</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">A1 (<30): Normal o aumento</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">A2 (30-300): Aumento moderado</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">A3 (>300): Aumento severo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Tabla. Clasificación del estadio de Enfermedad Renal Crónica (ERC) según KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)				Estadio	Categorías de albuminuria (mg/g) †			A1 (<30): Normal o aumento	A2 (30-300): Aumento moderado	A3 (>300): Aumento severo				
Tabla. Clasificación del estadio de Enfermedad Renal Crónica (ERC) según KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)																	
Estadio	Categorías de albuminuria (mg/g) †																
	A1 (<30): Normal o aumento	A2 (30-300): Aumento moderado	A3 (>300): Aumento severo														

		leve							
Categorías de TFGe * (ml/min/1.73m ²)	G1 (≥90): Normal o alto	No ERC	ERC en estadios tempranos o iniciales						
	G2 (60-89): Reducción leve								
	G3a (45-59): Reducción leve-moderada	ERC en estadios tardíos o avanzados							
	G3b (30-44): Reducción moderada-severa								
	G4 (15-29): Reducción severa	ERC en estadios tardíos o avanzados							
	G5 (<15): Falla renal								
<p>* TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada, calculada mediante la ecuación CKD-EPI creatinina [Ver pregunta 2].</p> <p>† Albuminuria obtenida mediante la relación albuminuria-creatininuria (RAC) [Ver pregunta 3].</p>									
En adultos con diagnóstico de ERC, establecer la etiología probable de la ERC con el fin de formular un plan de manejo integral.					BPC				
Pregunta 2: En adultos, ¿qué ecuación se debería utilizar para calcular la tasa de filtración glomerular estimada: ecuación Colaboración Epidemiológica para Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) o la ecuación de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal con dilución isotópica con espectrometría de masa (MDRD4)?									
En adultos, sugerimos utilizar la ecuación CKD-EPI creatinina para el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).					Recomendación a favor condicional	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)			
En adultos en quienes se realice el cálculo de la TFGe, utilizar métodos enzimáticos para la determinación de creatinina que sean equiparables a la dilución isotópica y espectrometría de masas (<i>Isotope Dilution Mass Spectrometry</i> , IDMS).					BPC				
Cuando se solicite la evaluación de la función renal como examen auxiliar, el laboratorio debe reportar el valor de la TFGe en mililitros por minuto por 1.73 metros cuadrados (ml/min/1.73 m ²) y el valor de la creatinina sérica en las unidades miligramos por decilitro (mg/dl).					BPC				
Pregunta 3: En adultos, ¿qué método se debería utilizar para la detección de albuminuria: relación albuminuria-creatininuria (RAC), relación proteinuria-creatininuria (RPC) o tiras reactivas en orina?									
En adultos, recomendamos utilizar la relación albuminuria-creatininuria (RAC) para la determinación de albuminuria.					Recomendación a favor fuerte	Baja (⊕⊕⊖⊖)			
En adultos, considerar no utilizar el tipo de tira reactiva para examen rutinario de orina con el que cuenta el seguro social con el objetivo de determinar albuminuria. En lugar de ello, considerar su uso para descartar infección urinaria previo a la determinación de RAC en caso exista sospecha de infección.					BPC				

Quando no se encuentre disponible la RAC en el centro de salud al que acuda inicialmente al paciente o en un laboratorio de referencia del seguro social, considerar el uso de la relación proteinuria-creatinuria (RPC) teniendo precaución en la interpretación de los resultados.	BPC	
En adultos en quienes se requiera una mayor precisión para determinar los niveles de albuminuria, considere medir la excreción urinaria de albúmina en una muestra de orina recolectada durante 24 horas como complemento de la RAC o RPC.	BPC	
En adultos en quienes se realice la detección de albuminuria con RAC o RPC, obtener estos valores a partir de una muestra que contenga la primera orina de la mañana o de una muestra de orina al azar, habiendo descartado el primer chorro de micción en ambos casos.	BPC	
Quando se solicite la medición de albuminuria como examen auxiliar, el laboratorio debe reportar el valor de la RAC en miligramos de albumina por gramo de creatinina (mg/g).	BPC	
Manejo no farmacológico de la ERC		
Pregunta 4: En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿qué tipo de dieta se debería brindar: dieta baja en proteínas, muy baja en proteínas o normoproteica?		
Pacientes con ERC sin diabetes mellitus		
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 sin diabetes mellitus, sugerimos no ofrecer dieta baja en proteínas (DBP) para evitar la progresión de la ERC.	Recomendación en contra condicional	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 sin diabetes mellitus, recomendamos no ofrecer dieta muy baja en proteínas (DMBP) para evitar la progresión de la ERC	Recomendación en contra fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Respecto al uso de dietas con restricción en la cantidad de proteínas, considerar definir como DBP cuando se brinde ≤ 0.6 a 0.8 g/kg/día, y DMBP cuando se brinde < 0.4 g/kg/día.	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar la interconsulta a profesionales de nutrición para realizar la valoración nutricional inicial, establecer un régimen dietario personalizado en el cual se consideren factores socioculturales, preferencias de alimentación del paciente y establecer la frecuencia de monitoreo del estado nutricional.	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar establecer el consumo adecuado de calorías, proteínas, y sal de manera individualizada como parte de la formulación del régimen dietario, evitando ofrecer más de la cantidad de proteínas recomendada como normal y una dieta alta en sal.	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3, aconsejar seguir un estilo de vida saludable que incluya el mantenimiento de peso adecuado, realización de ejercicio físico, evitar hábitos nocivos, y seguir un régimen dietario adecuado como parte integral del manejo de enfermedades crónicas.	BPC	
Pacientes con ERC sin diabetes mellitus		
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y diabetes mellitus tipo 1 o 2, sugerimos no brindar dieta baja en proteínas (DBP) para evitar la progresión de la ERC.	Recomendación en contra condicional	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Manejo farmacológico de la ERC		
Pregunta 5: En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3 e hipertensión arterial, ¿se debería brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica?		

En adultos con ERC en estadio 1 al 3 con hipertensión arterial y/o diabetes mellitus que cursen con albuminuria, recomendamos brindar IECA o ARA-II para evitar la progresión de la ERC.	Recomendación a favor fuerte	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 e hipertensión arterial, considerar incluir el uso de IECA o ARA-II como primera opción de esquema terapéutico antihipertensivo dados los beneficios adicionales en la prevención de progresión de la ERC.	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 normotensos, considerar realizar un examen clínico integral con el fin de confirmar o descartar hipertensión arterial que no haya sido diagnosticada previamente. En caso se descarte hipertensión arterial, considerar brindar IECA o ARA-II cuando se detecte albuminuria (A2 - A3).	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar las preferencias del paciente, contraindicaciones al uso de IECA y/o presencia de tos luego del uso de IECA, para decidir iniciar o realizar el cambio de la terapia por ARA-II.	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3, evitar el uso combinado de IECA y ARA-II para prevenir la progresión de ERC dado que su uso incrementa del riesgo de eventos adversos (tos, hipercalemia, hipotensión, IRA que requiere diálisis) sin ofrecer mayores beneficios en comparación con la monoterapia.	BPC	
Pregunta 6: En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3 y dislipidemia, ¿se debería brindar estatinas para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica?		
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y dislipidemia, sugerimos no brindar estatinas solo para prevenir la progresión de la ERC.	Recomendación en contra condicional	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y dislipidemia, mantener el tratamiento con estatinas como parte del manejo de la dislipidemia cuando haya sido indicado.	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y dislipidemia en quienes se haya presentado eventos cardiovasculares y/o cerebrovasculares, mantener el tratamiento preventivo de estos eventos con estatinas cuando haya sido indicado.	BPC	
Monitoreo de los pacientes con ERC		
Pregunta 7: En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿cuál debe ser la frecuencia de monitoreo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria para evaluar la progresión y el estadio de la enfermedad renal crónica?		
No se emitieron recomendaciones para esta pregunta	-	-
En adultos con ERC en estadios 1 al 2, considerar monitorear el cambio en la TFGe y albuminuria una vez al año.	BPC	
En adultos con ERC en estadio 3 o con albuminuria ≥ 300 mg/g (RAC o equivalente), considerar monitorear el cambio en la TFGe y albuminuria dos veces al año	BPC	
En adultos con ERC en estadio 1 al 3, queda a criterio clínico realizar un menor o mayor número de controles de TFGe y albuminuria teniendo en cuenta factores de riesgo de progresión del paciente (hipertensión arterial o diabetes mellitus con mal control, cambio en el rango de albuminuria, disminución rápida de la TFGe o nivel de TFGe).	BPC	
En adultos con ERC, monitorear la presencia de complicaciones de ERC	BPC	

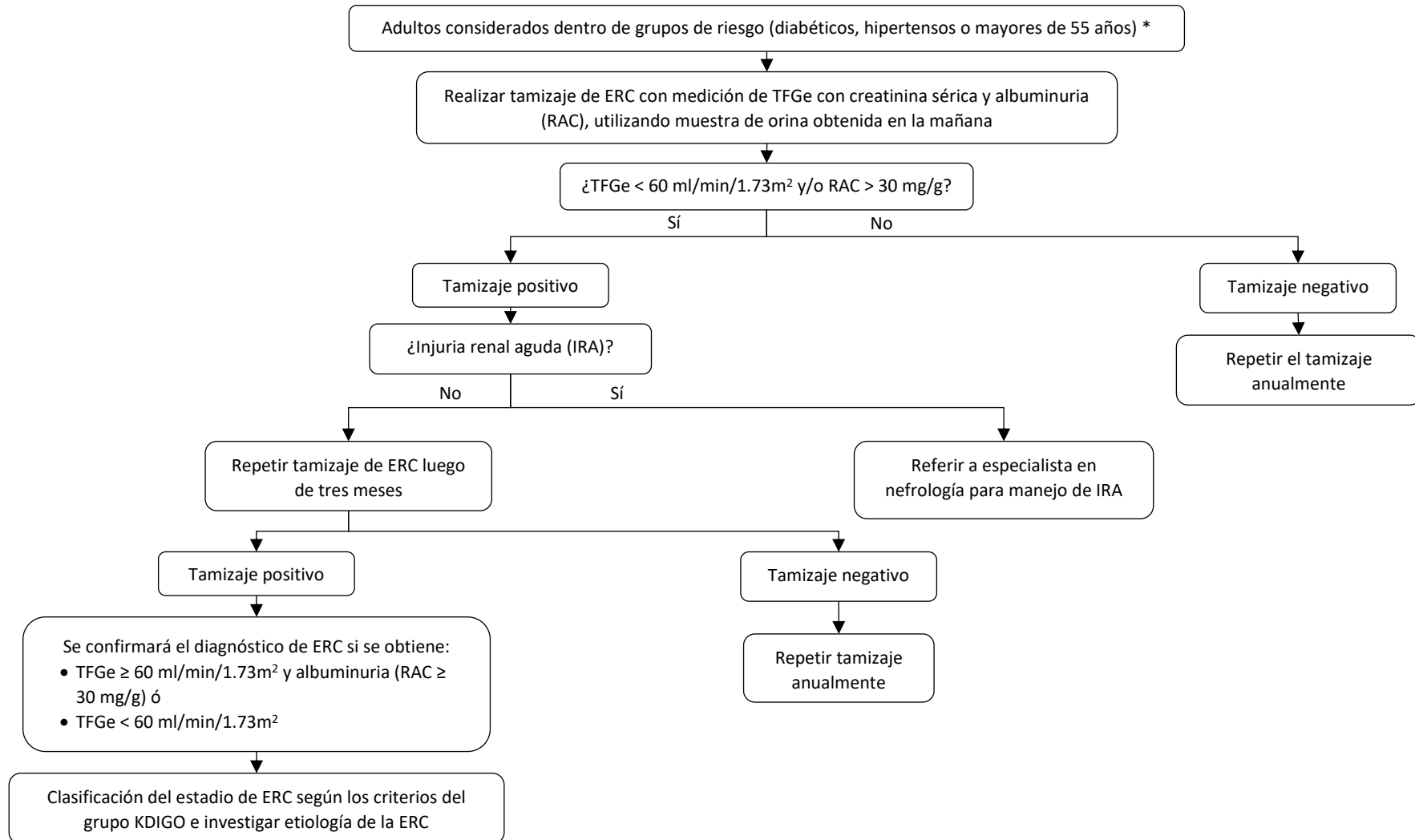
tales como hipercalemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, anemia, o alteraciones del metabolismo mineral óseo según el estadio de la enfermedad.		
Criterios de referencia		
Pregunta 8: En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿cuáles son los criterios de referencia al especialista en nefrología?		
No se emitieron recomendaciones para esta pregunta.	-	-
<p>En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar los siguientes criterios para referir a especialista en nefrología:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con TFG_e < 30 mL/min/1.73 m². ▪ Pacientes con TFG_e ≥ 30 y < 45 mL/min/1.73 m² y albuminuria > 300 mg/g (RAC o equivalente). ▪ Pacientes con deterioro agudo de la función renal (descenso de la TFG_e > 25% en un mes respecto a la TFG_e basal o disminución mayor de 5 ml/min/1.73 m² en un año). ▪ Pacientes con albuminuria > 300 mg/g (RAC o equivalente) y hematuria de etiología desconocida. ▪ Pacientes con ERC e injuria renal aguda. ▪ Pacientes hipertensos con inadecuado control de la presión arterial (presión arterial mayor de 130/80 mmHg) a pesar del uso de tres fármacos antihipertensivos a dosis plenas y al menos un diurético. ▪ Pacientes con ERC que presenten anemia normocítica normocrómica (hemoglobina < 10.5 g/dL) luego de haber corregido la ferropenia y habiendo descartado causas no renales de anemia. ▪ Pacientes con alteraciones persistentes en el potasio (>5.5 mEq/L o <3.5 mEq/L) en quienes no se haya brindado tratamiento con diuréticos. ▪ Manejo de enfermedades asociadas a ERC que requieran atención especializada (Estenosis de arteria renal, glomerulopatías, vasculitis, enfermedad renal hereditaria, alteraciones del metabolismo mineral óseo, entre otras). 	BPC	

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

V. Flujogramas del manejo

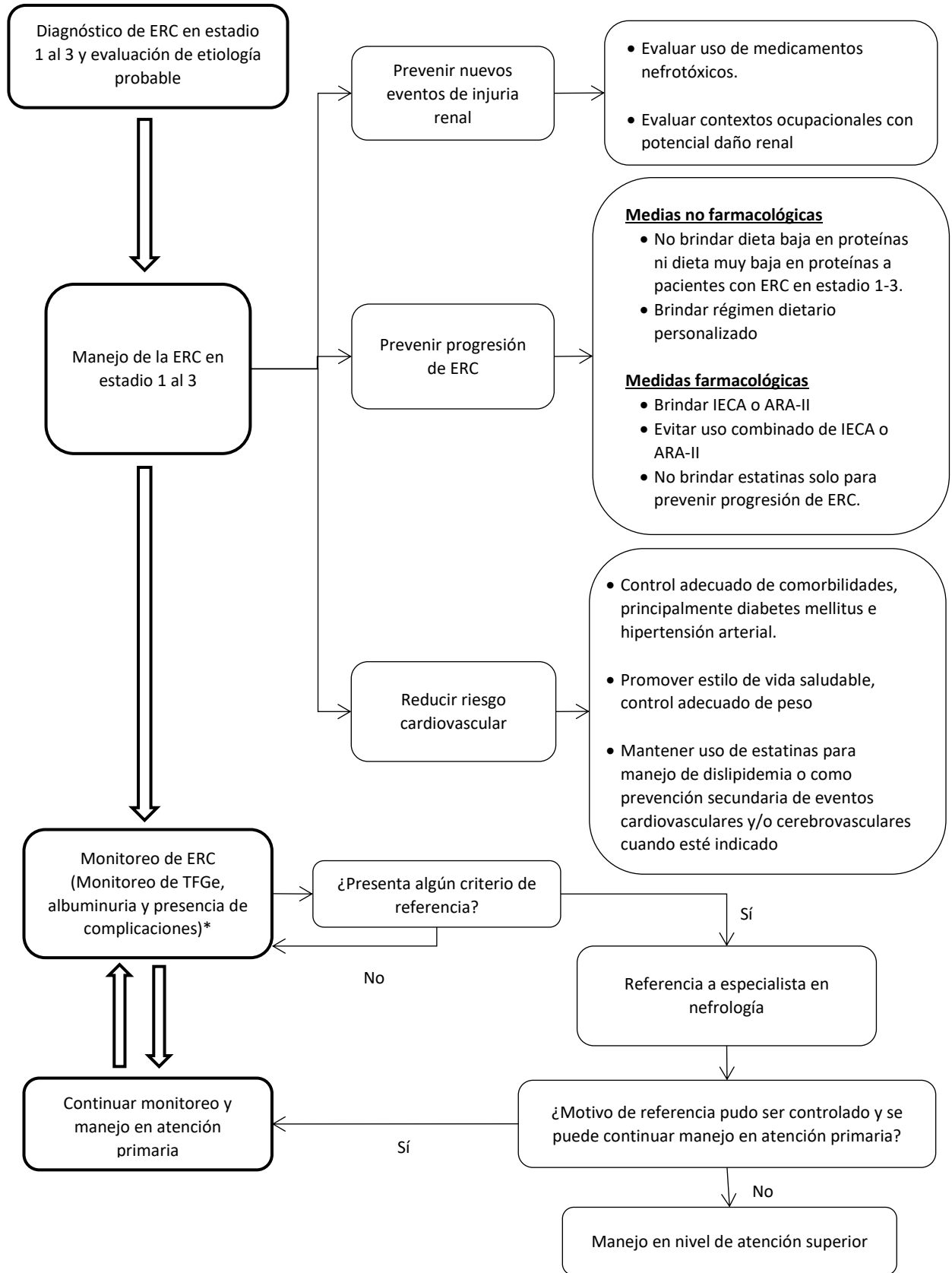
Flujograma 1. Tamizaje, diagnóstico y estadiaje de pacientes con ERC



ERC: Enfermedad renal crónica; **IRA:** Injuria renal aguda; **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes; **RAC:** Relación albúmina-creatinina; **TFGe:** Tasa de filtración glomerular estimada con creatinina sérica, calculada con la ecuación CKD-EPI creatinina.

*Considerar realizar tamizaje a personas con otros factores de riesgo para ERC como: Antecedente de IRA, enfermedades cardiovasculares, enfermedades que alteren la estructura renal o el tracto urinario, enfermedades multisistémicas con potencial daño renal, historia familiar de falla renal, presencia de hematuria, escenarios laborales con potencial daño renal (por ejemplo, exposición a pesticidas, deshidratación).

Flujograma 2. Manejo no farmacológico y farmacológico de pacientes con ERC



ERC: Enfermedad renal crónica; **TFGe:** Tasa de filtración glomerular estimada con creatinina sérica, calculada con la ecuación CKD-EPI creatinina.

*Frecuencia de monitoreo y criterios de referencia se encuentran en el flujograma sobre dicho tópico. Considerar monitorar complicaciones: hipercalemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, anemia, o alteraciones del metabolismo mineral óseo.

Flujograma 3. Monitoreo y referencia de pacientes con ERC

Monitoreo y referencia a especialista en nefrología de pacientes con ERC				
Estadio		Categorías de albuminuria (mg/g)		
		A1 (<30): Normal o aumento leve	A2 (30-300): Aumento moderado	A3 (>300): Aumento severo
Categorías de TFGe (ml/min/1.73 m ²)	G1 (≥90): Normal o alto	No ERC	Monitorear* (±1 vez al año)	Monitorear† (±2 veces al año)
	G2 (60-89): Reducción leve		Monitorear* (±1 vez al año)	Monitorear† (±2 veces al año)
	G3a (45-59): Reducción leve-moderada	Monitorear* (±2 veces al año)	Monitorear† (±2 veces al año)	Monitorear† (±2 veces al año)
	G3b (30-44): Reducción moderada-severa	Monitorear† (±2 veces al año)	Monitorear† (±2 veces al año)	Referir‡
	G4 (15-29): Reducción severa	Referir‡	Referir‡	Referir‡
	G5 (<15): Falla renal	Referir‡	Referir‡	Referir‡

TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada, calculada mediante la ecuación CKD-EPI creatinina [Ver pregunta N° 2], **Albuminuria:** Excreción urinaria de albúmina obtenida mediante relación albuminuria-creatinuria (RAC) [Ver pregunta N° 3]

* Realizar el monitoreo y manejo en atención primaria
 † Realizar el monitoreo y manejo en atención primaria. Referir al especialista en nefrología cuando presenten alguno de los criterios de referencia [Ver pregunta N° 8]
 ‡Referir al especialista en nefrología

Nota: Sobre la frecuencia de monitoreo, queda a criterio clínico realizar un menor o mayor número de controles de TFGe y albuminuria teniendo en cuenta factores de riesgo de progresión del paciente (hipertensión arterial o diabetes mellitus con mal control, cambio en el rango de albuminuria, disminución rápida de la TFGe o nivel de TFGe).

VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Para cada pregunta, la búsqueda bibliográfica se detalla en el **Anexo N° 3**, la evaluación de riesgo de sesgo de la evidencia considerada en el **Anexo N° 4**, y el desarrollo de la pregunta incluyendo la selección de la evidencia y los marcos EtD en el **Anexo N° 5**. A continuación solo se presentan los principales argumentos que llevaron a las recomendaciones y puntos de BPC, de forma resumida.

a. Tamizaje, diagnóstico y estadiaje

Pregunta 1: En adultos, ¿se debería realizar el tamizaje de enfermedad renal crónica durante la atención primaria?

Introducción:

La ERC en estadios iniciales es generalmente asintomática o puede presentarse con síntomas inespecíficos (1), los cuales pueden pasar desapercibidos por los pacientes hasta que se presentan complicaciones cardiovasculares o requerimiento de terapia de reemplazo renal producto de la progresión de la enfermedad. Por ello, se ha propuesto el tamizaje para la detección temprana de ERC.

Entre los tipos de tamizaje propuestos se encuentran el tamizaje poblacional y el tamizaje oportunista (1). El tamizaje poblacional puede subdividirse en dos tipos de tamizaje: tamizaje a población general y tamizaje dirigido a grupos de riesgo. En contraste, el tamizaje oportunista se brinda en un escenario en el cual el paciente acude al centro de salud por un motivo de consulta distinto al de la ERC (1).

A pesar de contar con estas estrategias de detección temprana en la atención primaria, no está claro si se deba implementar una estrategia de tamizaje ya que no se ha evidenciado si con ello se logra una reducción de la incidencia de ERC en estadios avanzados o de sus complicaciones. Debido a la incertidumbre de brindar o no tamizaje de ERC se planteó esta pregunta.

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante abril del 2019 se realizó una búsqueda sistemática de RS en el buscador PubMed. Producto de ello, se encontró una RS: Gheewala et al. 2018 (15), la cual fue considerada para el cuerpo de evidencia de esta pregunta debido a que obtuvo una puntuación aceptable con el instrumento AMSTAR-2 (11/14). Además, el GEG consideró que la fecha de búsqueda de la RS de Gheewala et al. fue reciente y por ello no fue actualizada.

La RS de Gheewala et al. 2018 tuvo por objetivo evaluar si el tamizaje dirigido a grupos de riesgo fue eficaz para detectar personas con ERC. La RS incluyó nueve estudios observacionales desarrollados en Estados Unidos, Irán, Canadá, Australia y México, en los cuales participaron pacientes con los siguientes factores de riesgo: diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad vascular, consumo de tabaco, hipercolesterolemia, antecedente familiar de diabetes mellitus o hipertensión arterial, o pertenencia a un grupo étnico de riesgo, entre los cuales se consideró ser hispano. Los autores reportaron que el tamizaje se realizó con la medición de marcadores de daño renal (tiras reactivas para medir proteinuria o albuminuria, y la relación albuminuria-creatinuria) y/o marcadores de función renal (creatinina sérica, y tasa de filtración glomerular estimada). Respecto a los desenlaces, evaluaron la proporción de tamizajes positivos con cada uno de los métodos de tamizaje y el diagnóstico de ERC luego de tamizaje positivo con la combinación de marcadores de daño y función renal. No se realizó un

metaanálisis (MA) para resumir los resultados (15). Los autores reportaron que de 11.4% a 60.3% de los participantes tuvieron un tamizaje positivo con tiras reactivas, el 8% a 35% fueron positivos con la relación albuminuria-creatinuria (RAC) y el 7% a 26.1% fueron positivos con la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Por otro lado, para la evaluación del desenlace de diagnóstico de ERC con la combinación de ambos marcadores, sólo se incluyeron 02 estudios observacionales (n=1948) y el porcentaje de pacientes con diagnóstico de ERC a tres meses de seguimiento reportado por estos estudios fue de 20.5% y 17.1%. Los participantes incluidos para este desenlace tuvieron dos tamizajes consecutivos en los que se utilizó la TFGe y la RAC (15).

La RS de Gheewala et al. no evaluó desenlaces de daño que puedan ser ocasionados por el uso del tamizaje de ERC. Sin embargo, el GEG tuvo conocimiento de la revisión no sistemática de Romagnani et al. 2017 y de la GPC del Colegio Americano de Médicos, en las cuales se consideró que los potenciales daños del tamizaje serían estigmatización o ansiedad del paciente producto del diagnóstico, la aparición de eventos adversos por el uso de procedimientos diagnósticos o tratamientos farmacológicos y no farmacológicos innecesarios, y el uso inadecuado de recursos humanos y económicos en caso de diagnósticos erróneos de ERC (1, 16).

El GEG tuvo conocimiento de la RS de Komenda et al. 2014 (17) para evaluar la costo-efectividad de los tipos de tamizaje. La RS de Komenda et al. incluyó nueve estudios realizados en Holanda, Estados Unidos, Japón y Canadá que evaluaron la costo-efectividad del tamizaje de ERC en población general, población con hipertensión arterial y con diabetes mellitus. Las pruebas de tamizaje utilizadas en los estudios fueron la medición de proteinuria (ocho estudios) y la medición de la TFGe (dos estudios), mientras que el comparador fue no realizarse tamizaje o brindar el cuidado usual. Para determinar que el tamizaje fue costo-efectivo se planteó un umbral de menos de 50 mil dólares por año de vida ajustado por calidad (*quality-adjusted life-year, QALY*) o menor de una a tres veces el producto bruto interno per cápita de un país. La RS reportó que el tamizaje no fue costo-efectivo en población general, excepto cuando el tamizaje pueda ser incluido de manera obligatoria en controles preventivos (n=08 estudios, tamizaje con medición de proteinuria: costo incremental de 14.1 a 160.0 mil dólares por QALY; n=02 estudios, tamizaje con medición de TFGe: costo incremental de 100 mil a 109 mil dólares por QALY), mientras que el tamizaje dirigido a población en riesgo sugiere ser costo-efectivo (n=08 estudios, tamizaje con medición de proteinuria: costo incremental de 5.3 a 54.9 mil dólares por QALY en personas con diabetes mellitus y de 23.0 mil a 73.9 mil dólares por QALY en personas con hipertensión arterial; n=01 estudio, tamizaje con medición de TFGe: costo incremental de 23.7 mil dólares por QALY en población con diabetes mellitus) (17).

El GEG consideró que no se encontró evidencia suficiente para determinar adecuadamente el balance entre beneficios y daños de brindar tamizaje a población general. Sin embargo, consideró que este tipo de tamizaje podría devenir en procedimientos diagnósticos innecesarios o uso de recursos humanos, logísticos y económicos de manera inadecuada. Esto va acorde con la recomendación de no brindar tamizaje de ERC a población general emitida por las GPC del Reino Unido (*National Institute of Health and Care Excellence, NICE*), colegio americano de médicos (*American College of Physicians, ACP*) y del *Task Force* de Estados Unidos (*U.S. preventive services task force recommendation statement. USPTF*) (18). En adición, el tamizaje poblacional no fue costo-efectivo según la RS de Komenda et al. y se consideró que tampoco lo sería en nuestro contexto ya que el umbral de costo-efectividad en Perú es menor al de los países en los que se realizaron los estudios. En contraste, el balance

entre los beneficios y daños del tamizaje dirigido a población de riesgo fue a favor de los beneficios ya que permitiría la detección temprana de ERC y la disminución de la incidencia de enfermedad renal crónica en estadios avanzados. En base a ello, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** de realizar el tamizaje dirigido a población en riesgo.

El GEG consideró que a pesar de que la certeza de evidencia fue muy baja, el tamizaje dirigido a población en riesgo sugiere ser costo-efectivo en otros contextos y también podría ser costo-efectivo en el nuestro. En adición, consideró que los costos de realizar el tamizaje son menores en comparación con el costo anual de terapia de reemplazo renal con hemodiálisis en el seguro social de salud, la cual está valorizada en 44414 soles aproximadamente, según un estudio de costo-efectividad realizado en EsSalud que aún no se ha publicado. Sin embargo, el GEG también consideró importante mencionar que el modelo utilizado para la estimación de la costo-efectividad toma en cuenta etiologías como diabetes mellitus e hipertensión arterial, las cuales podrían no ser las causas principales de la ERC en algunos contextos de Perú como lo sugieren estudios realizados en países de Centroamérica (19, 20). Por otro lado, la implementación del tamizaje de ERC dirigida a población en riesgo es factible pues existen programas preventivos como parte de la cartera de atención del seguro social de salud, lo cual evitaría complicaciones derivadas de la ERC en personas que ya son vulnerables por la presencia de comorbilidades. En base a ello, el GEG decidió que la fuerza de la recomendación sea **fuerte**.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró incluir a personas con diabetes mellitus e hipertensión arterial como grupos de riesgo en base a que ellos fueron considerados en todos los estudios de la RS de Gheewala et al. (15). Esto también ha sido propuesto por diversas GPC (18) como las del Departamento de defensa de Estados Unidos (*Department of Veteran's Affairs, VA-DoD*) (21), NICE (22) y del grupo de trabajo de enfermedad renal crónica (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO*) (2). En adición, el GEG consideró incluir a personas mayores de 55 años dentro del grupo de riesgo, punto de corte que se encuentra dentro del rango de edades de los participantes incluidos en la RS de Gheewala et al. (de 46 a 65.3 años) y que también fue propuesto por la GPC de la Universidad de Michigan (18).

Si bien los factores de riesgo antes mencionados fueron abordados por todos los estudios, debe considerarse que existen otros factores de riesgo para ERC como el antecedente de injuria renal aguda (IRA), enfermedades cardiovasculares, enfermedades que alteren la estructura renal o el tracto urinario, enfermedades multisistémicas con potencial daño renal, historia familiar de falla renal, presencia de hematuria, o escenarios laborales con potencial daño renal (por ejemplo, exposición a pesticidas, deshidratación), por lo que podría brindarse el tamizaje según criterio clínico. Estos factores también fueron considerados en la RS de Gheewala et al.(15) y por otras GPC (18).

El GEG consideró que el tamizaje debe realizarse con la medición de TFGe junto con la determinación de albuminuria mediante la RAC, los cuales fueron frecuentemente utilizados según la RS de Gheewala et al. (15). El uso simultáneo de ambos marcadores reduce la probabilidad de falsos positivos, permite una mejor estimación del riesgo de progresión de la ERC (15, 23), y también ha sido propuesto por diversas GPC (18). La justificación de la decisión del GEG sobre los métodos a utilizar para el cálculo de la TFGe y determinación de albuminuria se encuentran en el desarrollo de las preguntas dos y tres de la presente GPC.

El GEG consideró definir tamizaje positivo cuando se obtenga una TFG_e < 60 ml/min/1.73 m² y/o RAC ≥ 30 mg/g, lo cual va acorde con las definiciones operacionales utilizadas en los estudios de la RS de Gheewala et al. (15) y con lo sugerido en la GPC de KDIGO (2) y NICE (22). A partir de ello, en caso se obtenga una TFG_e < 60 ml/min/1.73 m², se debe realizar el descarte de IRA. En caso el tamizaje sea negativo, el GEG consideró que se debe repetir el tamizaje anualmente.

El GEG consideró que la ERC se define como la anomalía en la estructura o función renal presente durante más de tres meses, que tiene implicancias en la salud (2, 22). En base a ello, consideró que para el diagnóstico de ERC se requiere de al menos dos tamizajes positivos durante más de tres meses (15). Para operativizar la definición del diagnóstico en la presente GPC, el GEG decidió utilizar la TFG_e como marcador de función renal y la albuminuria como marcador de daño renal.

El GEG consideró utilizar la clasificación del estadio de ERC según KDIGO (2), para lo cual se requiere determinar la TFG_e y medir el grado de albuminuria. Este sistema de clasificación también ha sido utilizado por las GPC NICE (22) y Va-DoD (21). En adición, consideró que una vez realizada la clasificación del estadio se debe establecer la etiología de la ERC con el objetivo de formular un plan de manejo integral, lo cual va acorde con lo mencionado por la GPC Va-DoD (21).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:
<ul style="list-style-type: none"> • En adultos, recomendamos realizar el tamizaje de enfermedad renal crónica dirigido a grupos de riesgo. Recomendación a favor, fuerte Certeza de evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Puntos de BPC:
<ul style="list-style-type: none"> • En adultos, considerar como grupos de riesgo a: pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, hipertensión arterial, o mayores de 55 años. • En adultos, considerar realizar el tamizaje a personas con otros factores de riesgo para ERC según criterio clínico. Entre los factores a considerar se encuentran: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedente de injuria renal aguda (IRA) ▪ Enfermedades cardiovasculares ▪ Enfermedades que alteren la estructura renal o el tracto urinario ▪ Enfermedades multisistémicas con potencial daño renal ▪ Historia familiar de falla renal ▪ Presencia de hematuria ▪ Escenarios laborales con potencial daño renal (por ejemplo, exposición a pesticidas, deshidratación) • En adultos, utilizar el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFG_e) junto con la determinación de albuminuria mediante la relación albúminuria-creatinuria (RAC) para realizar el tamizaje de ERC [Ver pregunta 2 y 3]. Se definirá tamizaje positivo cuando se obtenga una TFG_e < 60 ml/min/1.73 m² y/o RAC ≥ 30 mg/g.

- En adultos a quienes se realice el tamizaje de ERC y se obtenga una TFGe < 60 ml/min/1.73 m² con o sin criterios clínicos de IRA, realizar una nueva medición de la TFGe dentro de las siguientes dos semanas para confirmar el diagnóstico. En caso se confirme el diagnóstico de IRA, referir al especialista en nefrología.
- En adultos con un primer tamizaje positivo para ERC en quienes se haya descartado IRA, repetir el tamizaje luego de tres meses para confirmar el diagnóstico de ERC. El diagnóstico de ERC se confirmará cuando el paciente presente alguna de las siguientes condiciones:
 - TFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m² y albuminuria (RAC ≥ 30 mg/g) ó
 - TFGe < 60 ml/min/1.73 m²
- En adultos con un primer tamizaje negativo para ERC, considerar repetir el tamizaje tomando en cuenta el valor de TFGe obtenido, los factores de riesgo del paciente y criterio del médico tratante. En caso se concluya que el tamizaje es negativo, repetir el tamizaje anualmente.
- En adultos con diagnóstico de ERC, realizar la clasificación del estadio de la enfermedad según los criterios del grupo de trabajo de enfermedad renal crónica publicados en 2012 (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, KDIGO - 2012).

Tabla. Clasificación del estadio de Enfermedad Renal Crónica (ERC) según KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Estadio		Categorías de albuminuria (mg/g) †			
		A1 (<30): Normal o aumento leve	A2 (30-300): Aumento moderado	A3 (>300): Aumento severo	
Categorías de TFGe * (ml/min/1.73m ²)	G1 (≥90): Normal o alto	No ERC	ERC en estadios tempranos o iniciales		
	G2 (60-89): Reducción leve				
	G3a (45-59): Reducción leve- moderada	ERC en estadios tardíos o avanzados			
	G3b (30-44): Reducción moderada- severa				
	G4 (15-29): Reducción severa				
	G5 (<15): Falla renal				
* TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada, calculada mediante la ecuación CKD-EPI creatinina [Ver pregunta 2].					
† Albuminuria obtenida mediante la relación albuminuria-creatininuria (RAC) [Ver pregunta 3].					

- En adultos con diagnóstico de ERC, establecer la etiología probable de la ERC con el fin de formular un plan de manejo integral.

Pregunta 2: En adultos, ¿qué ecuación se debería utilizar para calcular la tasa de filtración glomerular estimada: ecuación Colaboración Epidemiológica para Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) o la ecuación de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal con dilución isotópica con espectrometría de masa (MDRD4)?

Introducción:

Para diagnosticar ERC y categorizar su severidad se toma en cuenta la estimación de la función renal mediante el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) (1, 2). Se puede obtener la tasa de filtración glomerular (TFG) midiendo la filtración renal de marcadores exógenos como inulina, iohexol, entre otros (TFGm). Sin embargo, dicho procedimiento es complejo, costoso y poco disponible. Ante ello se han desarrollado ecuaciones que permiten estimar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando marcadores endógenos fácilmente obtenibles como creatinina (24) o cistatina-c (25).

Entre las ecuaciones más frecuentemente utilizadas para calcular la TFGe se encuentran la ecuación de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal con dilución isotópica con espectrometría de masa (*Modification of Diet in Renal Disease 4 – Isotope Dilution Mass Spectrometry*, MDRD4-IDMS) (26, 27) y la ecuación Colaboración Epidemiológica para Enfermedad Renal Crónica (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI) (28). Ambas ecuaciones utilizan las mismas variables para el cálculo de la TFGe (creatinina sérica, edad, sexo, y etnia) y el método de dilución isotópica y espectrometría de masas (IDMS) como estándar para medir la creatinina sérica. En contraste, estas dos ecuaciones difieren en que CKD-EPI permite el uso de cistatina-c en lugar de la creatinina sérica para evitar la influencia de la masa muscular en el cálculo de la TFGe (28), y fueron desarrolladas y validadas en poblaciones diferentes. En base a la incertidumbre sobre la precisión diagnóstica de ambas ecuaciones en poblaciones distintas, el GEG decidió abordar esta pregunta en el contexto de población latinoamericana.

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante diciembre de 2018 se realizó una búsqueda sistemática de RS en el buscador PubMed, en la cual no se encontró ninguna RS. Por ello, GEG consideró pertinente realizar una RS *de novo* de estudios que evaluaran la precisión diagnóstica de ambas ecuaciones en población latinoamericana. Se efectuó una búsqueda sistemática de estudios primarios en PubMed y CENTRAL durante enero de 2019 y en BIREME durante febrero de 2019. Se encontraron 379 estudios luego de eliminar los duplicados, de los cuales se incluyeron 12 estudios observacionales (**Anexo N° 3**).

Se encontraron nueve estudios que compararon las ecuaciones CKD-EPI creatinina versus MDRD4-IDMS. Sólo se metaanalizaron seis estudios ya que los tres restantes no proporcionaron información suficiente para calcular los errores estándar. De los estudios metaanalizados, cinco fueron desarrollados en Brasil (29-33) y uno en México (34), y la población estuvo compuesta por adultos con y sin ERC. Se evaluó la sensibilidad, especificidad, sesgo (definido como el promedio de la diferencia entre la TFGe y la TFGm), y exactitud (P30: definido como el porcentaje de resultados en los que la TFGe no es menor o mayor al 30% de la TFGm) de ambas ecuaciones comparadas con la TFGm obtenida con Cr-EDTA, iohexol, o ⁹⁹m-Tc DTP como marcador exógeno (*gold standard*) (**Anexo N° 5**).

Luego de realizar el MA, se encontró que para el punto de corte $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, las ecuaciones CKD-EPI creatinina y MDRD4-IDMS obtuvieron similar sensibilidad (02 estudios de $n=449$; Sensibilidad: 0.76, IC 95%: 0.69-0.89 versus 0.75, IC 95%: 0.68-0.82, respectivamente), especificidad (02 estudios de $n=449$; Especificidad: 0.91, IC 95%: 0.88-0.94 versus 0.89, IC 95%: 0.85-0.92, respectivamente), sesgo (05 estudios de $n=727$; Sesgo: -1.72, IC 95%: -8.61-5.17 versus -2.43, IC 95%: -12.01-7.16, respectivamente), y P30 (02 estudios de $n=200$; P30: 73.78, IC 95%: 58.03-89.52 versus 68.83, IC 95%: 59.21-78.44, respectivamente) (**Anexo N° 5**).

El GEG consideró que el balance entre beneficios y daños del uso de la ecuación CKD-EPI creatinina en comparación con MDRD4-IDMS, fue a favor de los beneficios. Si bien la capacidad diagnóstica de ambas ecuaciones fue similar, la ecuación CKD-EPI tuvo menor sesgo y mayor exactitud (P30), lo que devendría en una mejor clasificación de severidad de la ERC, además de no involucrar mayor costo. Por lo anterior se decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de la ecuación CKD-EPI creatinina. Por otra parte, debido a que la certeza de la evidencia fue de baja a muy baja y no se contaba con información directa acerca del impacto de la capacidad diagnóstica de ambas ecuaciones en desenlaces clínicos, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró que, si bien ambas ecuaciones fueron desarrolladas utilizando IDMS como método estándar para la medición de creatinina sérica, este es un método costoso y poco disponible. En base a ello, debe utilizarse métodos para determinación de creatinina que sean lo más equiparables a IDMS para optimizar la capacidad diagnóstica y de clasificación de la ecuación CKD-EPI creatinina. Al respecto, diferentes autores reportaron que los métodos enzimáticos son poco afectados por la presencia de glucosa o proteínas pseudocromógenas como la bilirrubina, así mismo, mostraron una mejor precisión en pacientes diabéticos, y ante niveles bajos de creatinina en comparación con el método de Jaffe (35-38). Por lo cual se consideró que se debe utilizar métodos enzimáticos para la determinación de la creatinina sérica, lo cual va acorde con lo mencionado con la GPC NICE (22).

El GEG consideró que debe estandarizarse el método de reporte de la TFGe y creatinina en sangre por parte de los laboratorios. En base a ello consideró que cuando se solicite la evaluación de la función renal como examen auxiliar, el laboratorio debe reportar el valor de la TFGe en mililitros por minuto por 1.73 metros cuadrados (ml/min/1.73 m^2) y el valor de la creatinina sérica en las unidades miligramos por decilitro (mg/dl).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:
<ul style="list-style-type: none"> En adultos, sugerimos utilizar la ecuación CKD-EPI creatinina para el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Recomendación a favor, condicional. Certeza de evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Puntos de BPC:
<ul style="list-style-type: none"> En adultos en quienes se realice el cálculo de la TFGe, utilizar métodos enzimáticos para la determinación de creatinina que sean equiparables a la dilución isotópica y espectrometría de masas (<i>Isotope Dilution Mass Spectrometry, IDMS</i>). Cuando se solicite la evaluación de la función renal como examen auxiliar, el laboratorio debe reportar el valor de la TFGe en mililitros por minuto por 1.73 metros cuadrados (ml/min/1.73 m²) y el valor de la creatinina sérica en las unidades miligramos por decilitro (mg/dl).

Pregunta 3: En adultos, ¿qué método se debería utilizar para la detección de albuminuria: relación albuminuria-creatinuria (RAC), relación proteinuria-creatinuria (RPC) o tiras reactivas en orina?

Introducción:

Para realizar el diagnóstico de la ERC y categorizar su severidad se toma en cuenta los niveles de albuminuria como marcador de daño renal (2, 10, 18). Se han utilizado diferentes métodos para detectar los niveles de albúmina en orina, entre los cuales se encuentra la RAC, la relación proteinuria-creatinuria (RPC), uso de tiras reactivas en orina, y la cuantificación de albúmina en una muestra de orina recolectada durante 24 horas (albuminuria en 24 horas)(2, 10, 22).

La cuantificación de albuminuria en orina de 24 horas es considerada el *gold estándar* (2, 22). Sin embargo, recolectar la orina requiere de un tiempo prolongado, lo cual es poco práctico para los pacientes y demora la obtención del resultado en comparación con otros métodos. En base a ello, se requiere evaluar cuál de los otros métodos sería el que proporcione la mejor sensibilidad y especificidad para la detección de albuminuria.

Para el desarrollo de esta pregunta, el GEG consideró definir albuminuria y clasificar su magnitud en base a los criterios propuestos por KDIGO en 2012 (2), se tomó en cuenta que el seguro social solo cuenta con tiras reactivas para examen rutinario de orina que incluye la medición cualitativa de proteínas, densidad de la orina, potencial de hidrógeno (pH), leucocitos, nitritos, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, sangre, y urobilinógeno (39). Así mismo, se priorizó la detección de albuminuria en vez de proteinuria debido a que es un marcador temprano de daño renal (2, 10, 40).

Clasificación de la magnitud de albuminuria			
Método de medición	Categorías de albuminuria		
	A1	A2	A3
	Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento severo
Excreción urinaria de albúmina en 24 horas*	< 30 mg	30 – 300 mg	> 300 mg
*La equivalencia de estos puntos de corte con el uso de RAC son A1: < 30 mg/g, A2: 30 – 300 mg/g, A3: > 300 mg/g. Fuente: adaptado de la clasificación de ERC de KDIGO 2012 (2).			

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante marzo de 2019 se realizó una búsqueda sistemática de RS en PubMed, en la cual no se encontraron RS que comparen directamente el uso de RAC, tiras reactivas en orina, y RPC. Sin embargo, se encontraron dos RS que proporcionaron información directa sobre la comparación entre la RAC y albuminuria en 24 horas como *gold estándar*: Wu et al. 2013 (41), y Wu et al. 2014 (42). No se encontraron RS que proporcionaran evidencia directa o indirecta sobre la comparación entre el tipo de tiras reactivas en orina con las que cuenta el seguro social y albuminuria en 24 horas o RAC como *gold estándar*. Tampoco se encontraron RS que proporcionaran evidencia directa sobre la comparación entre la RPC y albuminuria en 24 horas como *gold estándar*.

Debido a no encontrar RS que evaluaran el tipo de tira reactiva con el que cuenta el seguro social, se realizó una búsqueda de estudios primarios. Producto de ella, no se encontraron estudios primarios que evaluaran este tipo de tira reactiva en comparación con albuminuria en 24 horas (**Anexo N°3**). Por otra parte, para evaluar el uso de RPC se consideró utilizar dos RS encontradas en la búsqueda sistemática por proporcionar información indirecta sobre la sensibilidad, especificidad, y concordancia para formular puntos de BPC sobre el uso de RPC: Price et al. 2005 (43) y Medina-Rosas et al. 2016 (44).

Para la evaluación de la capacidad diagnóstica de la RAC se consideró utilizar la RS de Wu et al. 2014 (42) debido a que aborda población en riesgo de ERC, realiza MA y fue considerada de calidad adecuada (AMSTAR-2: 14/16). En comparación, la RS de Wu et al. 2013 (41) aborda población general pero no ofrece un MA. El GEG consideró que la búsqueda de la RS de Wu et al. 2014 no era reciente (Julio de 2012) por lo que fue actualizada. Producto de dicha actualización se encontraron los estudios de McTaggart et al. 2012 (45), Pathania et al. 2013 (46), y Hasanato 2016 (47) (**Anexo N°3**)

La RS de Wu et al. 2014 incluyó pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus y evaluó la capacidad diagnóstica de la RAC para detectar albuminuria (excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24 horas o A2) en comparación con la albuminuria en 24 hora. Luego de realizar un MA con los estudios encontrados en la actualización de la RS se encontró que la sensibilidad y especificidad global de la RAC fue 0.87 (16 EO; n=2376; IC 95%: 0.82 – 0.91) y 0.88 (16 EO; n=2376; IC 95%: 0.85 – 0.91), respectivamente (42). En contraste, la RS de Wu et al. 2013 evaluó la capacidad diagnóstica de la RAC para el mismo rango de albuminuria en población general, encontrando similares resultados (41).

Con la evidencia encontrada, el GEG realizó una recomendación respecto al uso de RAC y puntos de BPC para el tipo de tiras reactivas con las que cuenta el seguro social y la RPC. El GEG consideró que el balance entre beneficios y daños fue a favor de los beneficios para el uso de RAC. Los beneficios se consideraron grandes por la capacidad de identificar y, por consiguiente, tratar oportunamente a personas con ERC en estadios iniciales, mientras que las posibles consecuencias de los falsos positivos o negativos, como requerir una prueba confirmatoria o generar ansiedad fueron consideradas pequeñas y manejables. En base a ello, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de RAC. Por otro lado, si bien la certeza de evidencia fue baja para el uso de RAC, su uso podría devenir en ahorros considerables a futuro ya que permitiría detectar pacientes en estadios tempranos de ERC y así prevenir la progresión de la enfermedad, es aceptada por los profesionales de salud y pacientes, y es factible de implementar, por lo cual se decidió que la fuerza de la recomendación para el uso de RAC sea **fuerte**.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró que la GPC NICE menciona que no se utilicen tiras reactivas a menos que tengan la capacidad de detectar albuminuria y su resultado pueda ser expresado en como RAC (22). En adición, la GPC de KDIGO menciona que en caso de utilizar tiras reactivas que capten específicamente proteinuria como método de tamizaje, se requerirá una confirmación cuantitativa del resultado ya que la sensibilidad suele ser baja para detectar una RAC mayor o igual a 30 mg/g (58% en un estudio australiano) (2). En contraste, en el seguro social se disponen de tiras reactivas que no comparten las características mencionadas por NICE y, en nuestro contexto, el uso de un método cuantitativo para confirmar el resultado de la tira reactiva dada su baja precisión diagnóstica implicaría uso de recursos humanos, logísticos y

económicos adicionales, los cuales pueden ser escasos en centros de atención primaria. Por otro lado, se ha descrito que la presencia de infección urinaria o alcalinidad en la orina puede generar falsos positivos de albuminuria, por lo cual debería descartarse esta condición antes de medir la RAC (2, 48). En base a ello, considerar no utilizar el tipo de tira reactiva con el que cuenta el seguro social con el objetivo de determinar albuminuria. En lugar de ello, considerar su uso para descartar infección urinaria previo a la determinación de RAC cuando exista sospecha de infección.

El GEG consideró que en algunos casos podría no estar disponible la RAC en el centro de salud al que acuda inicialmente al paciente o en un laboratorio de referencia, escenario en el cual podría considerarse el uso de la RPC como método de detección de albuminuria, teniendo en cuenta que los resultados deben interpretarse con cautela debido a su margen ampliamente variable de especificidad y sensibilidad, y por tener pobre concordancia con la albuminuria en 24 horas, sobre todo con niveles de albuminuria menores de 300 mg/g (43, 44). En adición, el uso de RPC como alternativa al uso de RAC también ha sido propuesto por otras GPC (2, 18).

El GEG consideró que en escenarios en los que se requiera de una mayor precisión diagnóstica para determinar albuminuria, se considere medir la excreción urinaria de albúmina recolectada en orina de 24 horas como complemento a la determinación de RAC o RPC, la cual ha sido el *gold estándar* en las RS evaluadas. En adición, esto va acorde con lo mencionado en diversas GPC (18).

El GEG consideró que los estudios de las RS evaluadas determinaron los niveles de albuminuria en muestras de orina recolectadas al azar. Acorde a ello y a lo propuesto en las GPC NICE (22) y KDIGO (2), consideró importante mencionar que de preferencia se utilice una muestra que contenga la primera orina de la mañana o de una muestra de orina al azar, habiendo descartado el primer chorro de micción en ambos casos.

Respecto a los procedimientos para la detección de albuminuria, el GEG consideró que cuando se solicite la medición de albuminuria como examen auxiliar, el laboratorio debe reportar el valor de la RAC en miligramos de albumina por gramo de creatinina (mg/g) con el motivo de estandarizar el reporte y facilitar la interpretación del resultado, lo cual también fue mencionado por diversas GPC (18, 22).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:
<ul style="list-style-type: none"> En adultos, recomendamos utilizar la relación albuminuria-creatinuria (RAC) para la determinación de albuminuria. Recomendación a favor, fuerte. Certeza de evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖
Puntos de BPC:
<ul style="list-style-type: none"> En adultos, considerar no utilizar el tipo de tira reactiva para examen rutinario de orina con el que cuenta el seguro social con el objetivo de determinar albuminuria. En lugar de ello, considerar su uso para descartar infección urinaria previo a la determinación de RAC en caso exista sospecha de infección. Cuando no se encuentre disponible la RAC en el centro de salud al que acuda inicialmente al paciente o en un laboratorio de referencia del seguro social, considerar el uso de la relación proteinuria-creatinuria (RPC) teniendo precaución en la interpretación de los resultados. En adultos en quienes se requiera una mayor precisión para determinar los niveles de albuminuria, considere medir la excreción urinaria de albúmina en una muestra de orina recolectada durante 24 horas como complemento de la RAC o RPC. En adultos en quienes se realice la detección de albuminuria con RAC o RPC, obtener estos valores a partir de una muestra que contenga la primera orina de la mañana o de una muestra de orina al azar, habiendo descartado el primer chorro de micción en ambos casos. Cuando se solicite la medición de albuminuria como examen auxiliar, el laboratorio debe reportar el valor de la RAC en miligramos de albumina por gramo de creatinina (mg/g).

b. Manejo no farmacológico

Pregunta 4: En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿qué tipo de dieta se debería brindar: dieta baja en proteínas, muy baja en proteínas o normoproteica?

Introducción:

Una vez realizado el diagnóstico y clasificación de la ERC, se instaura el plan de manejo con el objetivo de evitar nuevos episodios de injuria renal y prevenir la progresión de la ERC. Como parte del manejo no farmacológico de la ERC, se indica la modificación de estilos de vida, lo cual implica mantener un peso adecuado, realizar ejercicio físico, evitar el consumo de tabaco, seguir un régimen dietético apropiado, entre otras recomendaciones (1, 2, 22).

Respecto a la indicación de un régimen dietético apropiado, se ha propuesto el uso de dietas con restricción en la cantidad de proteínas para el manejo de la ERC, principalmente en estadios avanzados (G4-5) (2, 21). Las dietas con restricción proteica pueden clasificarse según la cantidad de proteínas que se brinde en dieta baja en proteínas (DBP) y muy baja en proteínas (DMBP). Estas dietas disminuirían los niveles de cetoácidos y desechos nitrogenados que dan lugar al síndrome urémico; y reducirían la hiperfiltración de las nefronas con la consecuente reducción de glomerulosclerosis y proteinuria (49, 50). A pesar de estos mecanismos fisiológicos propuestos, los resultados clínicos son contradictorios (1, 51, 52). Además, no es claro su beneficio en pacientes con ERC en estadios 1 al 3, en los cuales un consumo insuficiente de proteínas podría producir o agravar estados de malnutrición, y predisponer a infecciones por déficit de inmunoglobulinas (22, 53).

En base a lo anterior, el GEG consideró pertinente realizar una pregunta sobre el uso de dietas con restricción proteica en pacientes con ERC de estadios 1 al 3. En adición, consideró importante diferenciar el efecto de las dietas en pacientes con ERC con y sin diabetes mellitus ya que los pacientes diabéticos suelen cursar con una mayor filtración de proteínas en comparación con los no diabéticos (49).

PICO 4.1: Pacientes con ERC sin diabetes mellitus tipo 1 o 2

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante marzo de 2019 se realizó una búsqueda sistemática de RS en el buscador PubMed, en la cual se encontraron tres RS: Yan et al. 2018 (53), Hahn et al. 2018 (50), y Rhee et al. 2018 (54). Se consideró utilizar la RS de Hahn et al. 2018 debido a que obtuvo la mayor puntuación con el instrumento AMSTAR-2 (14/16) en comparación a las otras RS encontradas, y la RS de Yan et al. 2018 debido a que fue la única RS encontrada que evaluó el desenlace de proteinuria. Además, el GEG consideró que la fecha de búsqueda de las RS de Hahn et al. y Yan et al. fueron recientes y por ello no fueron actualizadas.

La RS de Hahn et al. 2018 evaluó la eficacia de la DBP (0.5 a 0.6 g/kg/día), DMBP (0.3 a 0.4 g/kg/día), y dieta normoproteica (≥ 0.8 g/kg/día) en adultos con ERC en estadios 3 al 5 sin diabetes mellitus, que no requerían de terapia de reemplazo renal y que recibieron las intervenciones durante 12 meses a más. Los autores evaluaron la eficacia de la DBP en comparación con brindar dieta normoproteica, para lo cual encontraron 11 ECA. La población incluida en dichos ECA fue principalmente adultos con ERC en estadio 3 (a y b), y en menor cuantía pacientes con ERC en estadio 4. Los autores reportaron que no hubo diferencias significativas entre el uso de DBP y de dieta normoproteica con relación a la mortalidad (05

ECA; n=1680; RR: 0.77, IC 95%: 0.51 a 1.18), incidencia de falla renal (06 ECA; n=1814; RR: 1.05, IC 95%: 0.73 a 1.53), ni cambio en la TFGe (08 ECA; n=1680; DME: -0.18, IC 95%: -0.75 a +0.38). En contraste, encontraron que el peso al final de la intervención fue menor en los pacientes que recibieron DBP en comparación con los que recibieron dieta normoproteica (02 ECA; n=223; DM: - 3.09 kg, IC 95%: -5.02 a -1.16 kg) (50). Por otro lado, la RS de Hahn et al. también evaluó la eficacia de la DBMP en comparación con brindar DBP o dieta normoproteica, para lo cual encontraron 10 ECA. La población incluida en dichos ECA fueron adultos con ERC en estadio 4 sin diabetes mellitus. Los autores reportaron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el uso de DMBP y de DBP/normoproteica con relación a la mortalidad (6 ECA; n=681; RR: 1.26, IC 95%: 0.62 a 2.54) ni al cambio en la TFGe (06 ECA; n=456; DME: + 0.12, IC 95%: -0.27 a +0.52). En contraste, la incidencia de falla renal fue menor en aquellos que recibieron DMBP en comparación con el control (10 ECA; n=1010; RR: 0.64, IC 95%: 0.49 a 0.85). Respecto a los potenciales daños del uso de la DMBP, reportaron que no hubo diferencia estadística en el peso al final de la intervención (04 ECA; n=291; DM: +1.4 kg, IC 95%: -3.40 a +6.21 kg) ni en el riesgo de malnutrición (15 ECA; n=2373; RR: 1.31, IC 95%: 0.42 a 4.13) (50).

La RS de Yan et al. 2018 evaluó la eficacia de la DBP o DMBP en comparación con dieta normoproteica en adultos con ERC con o sin diabetes mellitus o diálisis, que recibieron la intervención durante al menos 24 meses. Los adultos con ERC tuvieron un promedio de TFGe de 33.5 ml/min/1.73 m², el rango de cantidad de proteínas brindadas en las DBP y DBMP en los estudios incluidos varió de 0.29 a 0.9 g/kg/día, y la diferencia en la cantidad de proteínas respecto al grupo que recibió dieta normoproteica (grupo control) fue de 0.2 a 1.1 g/kg/día. Los autores reportaron que el uso de dietas con restricción proteica redujo la proteinuria en 0.44 g/día en pacientes con ERC sin diálisis en comparación con el grupo control (10 ECA; n=870; DM: -0.44 g/día, IC 95%: -0.80 a -0.08 g/día). Sin embargo, la heterogeneidad fue alta para este desenlace (I² = 91.9%) (53).

En base a la evidencia encontrada, el GEG consideró emitir una recomendación para el uso de DBP y otra para el uso de DMBP. Respecto al uso de la DBP, el GEG consideró que, si bien la DBP podría disminuir la proteinuria, los resultados fueron heterogéneos, la evidencia para este desenlace provino principalmente de intervenciones con rangos de proteína poco claros, y de pacientes con estadios avanzados de ERC que podían cursar con diabetes mellitus. En ese sentido, el GEG consideró que podría haber más daños que beneficios ya que la disminución de peso no sería a expensas de la reducción calórica sino a expensas de una disminución de masa muscular. En adición, consideró que, en algunos pacientes, principalmente adultos mayores, la decisión de incluir suplementación con cetoácidos y aminoácidos podría incrementar los costos de la intervención. Por ello, el GEG decidió emitir una recomendación **en contra** para el uso de DBP. Asimismo, el GEG consideró que debido a que la certeza de evidencia fue muy baja y el uso de una dieta con restricción proteica podría ser indicado como parte del manejo de una comorbilidad concomitante a la ERC, decidió que la fuerza de la recomendación sea **condicional**.

Respecto al uso de la DMBP, el GEG consideró que se encontró evidencia indirecta para su evaluación. El GEG consideró que, si bien la DMBP probablemente reduzca la incidencia de falla renal, el efecto beneficioso sea en pacientes con estadios avanzados de ERC, en los que este resultado estaría mediado por el control de hiporexia, eventos de acidosis metabólica o trastornos relacionados a la retención de sodio y no por un efecto directo en la función renal. En suma, si bien no se encontró diferencia estadística entre la disminución de peso al final de

la intervención o malnutrición con el uso de DMBP, el GEG consideró que existiría incertidumbre sobre estos desenlaces en pacientes con ERC en estadios iniciales, en los que la reducción de peso o incidencia de malnutrición podría ser mayor con el uso de DMBP. En base a ello, el GEG consideró que no podría establecerse un balance claro entre los beneficios y daños del uso de DMBP en pacientes con ERC en estadios 1 al 3. Sin embargo, consideró que el uso de la DMBP podría incluir costos adicionales por lo que el GEG decidió emitir una recomendación **en contra**. El GEG consideró que si bien la certeza de evidencia fue baja, el uso de suplementación o el manejo de complicaciones producto de estados de malnutrición devendría en mayor uso de recursos económicos y humanos, la intervención podría ser poco aceptada por parte de los pacientes o podrían malinterpretar la reducción de peso como un “beneficio” que podría devenir en una mayor restricción en el consumo de proteínas. En base a ello, el GEG decidió que la fuerza de recomendación sea **fuerte**.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró que la cantidad de proteínas utilizada para definir DBP y DMBP aún no tiene un consenso claro. En base ello, el GEG consideró utilizar los puntos de corte mencionados en la RS de Hahn et al., los cuales son ≤ 0.6 a 0.8 g/kg/día y < 0.4 g/kg/día, respectivamente (50).

El GEG consideró que el manejo de pacientes con ERC es multidisciplinario (21). En adición, conseguir un estado nutricional adecuado es una de las piedras angulares en el manejo de la ERC, lo cual también tendría impacto en el control de comorbilidades como diabetes mellitus o hipertensión arterial (55). En tal sentido, el GEG refirió que se debe considerar la interconsulta a profesionales de nutrición para realizar la valoración nutricional inicial y establecer una frecuencia de monitoreo del estado nutricional. Además, el GEG consideró que el beneficio del régimen dietario sería mayor en aquellos pacientes que son adherentes (56). Por ello se deben proponer estrategias para mejorar la adherencia a regímenes dietarios como por ejemplo el uso de un régimen dietario personalizado en el cual se consideren factores socioculturales y preferencias de alimentación del paciente (57).

El GEG consideró que una dieta con alto consumo de proteínas podría empeorar la condición de pacientes con ERC, disminuyendo la TFGe, incrementando la cantidad de desechos nitrogenados o promoviendo la glomeruloesclerosis (58, 59). Los estudios incluidos en la RS de Hahn et al. utilizaron una cantidad de proteínas en la dieta de 0.8 a 1.2 g/kg/día para definir la dieta como normoproteica (50), la recomendación de la Organización Mundial de la Salud refiere brindar 0.8 g/kg/día de proteínas en individuos sanos (60), y se han propuesto diferentes rangos de ingesta proteica según grupo etario o condición de salud (59). En base a ello el GEG consideró que se debe evitar exceder el rango de proteínas considerada como normoproteica en los distintos escenarios. Por otro lado, una dieta con alto contenido calórico y alta en sal podría disminuir la TFGe y empeorar la proteinuria (61), lo cual ha llevado a algunas GPC a recomendar un consumo de sal de 4 a 6 g/día (62) o menos de 5 g/día (2). Por todo lo anterior, el GEG mencionó que como parte de la formulación del régimen dietario se debe considerar establecer el consumo adecuado de calorías, proteínas, y sal de manera individualizada.

El GEG consideró que la modificación de estilos de vida a un estilo de vida saludable es parte integral del manejo de pacientes con ERC y otras enfermedades crónicas, dentro de las cuales el manejo dietario es un componente esencial (22). Sin embargo, también debe considerarse el mantenimiento de peso adecuado, realización de ejercicio físico, y evitar hábitos nocivos como el consumo de alcohol y tabaco, lo cual también ha sido propuesto por otras GPC (18).

Recomendaciones y puntos de BPC

Recomendaciones:
<ul style="list-style-type: none"> • En adultos con ERC en estadio 1 al 3 sin diabetes mellitus, sugerimos no ofrecer dieta baja en proteínas (DBP) para evitar la progresión de la ERC. Recomendación en contra, condicional. Certeza de evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖ • En adultos con ERC en estadio 1 al 3 sin diabetes mellitus, recomendamos no ofrecer dieta muy baja en proteínas (DMBP) para evitar la progresión de la ERC. Recomendación en contra, fuerte. Certeza de evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Puntos de BPC:
<ul style="list-style-type: none"> • Respecto al uso de dietas con restricción en la cantidad de proteínas, considerar definir como DBP cuando se brinde ≤ 0.6 a 0.8 g/kg/día, y DMBP cuando se brinde < 0.4 g/kg/día. • En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar la interconsulta a profesionales de nutrición para realizar la valoración nutricional inicial, establecer un régimen dietario personalizado en el cual se consideren factores socioculturales, preferencias de alimentación del paciente y establecer la frecuencia de monitoreo del estado nutricional. • En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar establecer el consumo adecuado de calorías, proteínas, y sal de manera individualizada como parte de la formulación del régimen dietario, evitando ofrecer más de la cantidad de proteínas recomendada como normal y una dieta alta en sal. • En adultos con ERC en estadio 1 al 3, aconsejar seguir un estilo de vida saludable que incluya el mantenimiento de peso adecuado, realización de ejercicio físico, evitar hábitos nocivos, y seguir un régimen dietario adecuado como parte integral del manejo de enfermedades crónicas.

PICO 4.2: Pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 1 o 2***Desarrollo de las recomendaciones:***

Durante marzo de 2019 se realizó una búsqueda sistemática de RS en el buscador PubMed, en la cual se encontraron dos RS: Rughooputh et al. 2015 (63) y Zhu et al. 2018 (64). Se consideró utilizar la RS de Rughooputh et al. 2015 debido a que obtuvo la mayor puntuación con el instrumento AMSTAR-2 (10/16) en comparación con la RS de Zhu et al. 2018 (4/16). Además, el GEG consideró que la fecha de búsqueda de la RS de Rughooputh et al. 2015 fue reciente y por ello no fue actualizada.

La RS de Rughooputh et al. 2015 evaluó la eficacia de la DBP (0.83 ± 0.15 g/kg/día) sin suplementación en comparación con la dieta normoproteica (1.07 ± 0.17 g/kg/día). La población estuvo compuesta por adultos con ERC con o sin diabetes mellitus tipo 1-2, que fueron seguidos durante más de 12 meses, y cuyo promedio de TFGe fue de 62 ± 35 ml/min/1.73 m². Los autores reportaron que para el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no hubo diferencia significativa en el cambio de la TFGe al final de la intervención (04 ECA; n=353; DM: -0.17 ml/min/1.73 m²/año, IC 95%: -1.88 a $+1.55$ ml/min/1.73 m²/año). Los autores no realizaron un análisis individual para el grupo de pacientes con ERC y diabetes tipo 1, ni para el grupo de pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 1 o 2, por lo que el GEG consideró necesario realizar un MA con los estudios incluidos en la RS de Rughooputh et al. que abordaran estas subpoblaciones de pacientes diabéticos. Producto de ello, se encontró que la DBP no produjo una diferencia significativa en el cambio de la TFGe en pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 1 (03 ECA; n=127; DM: -1.29 ml/min/1.73 m²/año, IC 95%: -5.27 a $+2.69$ ml/min/1.73 m²/año) ni en el grupo de pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 1 o 2 (08 ECA; n=527; DM: -0.46 ml/min/1.73 m²/año, IC 95%: -1.97 a $+1.05$ ml/min/1.73 m²/año) (**Anexo N°05**) (63).

Para realizar el balance entre beneficios y daños se contó con evidencia directa e indirecta, respectivamente. En base a ello, el GEG consideró que no hubo beneficio de la DBP para evitar la progresión de ERC y su uso podría devenir en la disminución del peso a expensas una reducción de la masa muscular, y favorecer o agravar estados de malnutrición. En adición, el uso de la DBP podría requerir del uso de suplementos de cetanoálogos o aminoácidos esenciales que incrementarían los costos. Por estos motivos, el GEG optó por emitir una recomendación **en contra** del uso de DBP en pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 1 o 2. En adición, el GEG consideró que la certeza de evidencia fue muy baja, no todos los desenlaces clínicos fueron evaluados y habría condiciones comórbidas en las que pueda optarse por restringir el consumo de proteínas. Por ello, decidió que la fuerza de la recomendación sea **condicional**.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró que el rango de proteínas brindadas al grupo de DBP en la RS de Rughooputh et al. es similar al rango de proteínas utilizado en los estudios de la RS de Yan et al. Se decidió adoptar el rango de proteínas de la RS de Hahn et al., por ser el más explícito en sus definiciones: ≤ 0.6 a 0.8 g/kg/día (50).

Recomendaciones y BPC:

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y diabetes mellitus tipo 1 o 2, sugerimos no brindar dieta baja en proteínas (DBP) para evitar la progresión de la ERC. Recomendación en contra, condicional. Certeza de evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖

c. Manejo farmacológico

Pregunta 5. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3 e hipertensión arterial, ¿se debería brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica?

Introducción:

A la par del manejo no farmacológico, se instauran estrategias farmacológicas con el fin de prevenir la progresión de la ERC. Entre las estrategias para prevenir la progresión se encuentra el control de las comorbilidades, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), e hipertensión arterial (HTA) (2, 21, 22).

La HTA es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la ERC (1). Se estima que aproximadamente 80 a 95% de pacientes con ERC cursan con HTA y un estudio desarrollado en una de las redes de atención del seguro social de salud, EsSalud, reportó que 55.9% de los pacientes con ERC tenía HTA, por lo que es importante formular un esquema antihipertensivo adecuado (9, 65). Dentro de las opciones de manejo antihipertensivo se encuentra el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II), los cuales además de lograr una reducción en los niveles de presión arterial, podrían tener un efecto en la prevención del desarrollo de falla renal al evitar la hiperfiltración, esclerosis glomerular y reducir los niveles de albuminuria o proteinuria (66). Sin embargo, hay incertidumbre respecto a su beneficio en pacientes con ERC en estadios 1 al 3, por lo que el GEG consideró pertinente realizar una pregunta sobre si se deberían brindar IECA o ARA-II para prevenir la progresión de la enfermedad renal en este grupo de pacientes.

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante abril de 2019 se realizó una búsqueda sistemática de RS en el buscador PubMed, en la cual se encontraron cinco RS: Sharma et al. 2011 (67), Fink et al. 2012 (68), Geng et al. 2014 (69), Wang et al. 2018 (70), Mishima et al. 2019 (71). El GEG consideró que la RS de Sharma et al. 2011 y la de Fink et al. 2012 evaluaron específicamente estudios desarrollados en pacientes con ERC en estadio 1 al 3, mientras que las restantes RS proporcionaron evidencia indirecta sobre los desenlaces críticos a evaluar en diferentes subpoblaciones (reducción de albuminuria o proteinuria, eventos adversos). En base a ello, se consideró utilizar la RS de Fink et al. 2012 como principal fuente de evidencia debido a que evaluó específicamente a pacientes con ERC en estadios 1 al 3, incluyó mayor cantidad de estudios que la RS de Sharma et al. 2011 y fue considerada como una RS de calidad aceptable (AMSTAR-2: 14/16).

La RS de Fink et al. 2012 evaluó la eficacia de IECA o ARA-II en comparación con placebo o no tratamiento en adultos con ERC en estadio 1 al 3 para prevenir la progresión de la ERC, evitar la mortalidad, y prevenir eventos cardiovasculares. Los autores encontraron 19 y 5 ECA que evaluaron la eficacia de IECA y ARA-II, respectivamente. La población estuvo compuesta por adultos con ERC en estadio 1 al 3 con hipertensión arterial y diabetes mellitus, la mayoría de los cuales cursaba con albuminuria (A2-A3). La RS reportó que tanto IECA como ARA-II redujeron el riesgo de progresión a falla renal en comparación con placebo o no tratamiento (07 ECA; n=; RR: 0.65, IC 95%: 0.49 – 0.88, y 03 ECA; n=; RR: 0.77, IC 95%: 0.66 – 0.90, respectivamente), sobre todo en aquellos que cursaron con macroalbuminuria (03 ECA para IECA; n=; RR: 0.60, IC 95%: 0.43 – 0.83). Ninguna de las intervenciones redujo la mortalidad de

manera general (18 ECA; n=; RR: 0.91, IC 95%: 0.79 – 1.05, y 04 ECA; n=; RR: 1.04, IC 95%: 0.92 – 1.18, respectivamente) pero en un análisis de subgrupos, la terapia con IECA redujo la mortalidad en pacientes que cursaban con microalbuminuria (10 ECA; n= ; RR: 0.79, IC 95%: 0.66 – 0.96) (68).

La RS de Mishima et al. 2019 evaluó la eficacia de IECA o ARA-II en comparación con placebo o controles activos en adultos hipertensos con ERC, sin diabetes mellitus, con o sin proteinuria para prevenir los eventos de falla renal (progresión al estadio de falla renal, duplicación de creatinina sérica o reducción de la TFG en 50%), reducción de proteinuria o albuminuria, y eventos cardiovasculares. Los autores reportaron los resultados en cuatro subgrupos, de los cuales son de interés los subgrupos de pacientes con proteinuria-albuminuria (> 0.5 g/día [o razón g/creatinina] de proteinuria ó > 300 mg/día [o razón g/creatinina] de albuminuria) y sin ella. La RS encontró que en el subgrupo de pacientes con proteinuria-albuminuria, aquellos que recibieron IECA o ARA-II tuvieron menor riesgo de eventos de falla renal en comparación con aquellos que recibieron placebo (05 ECA; n=1262; RR: 0.58, IC 95%: 0.47 – 0.71), mientras que los ECA no brindaron información sobre este efecto en el subgrupo de pacientes sin proteinuria-albuminuria. En adición, tanto en el subgrupo de pacientes con y sin proteinuria-albuminuria, el uso de IECA o ARA-II redujo significativamente la albuminuria y proteinuria en comparación con placebo (06 ECA; n=1197, DM: -0.49 g/día, IC 95%: -0.69 a -0.30 g/día, y 01 ECA; n=864; DM: -6.00 g/día, IC 95%: -9.69 a -2.31 g/día, respectivamente). En contraste, reportaron que en el grupo de pacientes con proteinuria-albuminuria, el uso de IECA o ARA-II incrementó el riesgo de hipercalcemia (14 ECA, n=2356, RR: 2.01 , IC 95%: 1.07 – 3.77) pero no se asoció con eventos de hipotensión (08 ECA; n=1557; RR: 1.21, IC 95%: 0.64 – 2.28) (71).

La RS de Geng et al. evaluó la eficacia del uso de ARA-II para la reducción de proteinuria y albuminuria en comparación con el placebo en pacientes con ERC normotensos (< 140/90 mmHg) con o sin diabetes mellitus que cursaban con albuminuria. Los autores incluyeron ocho ECA, cinco de los cuales abordaron principalmente pacientes con microalbuminuria y los tres restantes abordaron pacientes con proteinuria manifiesta. La RS encontró que en aquellos pacientes que recibieron ARA-II hubo una reducción estadísticamente significativa de la proteinuria en comparación con placebo (08 ECA, n=866, Razón de Medias [RM]: 0.53, IC 95%: 0.44 – 0.64). Por el contrario, los ARA-II no produjeron un cambio significativo en los niveles de creatinina sérica (04 ECA; n=436; DM: -0.00 mg/dL, IC 95%: -0.08 a + 0.07 mg/dL) ni en la velocidad de depuración de creatinina (04 ECA; n=217; DM: +1.55 mL/min, IC 95%: -2.89 a +6.00 mL/min), y mencionan que no se reportaron eventos adversos serios. Finalmente, la RS de Geng et al. también presenta resultados por subgrupos. Los autores reportaron que el uso de ARA-II redujo la proteinuria en pacientes normotensos con nefropatía diabética incipiente, sin nefropatía diabética, en aquellos con microalbuminuria, en aquellos con proteinuria manifiesta, y a un periodo de seguimiento de tres y 12 meses (69).

En base a la evidencia encontrada, el GEG consideró que el balance entre los beneficios y daños de brindar IECA o ARA-II fue a favor de los beneficios. Esto es debido a que la disminución del riesgo de falla renal y disminución de la proteinuria fueron considerados estrategias críticas para disminuir el riesgo de progresión de la ERC, y los beneficios fueron consistentes en los diferentes subgrupos de pacientes, y se encontró beneficio del manejo con estos antihipertensivos en pacientes en etapas incipientes de albuminuria. En contraste, los potenciales riesgos de brindar IECA o ARA-II como tos o hipercalcemia no fueron considerados graves tomando las medidas preventivas necesarias como una hidratación adecuada. En base a ello, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de IECA o ARA-II para evitar la

progresión de la ERC. Por otro lado, el GEG consideró que la certeza de evidencia fue moderada, el uso de estos fármacos podría generar ahorros al disminuir el riesgo de progresión a estadios finales, y es factible de implementar por lo que decidió que la fuerza de la recomendación sea **fuerte**.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró que, las opciones terapéuticas para conseguir reducir los niveles de presión arterial son amplias en pacientes que cursen con ERC e hipertensión. Sin embargo, el GEG estuvo de acuerdo que dados los beneficios de los IECA o ARA-II para evitar la progresión de ERC, estos fármacos sean considerados como primera opción del esquema terapéutico antihipertensivo, lo cual también ha sido propuesto por la GPC ACP (16).

El GEG considero que, en aquellos pacientes con ERC aparentemente normotensos que cursen con albuminuria, considerar realizar un examen clínico integral con el fin de confirmar o descartar hipertensión arterial que no haya sido diagnosticada previamente. En caso se descarte hipertensión arterial, considerar brindar IECA o ARA-II para reducir la proteinuria-albuminuria (69).

El GEG consideró que si bien puede brindarse IECA o ARA-II de manera inicial, la disponibilidad de los IECA suele ser mayor por lo que, por lo general, son brindados como primera opción. Sin embargo, el GEG consideró que según las preferencias del paciente, contraindicaciones al uso de IECA o presencia de tos luego del uso de IECA, considerar iniciar o realizar el cambio de la terapia por ARA-II, lo cual también fue considerado por la GPC Va-DoD (21).

El GEG consideró que la RS de Fink et al. encontró que el uso combinado de IECA y ARA-II se asoció con un riesgo 95% mayor de tos, hipercalemia, hipotensión e IRA que requiera diálisis en comparación con la monoterapia con ARA-II (RR:1.95, IC 95%: 1.09 – 3.49) (68). En contraste, la RS de Fink et al. encontró que no hubo diferencias entre el uso combinado de estos antihipertensivos y el uso de monoterapia en los desenlaces de progresión a falla renal (RR: 1.00, IC 95%: 0.15 – 6.79) ni mortalidad (RR: 1.03, IC 95%: 0.91 – 1.18) (68). Debido al mayor riesgo de eventos adversos observados y a no encontrar diferencias en los beneficios entre el uso combinado o monoterapia el GEG consideró que debe evitarse el uso combinado de estos fármacos, lo cual también ha sido propuesto por las GPC NICE (22), KDIGO (2) y Va-DoD (21).

Recomendaciones y BPC:

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> • En adultos con ERC en estadio 1 al 3 con hipertensión arterial y/o diabetes mellitus que cursen con albuminuria, recomendamos brindar IECA o ARA-II para evitar la progresión de la ERC. Recomendación a favor, fuerte Certeza de evidencia: moderada (⊕⊕⊕⊖)
Puntos de BPC
<ul style="list-style-type: none"> • En adultos con ERC en estadio 1 al 3 e hipertensión arterial, considerar incluir el uso de IECA o ARA-II como primera opción de esquema terapéutico antihipertensivo dados los beneficios adicionales en la prevención de progresión de ERC. • En adultos con ERC en estadio 1 al 3 normotensos, considerar realizar un examen clínico integral con el fin de confirmar o descartar hipertensión arterial que no haya sido diagnosticada previamente. En caso se descarte hipertensión arterial, considerar brindar IECA o ARA-II cuando se detecte albuminuria (A2 - A3). • En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar las preferencias del paciente, contraindicaciones al uso de IECA y/o presencia de tos luego del uso de IECA, para decidir iniciar o realizar el cambio de la terapia por ARA-II. • En adultos con ERC en estadio 1 al 3, evitar el uso combinado de IECA y ARA-II para prevenir la progresión de ERC dado que su uso incrementa del riesgo de eventos adversos (tos, hipercalemia, hipotensión, IRA que requiere diálisis) sin ofrecer mayores beneficios en comparación con la monoterapia.

Pregunta 6. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3 y dislipidemia, ¿se debería brindar estatinas para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica?**Introducción:**

Continuando con el manejo de las comorbilidades en pacientes con ERC, el manejo de dislipidemias incluye el uso de estatinas para disminuir los niveles de colesterol total y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo cual se ha asociado con la prevención de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, entre otros (72). En adición, se ha propuesto que el uso de estatinas podría tener un beneficio adicional en pacientes con ERC previniendo la progresión de la enfermedad renal al evitar la esclerosis glomerular y disfunción endotelial, los cuales serían producto de reacciones inflamatorias de un metabolismo anormal de los lípidos (1). Sin embargo, el uso de estatinas para este fin es controversial debido a resultados clínicos contradictorios en pacientes con ERC en estadios avanzados (73). El GEG consideró que habría incertidumbre respecto a su beneficio en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad, en quienes prevenir la progresión de la enfermedad es un aspecto crítico del manejo. Por ello, consideró pertinente plantear una pregunta que aborde el uso de estatinas con el fin de prevenir la progresión de ERC en este grupo de pacientes.

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante abril de 2019 se realizó una búsqueda sistemática de RS en el buscador PubMed, en la cual se encontraron seis RS: Douglas et al. 2006 (74), Sandhu et al. 2006 (75), Herrington et al. 2016 (76), Su et al. 2016 (77), Zhang et al. 2016 (78), y Qin et al. 2017 (79). El GEG consideró utilizar la RS de Su et al. 2016 como principal fuente de evidencia debido a que realizaba análisis según subgrupos de interés (según TFGe basal y nivel de proteinuria basal), incluyó mayor número de estudios en comparación con las otras RS y fue considerada como una RS de calidad aceptable (AMSTAR-2: 14/16).

La RS de Su et al. 2016 evaluó la eficacia de las estatinas en comparación con placebo o cuidado usual en pacientes adultos con ERC que no recibían diálisis, que cursaban con dislipidemia, y cuya terapia haya sido brindada durante al menos seis meses. Los autores reportaron que la población incluida tuvo una TFGe y niveles de LDL basales promedio de 69.8 mL/min/1.73 m² y 3.8 mmol/L (equivalente a 68.5 mg/dL), respectivamente. La RS encontró que el uso de estatinas logró una ligera disminución en la TFGe anual y de proteinuria-albuminuria en comparación con placebo (40 ECA; n= 108197; DM: -0.41 mL/min/1.73 m²; IC 95%: 0.11 – 0.70 mL/min/1.73 m², y 26 ECA; n= 4303; DME: - 0.65, IC 95%: -0.94 a -0.37, respectivamente). Sin embargo, el uso de estatinas no logró prevenir la progresión a falla renal (4 ECA; n=18776; OR: 0.98, IC 95%: 0.87 - 1.10). Respecto al análisis de subgrupos, los autores reportaron que en aquellos pacientes con una TFGe \geq 60 ml/min/1.73 m² el uso de estatinas mantuvo el efecto de disminución de TFGe anual y proteinuria-albuminuria pero no se reportó un análisis de subgrupos para el desenlace de progresión a falla renal (77).

Las RS encontradas no proporcionaron información sobre los eventos adversos del uso de estatinas. Sin embargo, el GEG tuvo conocimiento de una RS que evaluó el efecto de las estatinas en desenlaces no cardiovasculares en pacientes con diferentes tipos de patologías: la RS de He et al (80). Dicha RS incluyó 112 MA de estudios observacionales realizados en diferentes poblaciones, producto de las cuales reportó que el uso de estatinas incrementó el riesgo de miositis y desarrollo de diabetes mellitus (OR: 2.63, IC 95%: 1.50 - 4.46, y RR: 1.44, IC

95%: 1.31 – 1.58, respectivamente). En adición, los autores reportaron que si bien la mayoría de los estudios no encontraron diferencia en la frecuencia de miopatías y rabdomiólisis en aquellos que utilizaron estatinas en comparación con un grupo control, se describe que de 10% a 25% de pacientes que usa estatinas reporta problemas musculares (80).

En base a la evidencia encontrada, el GEG consideró que el balance entre beneficios y daños del uso de las estatinas probablemente sea equiparable. Los beneficios fueron considerados pequeños ya que el uso de esto fármacos no logró prevenir la progresión a falla renal y solo se encontró una ligera disminución de la TFGe y proteinuria-albuminuria, la cual no se consideró clínicamente relevante, mientras que los daños fueron considerados pequeños. En adición a dicho balance, el GEG consideró que habría grupos vulnerables de pacientes en los que los efectos adversos podrían tener mayor impacto como aquellos en riesgo de diabetes mellitus, pacientes con hepatopatías o en quienes pueda generarse una discapacidad laboral debido a las miopatías, y que adicionar el uso de estatinas solo con la finalidad de prevenir la progresión de ERC a un esquema terapéutico que si haya evidenciado beneficio para tal finalidad como los IECA o ARA-II generaría mayores costos con pocos beneficios. En base a ello, el GEG consideró emitir una recomendación **en contra** del uso de estatinas solo con el objetivo de prevenir la progresión de ERC. Además, debido a que la certeza de evidencia fue baja y las estatinas podrían ser utilizadas en contextos clínicos en los que los objetivos sean la reducción del riesgo o eventos cardiovasculares, el GEG consideró que la fuerza sea **condicional**.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró importante mencionar que las estatinas pueden ser indicadas como parte del manejo de dislipidemia o como estrategia de prevención secundaria de nuevos eventos cardiovasculares y/o cardiovasculares en pacientes en quienes se hayan presentado estos desenlaces, independientemente de la presencia de ERC, por lo que se debe mantener el tratamiento para el manejo de esta comorbilidad cuando esté indicado. Esto va acorde con los lineamientos propuestos por GPC para el manejo de dislipidemias (72, 81).

Recomendaciones y BPC:

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y dislipidemia, sugerimos no brindar estatinas solo para prevenir la progresión de la ERC. Recomendación en contra, condicional Certeza de evidencia: baja (⊕⊕⊖⊖)
Puntos de BPC
<ul style="list-style-type: none"> En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y dislipidemia, mantener el tratamiento con estatinas como parte del manejo de la dislipidemia cuando haya sido indicado. En adultos con ERC en estadio 1 al 3 y dislipidemia en quienes se haya presentado eventos cardiovasculares y/o cerebrovasculares, mantener el tratamiento preventivo de estos eventos con estatinas cuando haya sido indicado.

d. Monitoreo

Pregunta 7. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿cuál debe ser la frecuencia de monitoreo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria para evaluar la progresión y el estadio de la enfermedad renal crónica?

Introducción

Una vez realizado el diagnóstico, estadiaje e instaurados los manejos no farmacológico y farmacológico para el manejo de ERC, es importante realizar el monitoreo de los pacientes para identificar aquellos en los que haya progresado la enfermedad o se encuentren en riesgo de progresión. A partir de lo cual se podrá reestructurar el plan de manejo o decidir la referencia al especialista en nefrología. Respecto a qué parámetros monitorizar, no hay un consenso claro al respecto y las GPC difieren en los parámetros a evaluar, entre los cuales se encuentran el peso, riesgo cardiovascular, estado de fumador, entre otros (18). Sin embargo, los parámetros más frecuentemente utilizados para el monitoreo son la albuminuria y TFGe (10, 18), debido a que están fuertemente asociados con el incremento de riesgo de falla renal y mortalidad (82), son utilizadas para determinar el pronóstico de la ERC en calculadoras de riesgo (10), y su uso ha sido propuesto por diversas GPC (18). Motivo por el cual el GEG decidió utilizarlos como parámetros de monitoreo para la presente pregunta.

En adición, no hay un consenso claro sobre cuál debe ser la frecuencia del monitoreo ya que el patrón o velocidad de progresión de la ERC no es constante en todos los pacientes, de tal manera que algunos pueden tener un patrón de progresión lineal y predecible, mientras que otros pueden no tener una trayectoria constante (83, 84). En base a ello, el GEG consideró pertinente plantear una pregunta sobre cuál debe ser la frecuencia de monitoreo en pacientes con ERC en estadios 1 al 3.

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante abril de 2019 se realizó una búsqueda de RS en el buscador PubMed, producto de la cual no se encontraron RS que aborden específicamente la pregunta de interés. Sin embargo, se encontraron cinco RS que proporcionaban información indirecta respecto a los tiempos en los que se realizaba el monitoreo de los parámetros de albuminuria y TFGe: Naimark et al. 2015 (85), Kovesdy et al. 2015 (86), Badye et al. 2016 (87), Coresh et al. 2019 (40), y Heerspink et al. 2019 (88). Por tal motivo, el GEG optó por emitir puntos de BPC a partir de la información proporcionada por dichas RS.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró importante mencionar que no se tiene un consenso sobre la definición de progresión de la ERC. Entre las definiciones de progresión propuestas se incluyen la duplicación de los niveles séricos de creatinina, el cambio en el estadio de la ERC, necesidad de terapia de reemplazo renal, reducción del 25 a 50% de la TFGe, reducción de la TFGe mayor a 5 mL/min/1.73 m² por año o mayor a 10 mL/min/1.73 m² en cinco años, una disminución de la TFGe mayor a lo esperado para la edad, entre otras (2, 22, 84).

El GEG consideró que la importancia de la evaluación de la TFGe y albuminurias como parámetro de monitoreo también fue sustentado por las RS encontradas. La RS de Naimark et al. encontró que una reducción mayor a 5 mL/min/1.73 m²/año se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR: 1.58, IC 95%: 1.29 – 1.95) (85), mientras que la RS de

Kovesdy et al. encontró que una reducción mayor a 5 mL/min/1.73 m²/año durante tres años (disminución de 18 mL/min/1.73m² en total) se asoció a un mayor riesgo de falla renal (HR: 2.28, IC 95%: 1.88-2.76) (86). En contraste, las RS de Coresh et al. encontró que un incremento de 43% en la albuminuria (RAC) en dos años se asoció a un mayor riesgo de falla renal (HR: 1.16, IC 95%: 1.03 – 1.31), mientras que una disminución de 30% de la RAC en dos años se asoció a un menor riesgo de falla renal (HR:0.78, IC 95%: 0.66 – 0.92) (40). Estos resultados respecto al cambio de los niveles albuminuria a los dos años concuerdan con lo encontrado en la RS de Heerspink et al al evaluar el cambio en seis meses (88).

El GEG consideró que la frecuencia de evaluaciones de la TFGe fue variable entre las RS. La RS de Naimark et al. tuvo una mediana de número de evaluaciones de siete veces en tres años (Rango intercuartílico [RIQ]: 7 – 7; aproximadamente dos veces al año), y la RS de Kovesdy et al. reportó una media de cuatro veces en tres años (RIQ: 4 – 7; aproximadamente una vez al año) (85, 86). Mientras que las RS de Coresh et al. y Heerspink et al. evaluaron los resultados entre los seis meses y tres años (40, 88). En base a ello, el GEG consideró que si bien las frecuencias en las cuales se realizó el monitoreo fueron variables, la mayoría de los estudios las realizó de con una frecuencia anual. En contraste, consideró que el riesgo de progresión, falla renal y muerte puede ser mayor en pacientes con niveles de albuminuria mayor o igual a 300 mg/g (RAC), en aquellos con una disminución rápida de la TFGe, o con otros factores de riesgo de progresión como diabetes mellitus o hipertensión arterial con pobre control, riesgo cardiovascular incrementado, entre otros (10, 18, 82), por lo que puede considerarse incrementar la frecuencia de monitoreo a dos veces por año en estos casos. En adición, esto va acorde al con lo propuesto por las GPC de NICE y KDIGO (2, 22).

El GEG consideró que además de monitorizar la TFGe y albuminuria, se monitorice la presencia de complicaciones de la ERC como hipercalcemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, anemia, o alteraciones del metabolismo mineral óseo según el estadio de la ERC (10). Lo cual también ha sido propuesto por diversas GPC (18).

Recomendaciones y BPC:

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• No se emitieron recomendaciones para esta pregunta
Puntos de BPC
<ul style="list-style-type: none">• En adultos con ERC en estadios 1 al 2, considerar monitorear el cambio de la TFGe y albuminuria una vez al año.• En adultos con ERC en estadio 3 o con albuminuria ≥ 300 mg/g (RAC o equivalente), considerar monitorear el cambio en la TFGe y albuminuria dos veces al año.• En adultos con ERC en estadio 1 al 3, queda a criterio clínico realizar un menor o mayor número de controles de TFGe y albuminuria teniendo en cuenta factores de riesgo de progresión del paciente (hipertensión arterial o diabetes mellitus con mal control, cambio en el rango de albuminuria, disminución rápida de la TFGe o nivel de TFGe).• En adultos con ERC, monitorear la presencia de complicaciones de ERC tales como hipercalemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, anemia, o alteraciones del metabolismo mineral óseo según el estadio de la enfermedad.

e. Criterios de referencia

Pregunta 8. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3, ¿cuáles son los criterios de referencia al especialista en nefrología?

Introducción:

Durante el monitoreo de los pacientes con ERC, se podrá identificar a aquellos pacientes en riesgo de progresión o en los cuales se presenten eventos para los que sea necesario referir al especialista en nefrología (10, 16, 82). En base a ello se debe poder establecerse criterios para indicar la referencia y ser capaces de identificarlos para realizar una derivación temprana ya que esto disminuye la estancia hospitalaria en caso se requiera, morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC (89). Sin embargo, no hay un consenso sobre dichos criterios y suelen diferir según diversas GPC (18). En base a ello el GEG consideró pertinente plantear una pregunta sobre cuáles son los criterios de referencia al especialista en nefrología en pacientes con ERC en estadios tempranos.

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante octubre de 2019 se realizó una búsqueda de RS en el buscador PubMed, producto de la cual no se encontraron RS que aborden específicamente la pregunta de interés. Sin embargo, el GEG consideró que diversas GPC basan estos criterios de referencia en consensos de expertos por lo que decidió evaluar la información recolectada por las GPC para formular criterios de referencia en base a consenso. En adición, el GEG tenía conocimiento de la revisión narrativa de Weckmann et al. 2018 (18) y Chen et al. 2019 (10), las cual resumían las principales recomendaciones de diversas GPC en el manejo de ERC e información sobre el diagnóstico, manejo y monitoreo de la esta patología por lo que también fueron consideradas para formular puntos de buena práctica clínica.

Justificación de las BPC:

El GEG consideró que según las revisiones de Weckmann et al. y Chen et al., los criterios de referencia propuestos por la mayoría de GPC son: TFGe menor a 30 mL/min/1.73 m² y/o albuminuria A3, deterioro agudo de la TFGe, presencia de hematuria de origen desconocido, presión arterial mal controlada a pesar de tratamiento farmacológico, injuria renal aguda, alteración del potasio, o manejo de condiciones asociadas a ERC que requieran atención especializada como criterios de referencia al especialista en nefrología (18). En adición, el GEG consideró que el incremento de albuminuria es un factor de riesgo independientemente asociado al desarrollo de falla renal o mortalidad (10). Por lo que en escenarios en los que la TFG sea ≥ 30 y < 45 mL/min/1.73 m² y el paciente curse con albuminuria mayor a 300 mg/g (RAC o equivalente), se considere realizar la referencia al especialista en nefrología.

Recomendaciones y BPC:

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> • No se emitieron recomendaciones para esta pregunta.
Puntos de BPC
<ul style="list-style-type: none"> • En adultos con ERC en estadios 1 al 3, considerar los siguientes criterios para referir a especialista en nefrología: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con TFG_e < 30 mL/min/1.73 m². ▪ Pacientes con TFG_e ≥ 30 y < 45 mL/min/1.73 m² y albuminuria > 300 mg/g (RAC o equivalente). ▪ Pacientes con deterioro agudo de la función renal (descenso de la TFG_e > 25% en un mes respecto a la TFG_e basal o disminución mayor de 5 ml/min/1.73 m² en un año). ▪ Pacientes con albuminuria > 300 mg/g (RAC o equivalente) y hematuria de etiología desconocida. ▪ Pacientes con ERC e injuria renal aguda. ▪ Pacientes hipertensos con inadecuado control de la presión arterial (presión arterial mayor de 130/80 mmHg) a pesar del uso de tres fármacos antihipertensivos a dosis plenas y al menos un diurético. ▪ Pacientes con ERC que presenten anemia normocítica normocrómica (hemoglobina < 10.5 g/dL) luego de haber corregido la ferropenia y habiendo descartado causas no renales de anemia. ▪ Pacientes con alteraciones persistentes en el potasio (>5.5 mEq/L o <3.5 mEq/L) en quienes no se haya brindado tratamiento con diuréticos. ▪ Manejo de enfermedades asociadas a ERC que requieran atención especializada (Estenosis de arteria renal, glomerulopatías, vasculitis, enfermedad renal hereditaria, alteraciones del metabolismo mineral óseo, entre otras).

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VIII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Tamizaje, diagnóstico y estadiaje	Proporción de personas a quienes se les realice tamizaje de ERC utilizando la TFGe y RAC	Personas a quienes se les realiza el tamizaje de ERC utilizando la TFGe y RAC	Personas consideradas dentro de grupos de riesgo de ERC	≥ 80%
Manejo no farmacológico	Proporción de personas que acuden a consulta con especialista en nutrición y reciben régimen dietario normoproteico	Personas que acuden a consulta con especialista en nutrición y reciben régimen dietario normoproteico	Personas diagnosticadas con ERC estadio 1 al 3	≥ 60%
Manejo farmacológico	Proporción de personas con diagnóstico de ERC e hipertensión arterial que reciben IECA o ARA-II	Personas con ERC e hipertensión arterial que reciben IECA o ARA-II, en caso no esté contraindicado su uso	Personas diagnosticadas con ERC estadio 1 al 3	≥ 70%
Monitoreo	Proporción de personas con diagnóstico de ERC en quienes se realiza el monitoreo con TFGe y RAC al menos una vez al año	Personas con ERC en quienes se realiza el monitoreo con TFGe y RAC al menos una vez al año	Personas diagnosticadas con ERC estadio 1 al 3	≥ 70%
Referencia al especialista	Proporción de personas con diagnóstico de ERC que son referidas al especialista en nefrología cuando presentan alguno de los criterios propuestos en la GPC	Personas que son referidas al especialista en nefrología cuando presentan alguno de los criterios propuestos en la GPC	Personas diagnosticadas con ERC estadio 1 al 3	≥ 70%

IX. Referencias

1. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17088.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. S*. 2013;3:1-150.
3. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*. 2017;69(3):A7-A8.
4. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney international*. 2018;94(3):567-81.
5. Francis ER, Kuo C-C, Bernabe-Ortiz A, Nessel L, Gilman RH, Checkley W, et al. Burden of chronic kidney disease in resource-limited settings from Peru: a population-based study. *BMC nephrology*. 2015;16(1):114.
6. Herrera-Añazco P, Atamari-Anahui N, Flores-Benites V. Número de nefrólogos, servicios de hemodiálisis y tendencia de la prevalencia de enfermedad renal crónica en el Ministerio de Salud de Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2019;36:62-7.
7. Llanos RQ, Ramírez RR, Palacios MT, Flores CF, Borda-Olivas A, Castillo RA, et al. Encuesta de Salud en un sistema sanitario peruano (ENSSA): diseño, metodología y resultados generales. *Revista de saúde pública*. 2019;53:33.
8. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Mortality from chronic kidney disease in Peru: national trends 2003-2015. 2018.
9. Bravo-Zuniga J, Galvez-Inga J, Carrillo-Onofre P, Chavez-Gomez R, Castro-Monteverde P. Early detection of chronic renal disease: coordinated work between primary and specialized care in an ambulatory renal network of Peru. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2019;41(2):176-84.
10. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama*. 2019;322(13):1294-304.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
12. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
13. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
14. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
15. Gheewala PA, Zaidi STR, Jose MD, Bereznicki L, Peterson GM, Castelino RL. Effectiveness of targeted screening for chronic kidney disease in the community setting: a systematic review. *Journal of nephrology*. 2018;31(1):27-36.
16. Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from

- the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2013;159(12):835-47.
17. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, Rigatto C, Koolage C, Sood MM, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(5):789-97.
 18. Weckmann GFC, Stracke S, Haase A, Spallek J, Ludwig F, Angelow A, et al. Diagnosis and management of non-dialysis chronic kidney disease in ambulatory care: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMC nephrology*. 2018;19(1):258.
 19. Lunyera J, Mohottige D, Von Isenburg M, Jeuland M, Patel UD, Stanifer JW. CKD of Uncertain Etiology: A Systematic Review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(3):379-85.
 20. Valcke M, Levasseur M-E, da Silva AS, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. *Environmental Health*. 2017;16(1):49.
 21. Department of Veterans Affairs (VA) and The Department of Defense (DoD). VA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of Chronic Kidney Disease in Primary Care. 2014.
 22. National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain). Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. London: NICE. 2015.
 23. Eriksen B, Ingebretsen O. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney international*. 2006;69(2):375-82.
 24. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry*. 1992;38(10):1933-53.
 25. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2015;24(3):295-300.
 26. Levey A. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:A0828.
 27. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):766-72.
 28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
 29. Veronese FV, Gomes EC, Chanan J, Carraro MA, Camargo EG, Soares AA, et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(12):1747-54.
 30. Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, Nishida SK, Kirsztajn GM, Cendoroglo MS, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC nephrology*. 2013;14(1):265.
 31. Camargo E, Soares A, Detanico A, Weinert L, Veronese F, Gomes E, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabetic medicine*. 2011;28(1):90-5.
 32. David-Neto E, Triboni AHK, Ramos F, Agena F, Galante NZ, Altona M, et al. Evaluation of MDRD 4, CKD-EPI, BIS-1, and modified Cockcroft–Gault equations to estimate

- glomerular filtration rate in the elderly renal-transplanted recipients. *Clinical transplantation*. 2016;30(12):1558-63.
33. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(11):2353-5.
 34. Arreola-Guerra JM, Rincón-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-Pérez T, Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Performance of MDRD-IDMS and CKD-EPI equations in Mexican individuals with normal renal function. *Nefrología (English Edition)*. 2014;34(5):591-8.
 35. Liu WS, Chung YT, Yang CY, Lin CC, Tsai KH, Yang WC, et al. Serum creatinine determined by Jaffe, enzymatic method, and isotope dilution-liquid chromatography-mass spectrometry in patients under hemodialysis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2012;26(3):206-14.
 36. Cheuiche AV, Soares AA, Camargo EG, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects. *Clinical biochemistry*. 2013;46(15):1423-9.
 37. Küme T, Sağlam B, Ergon C, Sisman AR. Evaluation and comparison of Abbott Jaffe and enzymatic creatinine methods: Could the old method meet the new requirements? *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32(1):e22168.
 38. Piéroni L, Bargnoux A-S, Cristol J-P, Cavalier E, Delanaye P. Did creatinine standardization give benefits to the evaluation of glomerular filtration rate? *Ejifcc*. 2017;28(4):251.
 39. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI. Petitorio Nacional de Patología Clínica y Anatomía Patológica. EsSalud. Peru [Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/PETITORIO_DE_PATOLOGIA_CLINICA_Y_ANATOMIA_PATOLOGICA/].
 40. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(2):115-27.
 41. Wu H-Y, Huang J-W, Peng Y-S, Hung K-Y, Wu K-D, Lai M-S, et al. Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population: a systematic review. *Renal failure*. 2013;35(5):607-14.
 42. Wu H-Y, Peng Y-S, Chiang C-K, Huang J-W, Hung K-Y, Wu K-D, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2014;174(7):1108-15.
 43. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clinical chemistry*. 2005;51(9):1577-86.
 44. Medina-Rosas J, Yap KS, Anderson M, Su J, Touma Z. Utility of Urinary Protein-Creatinine Ratio and Protein Content in a 24-Hour Urine Collection in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care & research*. 2016;68(9):1310-9.
 45. McTaggart MP, Price CP, Pinnock RG, Stevens PE, Newall RG, Lamb EJ. The diagnostic accuracy of a urine albumin-creatinine ratio point-of-care test for detection of albuminuria in primary care. *American journal of kidney diseases*. 2012;60(5):787-94.
 46. Pathania M, Rathaur VK, Yadav N, Jayara A, Chaturvedi A. Quantitative Microalbuminuria Assessment from 'Random Voided Urinary Albumin: Creatinine

- Ratio'Versus '24 hours Urinary Albumin Concentration'for Screening of Diabetic Nephropathy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(12):2828.
47. Hasanato RM. Diagnostic efficacy of random albumin creatinine ratio for detection of micro and macro-albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Saudi medical journal*. 2016;37(3):268.
 48. Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(11):3031-7.
 49. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. A Low-Protein Diet for Diabetic Kidney Disease: Its Effect and Molecular Mechanism, an Approach from Animal Studies. *Nutrients*. 2018;10(5).
 50. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD001892.
 51. Fouque D, Mitch WE. Low-protein diets in chronic kidney disease: are we finally reaching a consensus? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(1):6-8.
 52. Shah BV, Patel ZM. Role of low protein diet in management of different stages of chronic kidney disease - practical aspects. *BMC nephrology*. 2016;17(1):156.
 53. Yan B, Su X, Xu B, Qiao X, Wang L. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206134.
 54. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):235-45.
 55. Cheryl A HA. Nutrition education in the care of patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis*. 2018;1(7).
 56. Mafra D LV. A practical approach to a low protein diet in Brazil. *BMC nephrology*. 2016;17(105).
 57. Kovesdy C KJ, Kalantar K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;90(6):1163–77.
 58. Huang M-C, Chen M-E, Hung H-C, Chen H-C, Chang W-T, Lee C-H, et al. Inadequate energy and excess protein intakes may be associated with worsening renal function in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2008;18(2):187-94.
 59. Kamper AL, Strandgaard S. Long-Term Effects of High-Protein Diets on Renal Function. *Annual review of nutrition*. 2017;37:347-69.
 60. Organization WH, University UN. Protein and amino acid requirements in human nutrition: World Health Organization; 2007.
 61. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, De Stefano T, Vita C, Chiodini P, et al. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2018;10(6).
 62. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. *Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2016. *Guías de Práctica Clínica en el SNS*.
 63. Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145505.
 64. Zhu HG, Jiang ZS, Gong PY, Zhang DM, Zou ZW, Qian Z, et al. Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):141.

65. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Current hypertension reports*. 2018;20(8):64.
66. Henry TY. Progression of chronic renal failure. *Archives of internal medicine*. 2003;163(12):1417-29.
67. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(10).
68. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the US Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2012;156(8):570-81.
69. Geng D-f, Sun W-f, Yang L, En G, Wang J-f. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(1):44-51.
70. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;43(3):768-79.
71. 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. *Hypertension Research*. 2019;42(4):469-82.
72. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2020;41(1):111-88.
73. Wong MG, Perkovic V. Knowing what we do not know: statin therapy in advanced chronic kidney disease. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(10):801-3.
74. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Annals of internal medicine*. 2006;145(2):117-24.
75. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(7).
76. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Haynes R, 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 and Endocrinology*. 2016;4(10).
77. Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(6):881-92.
78. 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. *Pharmacological research*. 2016;105:74-83.
79. Qin X, Dong H, Fang K, Lu F. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017;33(6).
80. He Y, Li X, Gasevic D, Brunt E, McLachlan F, Millenson M, et al. Statins and Multiple Noncardiovascular Outcomes: Umbrella Review of Meta-analyses of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):543-53.

81. National CGCU. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014.
82. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* (London, England). 2017;389(10075):1238-52.
83. Caravaca-Fontan F, Azevedo L, Luna E, Caravaca F. Patterns of progression of chronic kidney disease at later stages. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):246-53.
84. Abeysekera RA, Healy HG, Wang Z, Cameron AL, Hoy WE. Heterogeneity in patterns of progression of chronic kidney disease. *Internal medicine journal*. 2020.
85. Naimark DM, Grams ME, Matsushita K, Black C, Drion I, Fox CS, et al. Past Decline Versus Current eGFR and Subsequent Mortality Risk. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(8):2456-66.
86. Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH, Woodward M, Levin A, Naimark DM, et al. Past Decline Versus Current eGFR and Subsequent ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(8):2447-55.
87. Badve SV, Palmer SC, Hawley CM, Pascoe EM, Strippoli GF, Johnson DW. Glomerular filtration rate decline as a surrogate end point in kidney disease progression trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(9):1425-36.
88. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(2):128-39.
89. 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*. 2014(6):Cd007333.