Guía de Práctica Clínica

para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (adopción)

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

Guía completa 2016 Guía No 59

® Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica

Guía No GPC 2016 – 59

Bogotá Colombia
Mayo 2016

Nota Legal:

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la clausula décima segunda– PROPIEDAD INTELECTUAL, dispuesta en el contrato No 0142 de 2016 “Los derechos patrimoniales que surjan de la propiedad intelectual de las creaciones resultantes de la ejecución del contrato o con ocasión de este, les pertenecerán al MINISTERIO. No obstante, el contratista una vez finalizado el plazo y por media de este mismo acto, cede en su totalidad los referidos derechos a favor del Ministerio de Salud y Protección Social sin contraprestación alguna a su favor.

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

GERMAN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad

ELKIN DE JESUS OSORIO SALDARRIAGA

Director de Promoción y Prevención

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

GUILLERMO SÁNCHEZ VANEGAS
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

ÁNGELA VIVIANA PÉREZ GÓMEZ
Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAIME HERNÁN RODRÍGUEZ MORENO
Subdirector de Implantación y Diseminación

HERNÁN JARAMILLO ROJAS
Subdirector de Participación, Deliberación y Comunicaciones

Equipo Desarrollador Técnico

Ángela Viviana Pérez (AP)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Médica magister en epidemiologia clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social

Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Médico, magister en epidemiologia clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud

Fabio Alexander Sierra Matamoros
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Psicólogo, magister en epidemiologia clínica

Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Médico, magister en Salud y seguridad del trabajo

Carolina Castillo Cañón (CC)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Enfermera, especialista en epidemiología general

Paola Avellaneda (PA)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Economista

Equipo Técnico

Omaira Roldán Sánchez
Profesional Especializado
Subdirección de Enfermedades no Trasmisible

Javier Maldonado Figueredo
Profesional Especializado
Subdirección de Enfermedades no Trasmisible

Expertos Temáticos

Adriana María Robayo García
Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
Médica internista, especialista en nefrología, especialista en economía social, especialista en gerencia de la salud pública, especialista en gerencia de la salud ocupacional, especialista en epidemiología y master en efectividad clínica y sanitaria.

Nancy Yomayusa González
Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
Médico, especialista en Epidemiología, especialista en Medicina Interna, especialista en Nefrología

Camilo Alberto González
Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
Médico y cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología, magíster en epidemiología.

Luisa Fernanda García Casallas
Enfermera especialista en nefrología y urología.

Experto revisor

Juan Mauricio Pardo
Hospital Universitario Mayor Méderi
Universidad del Rosario
Médico, especialista en medicina interna, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo, y especialista en filosofía

Expertos invitados

Gabriel Felipe Esquinas Posada
Centro médico Armenia
Médico familiar

Jaime Torres Saltarín
Presidente Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Jose Javier Arango Álvarez
Asociación Colombiana de Medicina Interna
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Cristina Diaconeasa Ileana
Médico familiar

Leonardo Quintero Pizarro
Médico cirujano, especialista en medicina familiar

Javier Álvaro Martínez Melo
Fresenius
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Roberto D`Achardi
Fundación Abood Shaio, Hospital San Ignacio, Cardioinfantil
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Ileana Cristina Diaconeasa
Médico general, especialista en medicina familiar.

Juan Guillermo Vargas Ángel
Fundación cardiovascular
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología y trasplante renal, especialista en epidemiologia clínica.

Paola Karina García Padilla
Hospital San Ignacio
Médico general, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Carlos Hernán Mejía García
Prevrenal
Médico cirujano, especialista en medicina interna y nefrología.

Álvaro García
Hospital Universitario San Vicente Fundación
Médico cirujano, especialista en medicina interna y nefrología.

Carlos Rosselli Sanmartín
Fundación Universitaria de las Ciencias de la Salud
Médico cirujano, especialista en medicina interna y nefrología.

Francisco Javier López Espinosa
IPS Sagrada familia
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología, especialista en salud pública.

Gonzalo Mejía Vélez
Director científico Clínica las Américas
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Gustavo Aroca Martínez
Universidad Simón Bolívar-Red Iberoamericana de Investigadores en Salud Renal y Enfermedades Crónicas Prevalentes
Médico, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Inge Helena Arroyave Cadavid
EPS Sura
Médico general, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Jairo Hernán González Bautista
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Martha Patricia Rodríguez Sánchez
Hospital San Ignacio
Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.

Patricia Sánchez Quintero
Cuenta de alto costo
Médico general, especialista en epidemiología, maestría en administración en salud.

Carlos Mario Henao Velásquez
Dialyser
Médico internista y nefrólogo.

Karen Marcela Rodríguez Calderón
Davita centro la 26
Nutricionista Dietista.

Isabel Cristina Puello Arbeláez
EPS Sanitas
Médica Familiar

Representantes de los pacientes

Marco Aurelio Martínez Peña
Veeduría Renal Nacional

Jorge Ernesto García
Fundación retorno vital

Hermana María Inés Delgado
Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales

Fuerza de tarea ampliada

Claudia Díaz Rojas
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Profesional en Relaciones Internacionales y Estudios Políticos, especialista en Comunicación Corporativa

Leidy Luis Cuervo
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Analista técnica de participación, deliberación y comunicaciones

Alejandro Gavilán González
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Comunicador Social

John Alonso López
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Comunicador Social

Daniel Merizalde Martínez
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Licenciado en lenguas modernas, magister en educación.

William Bolívar Romero
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Diseñador gráfico

Exclusión de responsabilidad

El presente documento es una traducción adoptada del contenido del documento *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* de KDIGO (Kidney disease Improving Global Outcomes Work Group) 2012. Esta traducción adoptada no ha sido revisada o aprobada por KDIGO para asegurar que refleje de manera precisa la publicación original y no se establece garantía por parte de KDIGO en relación a la precisión de la traducción adoptada. Las tablas fueron traducidas al español conservando las abreviaturas en su idioma original, excepto para tasa de filtración glomerular (TFG), enfermedad renal crónica (ERC) y lesión renal aguda (LRA). Las figuras fueron tomadas y reproducidas de manera exacta de la guía KDIGO por lo que en cada una se indica el permiso obtenido por el grupo de trabajo de KDIGO para su uso.

Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del Grupo de adopción de la guía de práctica clínica para la enfermedad renal crónica, realizaron la declaración de interés al inicio del proceso. Estos incluyeron expertos temáticos y expertos metodológicos. Todos los miembros del panel de expertos y los representantes de pacientes o cuidadores hicieron declaración de intereses previo a las sesiones de consenso para la adopción de recomendaciones. Cada una de las declaraciones de intereses fue evaluada por un comité designado para tal fin.

Financiación

El proceso de adopción de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y de la Protección Social, como ente gestor, mediante convenio de asociación No. 0142 de 2016, suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Declaración de independencia editorial

El trabajo técnico del proceso para la adopción de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fue realizado de manera independiente por el grupo de trabajo para la adopción de la guía de práctica clínica para la enfermedad renal crónica. La entidad financiadora realizó un seguimiento a la elaboración del documento, sin embargo, no tuvo injerencia en el contenido del mismo.

Autorización de adaptación y publicación

KDIGO autorizó al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS) para publicar una versión adoptada en español del documento *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease,* para su uso a nivel nacional.

Está autorización se obtuvo el día 19 de marzo de 2016 por correo electrónico enviado por Danielle Green (KDIGO Managing Director).

El documento de la guía de práctica clínica original está disponible en el siguiente enlace:

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

Tabla de Contenido

ANTECEDENTES 27
INTRODUCCIÓN 28
ALCANCE Y OBJETIVOS 30
1. RESUMEN DE RECOMENDACIONES 42
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) 43
1.1.1. Definición de la ERC 43
1.1.2. Estadificación de la ERC 43
1.1.3. Predicción del pronóstico de ERC 44
1.1.4. Evaluación de la enfermedad renal crónica 45
1.1.4.1. Evaluación de la cronicidad y de la causa 45
1.1.4.2. Evaluación de la TFG 46
1.1.4.3. Evaluación de la albuminuria 48
1.1.4.4. Evaluación de proteína tubular 49
1.2: DEFINICIÓN, IDENTIFICACIÓN Y PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 50
1.2.1. Definición e identificación de la progresión de la enfermedad renal crónica 50
1.2.1.1. Frecuencia de evaluación de la enfermedad renal crónica 50
1.2.1.2. Definición de la progresión de la ERC 51
1.2.1.3. Manejo inicial de pacientes con progresión de la ERC 51
1.2.2. Predictores de progresión 51
1.3. MANEJO DE LA PROGRESIÓN Y DE LAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 52
1.3.1. Prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica 52
1.3.1.1. Tensión arterial e interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona 52
1.3.1.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de lesión renal aguda (LRA) 53
1.3.1.3. Ingesta de proteínas 54
1.3.1.4. Control glucémico 54
1.3.1.5. Ingesta de sal 55
1.3.1.6. Estilo de vida 55
1.3.1.7. Asesoría dietética adicional 55
1.3.2. Complicaciones asociadas con la pérdida de la función renal 56

1.3.2.1. Definición e identificación de anemia en enfermedad renal crónica 56

1.3.2.2. Evaluación de anemia en personas con enfermedad renal crónica..... 56

1.3.3. Enfermedad metabólica ósea en pacientes con enfermedad renal crónica incluyendo anormalidades en laboratorio..... 57

1.3.3.1. Evaluación de calcio, fostato, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina 57

1.3.3.2. Evaluación de densidad mineral ósea..... 57

1.3.3.3. Manejo de niveles de fostato sérico y hormona paratiroidea..... 57

1.3.3.4. Suplementación de vitamina D y bifosfonatos en personas con enfermedad renal crónica..... 58

1.3.4. Acidosis 58

1.4. OTRAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, DOSIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS, SEGURIDAD DEL PACIENTE, INFECCIONES, HOSPITALIZACIONES Y ADVERTENCIAS SOBRE LA INVESTIGACIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 58

1.4.1. Enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular..... 59

1.4.1.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular 59

1.4.1.2. Manejo de la enfermedad cardiovascular..... 59

1.4.1.3. Manejo de la falla cardíaca 59

1.4.2. Advertencias cuando se interpretan los exámenes para enfermedad cardiovascular en personas con enfermedad renal crónica 60

1.4.2.1. BNP/N-terminal-proBNP (NT-proBNP)..... 60

1.4.2.2. Troponinas..... 60

1.4.2.3. Pruebas no invasivas..... 60

1.4.3. Enfermedad renal crónica y enfermedad arterial periférica 61

1.4.4. Manejo de la medicación y seguridad del paciente en la enfermedad renal crónica61

1.4.5. Estudios con imágenes..... 63

1.4.5.1. Radiocontraste..... 63

1.4.5.2. Medios de contraste basados en gadolinio 63

1.4.5.3. Preparación intestinal..... 64

1.4.6. Enfermedad renal crónica y riesgos de infecciones, lesión renal aguda, hospitalizaciones y mortalidad 64

1.4.6.1. Enfermedad renal crónica y riesgo de infecciones 64

1.4.6.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de lesión renal aguda..... 65

1.4.6.3. Enfermedad renal crónica y riesgo de hospitalización y mortalidad 65
1.5. REMISIÓN A ESPECIALISTAS Y MODELOS DE ATENCIÓN 66
1.5.1. Remisión a servicios de especialistas 66
1.5.2. Atención del paciente con enfermedad renal crónica progresiva 67
1.5.3. Programación del inicio de la terapia de reemplazo renal (TRR) 68
1.5.4. Estructura y proceso de manejo conservador integral 68
1.6. RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN 69
2. METODOLOGÍA 70
2.1 CONFORMACIÓN DEL GRUPO DE ADOPCIÓN 70
2.2. BÚSQUEDA, EVALUACIÓN DE CALIDAD Y SELECCIÓN DE GPC 70
2.2.1. Búsqueda de guías de práctica clínica 70
2.2.2. Evaluación de calidad de las guías de práctica clínica 71
2.2.3. Selección de guías de práctica clínica 72
2.3. SOLICITUD DE PERMISO PARA ADOPCIÓN DE LAS RECOMENDACIONES 72
2.4. EVALUACIÓN Y AJUSTE A LAS RECOMENDACIONES PARA SU IMPLEMENTACIÓN AL CONTEXTO NACIONAL 72
2.5. REALIZACIÓN DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA 73
2.5.1. Pregunta 73
2.5.2. Clasificación de la importancia de los desenlaces 74
2.5.3. Búsqueda de la literatura 74
2.5.4. Tamización de referencias y selección de estudios 76
2.5.5. Evaluación de la calidad de la evidencia 76
2.5.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia 76
2.5.7. Análisis estadístico 77
3. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE 78
3.1. OBSERVACIONES SOBRE EL ALCANCE DE LA GUÍA 78
3.2. CÓMO SE DESARROLLÓ LA GUÍA KDIGO 2012 79
3.3. GUÍA COMPLETA 82
3.4 ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA 82
4. RECOMENDACIONES SOBRE ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) 84

4.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 84
4.1.1. Resumen de la evidencia 84
4.1.2. Razones para recomendación 84
4.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 96
4.1.4. Brechas en la investigación 97
4.2. ESTADIFICACIÓN DE LA ERC 97
4.2.1. Resumen de la evidencia 98
4.2.1. Razones para la recomendación 98
4.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 109
4.2.4. Brechas en la investigación 109
4.3. PREDICCIÓN DEL PRONÓSTICO DE ERC 109
4.3.1. Resumen de la evidencia 109
4.3.2. Razones para la recomendación 110
4.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 113
4.3.4. Brechas en la investigación 113
4.4. EVALUACIÓN DE LA ERC 113
4.4.1. Evaluación de la cronicidad y de la causa 113
4.4.1.1. Resumen de la evidencia 114
4.4.1.2. Razones para la recomendación 114
4.4.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 115
4.4.1.4. Brechas en la investigación 115
4.4.2. Evaluación de la TFG 115
4.4.2.1. Resumen de la evidencia 117
4.4.2.2. Razones para la recomendación 131
4.4.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 137
4.4.2.4. Brechas en la investigación 137
4.4.3. Evaluación de albuminuria 138
4.4.3.1. Resumen de la evidencia 139
4.4.3.2. Razones para la recomendación 143
4.4.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 147
4.4.3.4. Brechas en la investigación 147

4.4.4. Evaluación de proteína tubular 147
4.4.4.1. Resumen de la evidencia 147
4.4.4.2. Razones para la recomendación 148
4.4.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 149
4.4.4.4. Brechas en la investigación 149
5. RECOMENDACIONES SOBRE IDENTIFICACIÓN Y PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ERC 150
5.1. Definición e identificación de la progresión de la ERC 150
5.1.1. Frecuencia de evaluación de la ERC 150
5.1.1.1. Resumen de la evidencia 151
5.1.1.2. Razones para la recomendación 153
5.1.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 154
5.1.1.4. Brechas en la investigación 154
5.1.2. Definición de la progresión de la ERC 154
5.1.2.1. Resumen de la evidencia 155
5.1.2.2. Razones para la recomendación 162
5.1.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 163
5.1.2.4. Brechas en la investigación 163
5.1.3. Manejo inicial de pacientes con progresión de la ERC 163
5.1.3.1. Resumen de la evidencia 164
5.1.3.2. Razones para la recomendación 164
5.1.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 165
5.1.3.4. Brechas en la investigación 165
5.2. PREDICTORES DE LA PROGRESIÓN 165
5.2.1. Resumen de la evidencia 166
5.2.2. Razones para la recomendación 167
5.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 168
5.2.4. Brechas en la investigación 168
6. RECOMENDACIONES SOBRE MANEJO DE LA PROGRESIÓN Y DE LAS COMPLICACIONES DE LA ERC 169
6.1. PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ERC 169
6.1.1. Tensión arterial e interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona 169

6.1.1.1. Razones para la recomendación 171
6.1.1.2. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 171
6.1.1.3. Brechas en la investigación 171
6.1.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de lesión renal aguda 172
6.1.2.1. Resumen de la evidencia 172
6.1.2.2. Razones para la recomendación 173
6.1.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 173
6.1.2.4. Brechas en la investigación 174
6.1.3. Ingesta de proteínas 174
6.3.1.1. Resumen de la evidencia 174
6.3.1.2. Razones para la recomendación 176
6.1.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 176
6.1.3.4. Brechas en la investigación 177
6.1.4. Control glucémico 177
6.1.4.1. Resumen de la evidencia 178
6.1.4.2. Razones para la recomendación 179
6.1.4.3. Ajustes para a implementación en el contexto colombiano 179
6.1.4.4. Brechas en la investigación 180
6.1.5. Ingesta de sal 180
6.1.5.1. Resumen de la evidencia 180
6.1.5.2. Razones para la recomendación 181
6.1.5.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 182
6.1.5.4. Brechas en la investigación 182
6.1.6. Hiperuricemia 182
6.1.6.1. Resumen de la evidencia 182
6.1.6.2. Razones para la recomendación 185
6.1.6.3. Brechas en la investigación 187
6.1.6. Estilo de vida 187
6.1.6.1. Resumen de la evidencia 187
6.1.6.2. Razones para la recomendación 189
6.1.6.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 189

6.1.6.4. Brechas en la investigación 189
6.2. COMPLICACIONES ASOCIADAS CON LA PÉRDIDA DE LA FUNCIÓN RENAL 189
6.2.1. Definición e identificación de anemia en personas con ERC 190
6.2.1.1. Resumen de la evidencia 191
6.2.1.2. Razones para la recomendación 191
6.2.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 191
6.2.1.4. Brechas en la investigación 192
6.2.2. Evaluación de anemia en personas con ERC 192
6.2.2.1. Resumen de la evidencia 192
6.2.2.2. Razones para la recomendación 192
6.2.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 193
6.2.3.4. Brechas en la investigación 193
6.3. ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN PACIENTES CON ERC QUE INCLUYE ANORMALIDADES EN LABORATORIO 194
6.3.1. Evaluación de calcio, fosfato, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina 194
6.3.1.1. Resumen de la evidencia 194
6.3.1.2. Razones para la recomendación 195
6.3.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 196
6.3.1.4. Brechas en la investigación 196
6.3.2. Evaluación de densidad mineral ósea 196
6.3.2.1. Resumen de la evidencia 197
6.3.2.2. Razones para la recomendación 197
6.3.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 198
6.3.2.4. Brechas en la investigación 198
6.3.3. Manejo de niveles de fosfato sérico y hormona paratiroidea 198
6.3.3.1. Resumen de la evidencia 198
6.3.3.2. Razones para la recomendación 201
6.3.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 202
6.3.3.4. Brechas en la investigación 202
6.3.4. Suplementación de vitamina D y bifosfonatos en personas con ERC 203
6.3.4.1. Resumen de la evidencia 203

6.3.4.2. Razones para la recomendación 205
6.3.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 207
6.3.4.4. Brechas en la investigación 207
6.4. ACIDOSIS 207
6.4.4.1. Resumen de la evidencia 208
6.4.4.2. Razones para la recomendación 209
6.4.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 209
6.4.4.4. Brechas en la investigación 209
7. RECOMENDACIONES SOBRE OTRAS COMPLICACIONES DE LA ERC: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, DOSIS DE MEDICAMENTO, SEGURIDAD DEL PACIENTE, INFECCIONES, HOSPITALIZACIONES 211
7.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR 211
7.1.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular 211
7.1.1.1. Resumen de la evidencia 211
7.1.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 213
7.1.1.4. Brechas en la investigación 213
7.1.2. Manejo de enfermedad cardiovascular 213
7.1.2.1. Resumen de la evidencia 214
7.1.2.2. Razones para la recomendación 215
7.1.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 216
7.1.2.4. Brechas en la investigación 216
7.1.3. Manejo de falla cardíaca 217
7.1.3.1. Resumen de la evidencia 217
7.1.3.2. Razones para la recomendación 219
7.1.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 220
7.1.3.4. Brechas en la investigación 220
7.2. ADVERTENCIAS CUANDO SE INTERPRETAN EXÁMENES DE CVD EN PERSONAS CON ERC220
7.2.1. BNP/N-Terminal proBNP (NT-proBNP) 221
7.2.1.1. Resumen de la evidencia 221
7.2.1.2. Razones para la recomendación 222
7.2.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 223
7.2.1.4. Brechas en la investigación 223

7.2.2. Troponinas 223
7.2.2.1. Resumen de la evidencia 224
7.2.2.2. Razones para la recomendación 225
7.2.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 225
7.2.2.4. Brechas en la investigación 225
7.2.3. Pruebas no invasivas 226
7.2.3.1. Resumen de la evidencia 226
7.2.3.2. Razones para la recomendación 228
7.2.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 228
7.2.3.4. Brechas en la investigación 228
7.3. ERC Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA 228
7.3.1. Resumen de la evidencia 229
7.3.2. Razones para las recomendaciones 230
7.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 231
7.3.4. Brechas en la investigación 231
7.4. MANEJO DE LA MEDICACIÓN Y SEGURIDAD DEL PACIENTE EN LA ERC 231
7.4.1. Resumen de la evidencia 233
7.4.2. Razones para la recomendación 235
7.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 235
7.4.4. Brechas en la investigación 236
7.5. ESTUDIOS DE IMAGEN 236
7.5.1. Radiocontraste 236
7.5.1.1. Resumen de la evidencia 237
7.5.1.2. Razones para la recomendación 238
7.5.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 238
7.5.1.4. Brechas en la investigación 238
7.5.2. Medios de contraste basados en gadolinio 239
7.5.2.1. Resumen de la evidencia 239
7.5.2.2. Razones para la recomendación 240
7.5.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 240
7.5.2.4. Brechas en la investigación 240

7.5.3. Preparación intestinal 241
7.5.3.1. Resumen de la evidencia 241
7.5.3.2. Razones para la recomendación 242
7.5.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 242
7.5.3.4. Brechas en la investigación 242
7.6. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RIESGOS PARA LAS INFECCIONES, LESIÓN RENAL AGUDA, HOSPITALIZACIONES Y MORTALIDAD 243
7.6.1. Enfermedad renal crónica y riesgo de infecciones 243
7.6.1.1. Resumen de la evidencia 244
7.6.1.2. Razones para la recomendación 246
7.6.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 247
7.6.1.4. Brechas en la investigación 247
7.6.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de la lesión renal aguda 247
7.6.2.1. Resumen de la evidencia 248
7.6.2.2. Razones para la recomendación 248
7.6.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 249
7.6.2.4. Brechas en la investigación 249
7.6.3. Enfermedad renal crónica y riesgo de hospitalización y mortalidad 249
7.6.3.1. Resumen de la evidencia 250
7.6.3.2. Razones para la recomendación 252
7.6.3.2. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 253
7.6.3.3. Brechas en la investigación 253
8. RECOMENDACIONES SOBRE REFERENCIA PARA ESPECIALISTAS Y MODELOS DE CUIDADO 254
8.1. REMISIÓN A SERVICIOS DE ESPECIALISTAS 254
8.1.1. Resumen de la evidencia 256
8.1.2. Razones para la recomendación 258
8.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 259
8.1.4. Brechas en la investigación 259
8.2. ATENCIÓN DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA PROGRESIVA 259
8.2.1. Razones para la recomendación 260
8.2.2. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 261

8.2.3. Brechas en la investigación 261
8.3. PROGRAMACIÓN DEL INICIO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL 261
8.3.1. Resumen de la evidencia 262
8.3.2. Razones para la recomendación 263
8.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 264
8.3.4. Brechas en la investigación 264
8.4. ESTRUCTURA Y PROCESO DEL MANEJO CONSERVADOR INTEGRAL 264
8.4.1. Resumen de la evidencia 264
8.4.2. Razones para la recomendación 265
8.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano 266
8.4.4. Brechas en la investigación 266
9. CONSIDERACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL CONTEXTO COLOMBIANO 267
9.1. OBJETIVOS 267
9.2. ALCANCE 267
9.3. METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO DEL PLAN DE IMPLEMENTACIÓN 267
9.3.1. Planificación del proceso 267
9.3.2. Revisión rápida de la literatura científica 267
9.3.2.1. Criterios de elegibilidad 268
9.3.2.2. Búsqueda de *la* literatura 268
9.3.2.3. Tamización de referencias y selección de estudios 269
9.3.2.4. Evaluación de calidad de la evidencia 269
9.3.2.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia 269
9.3.2.6. Análisis de la evidencia 269
9.4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA 269
9.4.1. Eficacia de las estrategias de implementación 270
9.4.1.1. Estrategias educativas 270
9.4.1.2. Estrategias de educación tradicional 271
9.4.1.3. Reuniones educativas y educación interactiva 271
9.4.1.4. Educación en el sitio de práctica 271
9.4.1.5. Auditoría, retroalimentación y revisión por pares 271

9.4.1.6. Intervenciones multifacéticas 272
9.4.1.7. Medios de comunicación y estrategias de difusión..... 272
9.4.1.8. Sistemas de apoyo y recordatorio para la toma de decisión..... 272
9.4.1.9. Sistema de incentivos financieros 273
9.4.1.10. Inclusión de un líder de opinión local..... 273
9.4.2 Vigilancia del progreso de la implementación 273
9.5. ANÁLISIS DEL CONTEXTO (IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE BARRERAS)..... 274
9.5.1. Resultados del análisis del contexto, análisis DOFA..... 276
9.5.1.1. Fortalezas y debilidades (características internas)..... 276
9.5.1.2. Amenazas y oportunidades (situación externa)..... 277
9.5.1.3. Priorización de recomendaciones para trazar el plan de implementación 279
9.6. ANÁLISIS 284
9.7. ESTRATEGIAS IDENTIFICADAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 293
9.7.1. Fases de implementación 293
9.8. VIGILANCIA DEL PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN..... 294
ANEXO 1. INFORME DEL PROCESO PARTICIPATIVO PARA EL CONSENSO DE ADOPCIÓN 298
ANEXO 2. BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA..... 316
ANEXO 3. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA..... 329
ANEXO 4. RESULTADOS DEL CONSENSO DE EXPERTOS PARA LA ADOPCIÓN .. 332
ANEXO 5. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA SOBRE HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA..... 339
ANEXO 6. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN 360
ANEXO 7. INDICACIONES INVIMA DE LOS MEDICAMENTOS RECOMENDADOS ... 368
Referencias 373

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios para la ERC (cualquiera de los siguientes presentes por más de 3 meses) 84

Tabla 2. Criterios para la definición de la ERC(22) 85

Tabla 3. Clasificación* de la ERC basada en la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y localización en el riñón de hallazgos patológico-anatómicos 99

Tabla 4. Relación entre categorías por albuminuria y proteinuria 106

Tabla 5. Estadificación CGA de ERC: ejemplos de nomenclatura y comentarios 107

Tabla 6. Pronóstico de ERC: Relación de resultados y fortaleza de la relación con la Causa (C), TFG (G), Albuminuria (A) y otras medidas. 110

Tabla 7. Ecuaciones basadas en ensayos con creatinina sérica en adultos que son trazables con respecto al material estándar de referencia 118

Tabla 8. Comparación de desempeño de ecuaciones de cálculo de la TFG en América del Norte, Europa y Australia 121

Tabla 9. Comparación de desempeño de ecuaciones de cálculo de la TFG fuera de América del Norte, Europa y Australia 126

Tabla 10. Fortalezas y limitaciones de los métodos de medición de la TFG y de los marcadores..... 130

Tabla 11. Fuentes de error en el cálculo de la TFG haciendo uso de la creatinina 133

Tabla 12. Factores que afectan el RAC urinario 142

Tabla 13. Disminución de la función renal en varias poblaciones (solamente estudios longitudinales)..... 151

Tabla 14. Disminución en la función renal en poblaciones con ERC 152

Tabla 15. Estudios que evalúan la progresión rápida (solamente estudios con población general) 157

Tabla 16. Progresión de la ERC y riesgo de mortalidad por todas las causas y ERSD utilizando la TFGe de base (primero)..... 159

Tabla 17. Asociación entre cambio absoluto y porcentual en la función renal y en el riesgo de ESRD* con base en el ajuste de la TFGe en la primera y en la última medición..... 160

Tabla 18. Control glicémico intensivo versus normal y resultado de albuminuria..... 178

Tabla 19. Prevalencia de complicaciones de la ERC según la categoría TFG* derivada de cohortes con ERC..... 189

Tabla 20. Umbrales de hemoglobina para definir la anemia 191

Tabla 21. Agentes aglutinantes del fosfato en la práctica clínica de rutina y su costo clasificado 200

Tabla 22. Datos de resumen para bifosfonatos y ERC 205

Tabla 23. Enfermedad arterial periférica y ERC 229

Tabla 24. Advertencias para la prescripción en personas con ERC 234

Tabla 25. Factores de riesgo para infección en personas con ERC 244

Tabla 26. Componentes comunitarios de los programas de gestión con ERC 252

Tabla 27. Referencia tardía versus temprana: consecuencias y beneficios 256

Tabla 28. Desenlaces de la referencia temprana versus tardía 257

Tabla 29. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada función del sistema de salud. 278

Tabla 30. Priorización de recomendaciones para implementar la guía de práctica clínica 280

Tabla 31. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada recomendación trazadora de la guía de práctica clínica 286

Tabla 32. Indicadores para la implementación de la guía de práctica clínica 296

Tabla 33. Resultados de búsqueda en organismos desarrolladores y compiladores. 316

Tabla 34. Resultados de búsqueda en bases de datos. 317

Tabla 35. Resultados de AGREE II por dominios 329

Tabla 36. Calificación de desenlaces dada por cada experto temático, mediana obtenida y categorización 340

Tabla 37. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Medline* 341

Tabla 38. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Cochrane Database of Systematic reviews* 342

Tabla 39. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Embase* 342

Tabla 40. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Lilacs* 343

Tabla 41. Estrategia de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, base de datos *Medline* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central) 344

Tabla 42. Estrategia de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, base de datos *Embase* 345

Tabla 43. Estrategia de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, base de datos *Lilacs* 345

Tabla 44. Resultados de aplicación de la herramienta AMSTAR a las revisiones sistemáticas incluidas. 349

Tabla 45. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre alopurinol y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, revisión de Zhang *et al* 2014..... 352

Tabla 46. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre alopurinol y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, revisión de Kanji *et al* 2015..... 354

Tabla 47. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre febuxostat y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, estudio de Sircar *et al* 2015 356

Tabla 48. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre febuxostat y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, estudio de Tanaka *et al* 2015..... 357

Tabla 49. Resultados de aplicación de la herramienta AMSTAR a las revisiones sobre estrategias de implementación 362

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Valores normales para la TFG por edad. 89

Figura 2. Relación de la TFG con la mortalidad 90

Figura 3. Relación de la albuminuria con la mortalidad 92

Figura 4. Tasas de mortalidad por cualquier causa estandarizadas por edad, eventos cardiovasculares y hospitalización, de acuerdo con la TFG, en 1 120 295 adultos ambulatorios. 101

Figura 5. Resumen de metanálisis continuos (RR ajustados) para cohortes de la población general con ACR. 102

Figura 6. Resumen de metanálisis categórico (RR ajustados) para cohortes de población general con RAC. 103

Figura 7. Prevalencia de ERC en los EEUU por TFG y albuminuria..... 107

Figura 8. Pronóstico de ERC por TFG y categoría de albúmina. 111

Figura 9. Desempeño de las ecuaciones CKD-EPI y del Estudio MDRD en el cálculo de la TFG medida en el conjunto externo de datos de validación. 120

Figura 10. Comparación de la distribución de la TFG y de la prevalencia de la ERC por edad (NHANES 199-2004)..... 124

Figura 11. Metanálisis de NRI para mortalidad por todas las causas, mortalidad por enfermedad cardiovascular y enfermedad renal en últimos estadios 125

Figura 12. Determinantes del nivel sérico de los marcadores exógenos de filtración. ... 133

Figura 13. Protocolo sugerido para investigación adicional de un individuo que demuestra una prueba positiva con tira reactiva para albuminuria/proteinuria o albuminuria/proteinuria cuantitativa 144

Figura 14. Distribución de la probabilidad de no linealidad..... 161

Figura 15. Resumen de estimaciones para los riesgos de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular asociada a niveles de fósforo, PTH y calcio en suero 199

Figura 16. Prevalencia de la deficiencia de 1,25(OH)2D3, 25(OH)D3, e hiperparatiroidismo por intervalos según la TFG. 204

Figura 17. Toma de decisiones para la remisión según TFG y albuminuria. 255

Figura 18. Modelo de cuidado de la ERC. 261

Figura 19. Proceso de vigilancia de la implementación de la guía de práctica clínica en las fases de atención del paciente con enfermedad renal crónica 295

Figura 20. Búsqueda y tamización de guías de práctica clínica sobre Enfermedad Renal Crónica 318

Figura 21. Puntuación obtenida en *Rigor metodológico* e *Independencia editorial* de las guías de práctica clínica sobre Enfermedad Renal Crónica, según AGREE II 330

Figura 22. Búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas de la literatura 347

Figura 23. Búsqueda, tamización y selección de ensayos clínicos aleatorizados..... 348

Figura 24. Evaluación de riesgo de sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la actualización. 351

Figura 25. Búsqueda, tamización y selección de estudios sobre implementación. 360

ANTECEDENTES

La alta morbilidad asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) determina la necesidad urgente para el país, de contar con una guía de práctica clínica (GPC) que oriente las decisiones respecto al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, con el propósito de mejorar la calidad de la atención en salud y el uso eficiente de los recursos.

A pesar de que Colombia cuenta con un proceso estructurado de desarrollo de guías, con una metodología sistemática, establecida a través de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano(1), la cual recomienda el desarrollo de guías *de novo*, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) ha identificado la necesidad de disponer de una GPC sobre ERC para la toma de decisiones rápidas en un corto periodo de tiempo, lo cual requiere implementar una vía metodológica diferente al desarrollo *de novo*.

Ante la necesidad establecida se decidió realizar un proceso de adopción de guías, sustentado en la búsqueda sistemática, identificación y calificación de calidad, de GPC basadas en la evidencia, que emitan recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la ERC, con el objetivo de seleccionar, mediante un proceso sistemático y participativo, la guía de mejor calidad metodológica y mayor independencia editorial, para su contextualización y adopción por parte del MSPS. El resultado de dicho proceso fue la selección y adopción de la “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”(2), de la organización *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, a partir de la cual se desarrolló el presente documento.

En este documento se presentan las recomendaciones de la guía KDIGO, que el grupo de trabajo para la adopción de la guía, compuesto por expertos en nefrología y en metodología, decidió adoptar, luego de un proceso de revisión de las mismas y una discusión con un panel de expertos temáticos. Además se presenta el resultado de una revisión sistemática para una de las recomendaciones que requirió actualización de la evidencia y una propuesta de implementación de la guía en Colombia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal se define como una anormalidad en la estructura y función del riñón con implicaciones para la salud de un individuo, que puede ocurrir de manera abrupta, resolverse o volverse crónica(2). Se estima que cerca de 500 millones de personas tienen ERC, siendo el 80 % de países de ingresos bajos y medios(3). En el 2010 se estimó una prevalencia de ERC en estadios 1 a 5, estandarizada por edad, en personas mayores de 20 años de 10,4 % en hombres y de 11,8 % en mujeres(4).

Debido a su alta prevalencia la ERC representa una importante carga de enfermedad(4). Es un factor de riesgo para enfermedad renal en últimos estadios, para enfermedad cardiovascular y para muerte prematura(5); en relación con la mortalidad por ERC, a partir de los datos del estudio *Carga global de la enfermedad 2013* se estimó un incremento del 36,9 % en la mortalidad entre 1990 y 2013(6).

En Colombia, de acuerdo con la cuenta de alto costo, en el año 2015 se identificaron 979 409 personas con ERC con una prevalencia de 2 personas por cada 100 habitantes. La prevalencia de ERC en estadio 5 fue de 66,8 por cada 100 000 habitantes siendo más alta en hombres. También se identificaron 34 469 personas con terapia de reemplazo renal, calculándose una prevalencia de 71,5 por 100 000 habitantes. En relación con la incidencia se identificaron 256 888 casos nuevos con diagnóstico de ERC en cualquier estadio, siendo la incidencia ajustada de 5,3 casos por cada 100 000 habitantes al año; la incidencia de ERC en estadio 5 fue de 12,3 por cada 100 000 habitantes al año(7).

La ERC fue considerada como una patología de alto costo en el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) por generar un fuerte impacto económico sobre las finanzas del sistema y afectar la calidad de vida del paciente y su familia(8).

Teniendo en cuenta la carga de enfermedad y los costos que representa la ERC para el país, es necesario proponer estrategias que permitan lograr un impacto positivo tanto en los desenlaces de salud de las personas con ERC como en el uso eficiente y racional de los recursos dirigidos a este propósito. Para esto se requiere de la disponibilidad e implementación de recomendaciones basadas en la evidencia, las cuales deben incluir intervenciones tanto de diagnóstico como de tratamiento, efectivas para el manejo de esta enfermedad.

Ante la identificación de este requerimiento, y en el marco del contrato interadministrativo 0142 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), se desarrolló el proceso metodológico de búsqueda, identificación y selección de guías de práctica clínica que cumplieran con los mejores estándares de calidad metodológica y con el alcance definido, correspondiente a la evaluación y manejo de la ERC en personas mayores de 18 años.

Con el fin de ajustar las recomendaciones a las condiciones del contexto y el sistema de salud nacional, se realizó un proceso de armonización a través de reuniones con expertos clínicos y de realización de consensos formales. Si alguna recomendación requirió modificación por razones propias del contexto colombiano, disponibilidad de medicamentos, aprobación de agencias regulatorias, acceso y arquitectura del sistema de

salud, dicho cambio fue incluido en una sección sobre ajuste para la implementación en el contexto colombiano.

Este proceso de adopción de recomendaciones, se complementó con la elaboración de una revisión sistemática de la literatura para actualizar la información proporcionada por la guía escogida para adopción, sobre el uso de agentes para la reducción de la hiperucicemia, y por un capítulo sobre la implementación de la guía, el cual dio lugar tanto a la determinación de recomendaciones trazadoras como a la identificación de indicadores para las mismas.

ALCANCE Y OBJETIVOS

Título de la guía

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en Colombia (Adopción)

Objetivo

Proponer recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la ERC en pacientes adultos de Colombia.

Población

Grupos que se consideran

- Pacientes de 18 años de edad o más, con sospecha o diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Grupos que no se consideran

- Pacientes que reciben terapia de reemplazo renal.
- Pacientes con enfermedad renal aguda y glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Mujeres embarazadas.

Ámbito asistencial

El ámbito asistencial es la atención primaria y especializada. La guía podrá ser usada por médicos generales, especialistas en nefrología, especialistas en medicina interna, especialistas en medicina familiar, enfermería y profesionales de la salud que trabajen en la atención a pacientes con ERC tales como nutricionistas, bacteriólogos, etc.

Aspectos clínicos centrales

- Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: estadificación, pronóstico y evaluación.
- Definición, identificación y predicción de la progresión de la enfermedad renal crónica.
- Manejo de la progresión y complicaciones de la enfermedad renal crónica.
- Referencia a especialistas.

Aspectos clínicos no cubiertos por la guía

Comorbilidad no relacionada con ERC.

Estatus

Esta es la versión final de la guía de práctica clínica.

SIGLAS[1]

ACR	Relación albúmina creatinina
ACS	Síndrome coronario agudo
AER	Tasa de excreción de albúmina
ARA	Bloqueador de los receptores de la angiotensina
BSA	Área de superficie corporal
CGA	Clasificación de la ERC a partir de la causa, tasa de filtración glomerular y albuminuria (causa, glomerultar filtration rate and albuminuria)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CrCl	Aclaramiento de creatinina
cTnI	Troponina cardíaca I
cTnT	Troponina cardíaca T
CVD	Enfermedad cardiovascular
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMU	Primera micción de la mañana
ERC	Enfermedada renal crónica
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GM	Guía metodológica para el desarrollo de guías de atención integral en el sistema de seguridad social en Colombia
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC 95 %	Intervalo de confianza al 95 %
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LHV	Hipertrofia ventricular izquierda
LRA	Lesión renal aguda
MDRD	Estudio *Modification of Diet in Renal Disease*
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NHANES	Encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey*

[1] Se presentan las siglas en su idioma original, excepto para enfermedad renal crónica (ERC), tasa de filtración glomerular (TFG) y lesión renal aguda (LRA)

NSF	Fibrosis sistémica neutrogénica
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Odds ratio
PCR	Razón proteína creatinina
PER	Tasa de excreción de proteínas
PREVEND	Estudio *Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease*
PTH	Hormona paratiroidea
RAAS	Sistema renina angiotensina aldosterona
RR	Riesgo relativo
RSL	Revisiones sistemáticas de la literatura
SCr	Creatinina sérica
SGSSS	Sistema general de salud y seguridad social
TFG	Tasa de filtración gomerular
TFGe	Tasa estimada de filtración gomerular
$TFGe_{creat}$	Tasa estimada de filtración gomerular basada en creatinina

GLOSARIO DE TÉRMINOS[2]

Términos epidemiológicos

Aleatorización	Proceso de asignar pacientes a los grupos de intervención y control de los ensayos clínicos utilizando un mecanismo verdaderamente aleatorio, como la tabla de números aleatorios o una lista de números aleatorios generada por ordenador en condiciones ciegas. Una aleatorización de pacientes correcta reduce el sesgo potencial en la asignación de pacientes, ya que tiende a neutralizar los factores de pronóstico conocidos y desconocidos al diseminarlos uniformemente entre los grupos de intervención y de control. La aleatorización es necesaria para el uso válido de muchas pruebas estadísticas. Los métodos de pseudoaleatorización (o asignación sistemática) basados en eventos como el día de la semana, nombre, fecha de nacimiento, etc., no son equivalentes a la aleatorización y pueden dar lugar a sesgos graves.(INHATA)
Análisis de costo efectividad	Tipo de estudio de evaluación económica en el que los costes se miden en unidades monetarias y los resultados en unidades no monetarias, p.ej. mortalidad o morbilidad reducida. (INHATA)
Calidad de vida	Mediciones de los resultados en pacientes que van más allá de las mediciones tradicionales de mortalidad y morbilidad, e incluyen otras dimensiones tales como fisiología, función, actividad social, cognición, emoción, sueño y reposo, energía y vitalidad, percepción de salud y satisfacción con la vida en general. (INHATA)
Cegamiento	Desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico. El objetivo del cegamiento es eliminar la posibilidad de que el conocimiento de la intervención recibida influya sobre los desenlaces sobre

[2]Los términos fueron obtenidos de INAHTA (http://htaglossary.net/Listado+de+t%C3%A9rminos) y la GPC Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care (https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/update-full-guideline-191905165)

	el paciente o sobre los comportamientos del investigador y afecte de ese modo los resultados. El cegamiento no siempre resulta práctico (p.ej. cuando se compara la cirugía con un tratamiento farmacológico), pero debe utilizarse siempre que sea posible y compatible con un cuidado óptimo del paciente. (INHATA)
Comorbilidad	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales a la que se está estudiando. (INHATA)
Cuidador	Persona, remunerada o no, que de manera regular proporciona toda clase de cuidados a otra persona que se encuentra enferma o discapacitada. Suele ser un familiar o amigo. (INHATA)
Efectividad	Beneficio (p.ej. en resultados en salud) que supone utilizar una tecnología para un determinado problema en condiciones generales o habituales, por ejemplo, para el médico de un hospital comunitario o para un paciente en su casa. Véase también efectividad clínica. (INHATA)
Eficacia	Beneficio que supone utilizar una tecnología para un determinado problema en condiciones idóneas, por ejemplo, un entorno de laboratorio, dentro del protocolo de un ensayo controlado aleatorio rigurosamente gestionado, o en un "centro de excelencia". (INHATA)
Ensayo clínico aleatorizado	Experimento de dos o más intervenciones en el que se asigna a personas elegibles una intervención mediante aleatorización. El uso de la aleatorización permite utilizar de forma válida una variedad de métodos estadísticos para comparar los resultados de las intervenciones. (INHATA)
Estudio de cohorte	Estudio observacional en el cual los resultados en un grupo de pacientes que recibieron una intervención se comparan con los resultados en un grupo similar, es decir la cohorte, contemporánea o histórica, de pacientes que no recibieron la intervención. En un estudio de cohorte apareado (o emparejado), los investigadores identifican (o realizan ajustes estadísticos para proporcionar) un grupo cohorte con unas características (p.ej. edad, género, gravedad de la enfermedad) lo más parecidas posibles a las del grupo sometido a la intervención. (INHATA)

Estudio observacional	Estudio en el cual los investigadores no manipulan el uso ni ofrecen una intervención (p.ej. no asignan pacientes a grupos de tratamiento y control), sino que sólo observan a los pacientes expuestos (y a veces a los no expuestos, como base de comparación) a la intervención e interpretan los resultados. Estos estudios están más sujetos a un sesgo de selección que los estudios experimentales como los ensayos controlados aleatorios. (INHATA)
Eventos adversos	Cualquier cambio nocivo, patológico o no intencionado en las funciones anatómicas, físicas o metabólicas evidente por signos físicos, síntomas y/o cambios microbiológicos producidos durante cualquier fase de un estudio clínico, estén o no relacionados con el tratamiento. Incluye la exacerbación de dolencias o eventos preexistentes, enfermedades intercurrentes, accidentes, la interacción con otros fármacos o el empeoramiento significativo de la enfermedad. (INHATA)
Extrapolación	Se refiere a la generalización de resultados a nivel poblacional. Medios para inferir, predecir, extender o proyectar los resultados más allá de lo registrado, observado o experimentado. (INHATA)
Grupo de control	Grupo de pacientes que sirve de base de comparación al evaluar los efectos de la intervención de interés administrada a los pacientes del grupo de tratamiento. Según las circunstancias del ensayo, un grupo de control puede no recibir tratamiento, o bien recibir un tratamiento “habitual” o “estándar”, o un placebo. Para que la comparación sea válida, la composición del grupo de control debería asemejarse al máximo posible a la del grupo de tratamiento. (INHATA)
Heterogeneidad	En el metanálisis la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones se distingue entre la "heterogeneidad estadística"(diferencias en los efectos declarados), la "heterogeneidad metodológica" (diferencias en el diseño de estudios) y la heterogeneidad clínica" (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios tamaño del efecto es mayor a la que cabría esperar

	por azar. Sin embargo, estas pruebas tienen escasa potencia estadística. (INHATA)
Intervalo de confianza	Representa el rango de incertidumbre sobre una estimación del efecto de un tratamiento. Se calcula a partir de las diferencias observadas en los resultados de los grupos de tratamiento y control, y del tamaño de la muestra de un estudio. El intervalo de confianza (IC) es el rango de valores por encima y por debajo de la estimación puntual que con determinada probabilidad incluye el verdadero valor del efecto del tratamiento. El uso de los IC presupone que un estudio proporciona una entre las numerosas muestras posibles que se podrían extraer si el estudio se repitiera muchas veces. Los investigadores normalmente utilizan IC del 90 %, 95 % o 99 %. Por ejemplo, un IC del 95 % indica que existe una probabilidad del 95 % de que el IC calculado a partir de un estudio dado incluya el verdadero valor del efecto de un tratamiento. Si el intervalo incluye un efecto de tratamiento nulo (por lo general es 0,0, pero es 1,0 si el efecto del tratamiento se calcula como odds ratio o riesgo relativo, no se puede rechazar la hipótesis nula de que el tratamiento no tiene efecto. (INHATA)
Ocultamiento de la asignación	Proceso utilizado para asignar pacientes a grupos alternativos en un estudio controlado aleatorio de una manera que impide (a la persona encargada de gestionar la asignación así como a los pacientes) conocer de antemano esta asignación. Los números de historia clínica o de identificación personal, o las fechas de nacimiento no resultan adecuados para ocultar la asignación. Algunos de los métodos adecuados de ocultamiento de la asignación son los planes de aleatorización centralizada y de sobres no traslúcidos, cerrados y numerados secuencialmente. (INHATA)
Odds ratio	Es una medida del efecto del tratamiento que compara la probabilidad de padecer un evento en el grupo de tratamiento con la probabilidad de padecerlo en el grupo control, es decir, Pt ÷ (1 - Pt) Pc ÷ (1 - Pc). Por ejemplo, si los resultados de un ensayo indican que la probabilidad de muerte en el grupo control es del 25 % y la probabilidad de muerte en el grupo de tratamiento del 10 %, la odds ratio sería 0,10 ÷ (1,0 – 0,10) ÷ (0,25 ÷ (1,0 – 0,25) = 0,33. (INHATA)
Placebo	Una sustancia o procedimiento inactivo administrado para satisfacer la expectativa de tratamiento de un paciente. En algunos ensayos controlados (sobre todo investigaciones de

	tratamientos a base de fármacos) se administran al grupo de control placebos elaborados para que los pacientes (y los proveedores, cuando es posible) no puedan diferenciarlos de la intervención verdadera, y se utilizan como base de comparación para determinar el efecto del tratamiento sometido a investigación. (INHATA)
Pronóstico	Predicción respecto al futuro curso y desenlace de la enfermedad de una persona. (INHATA)
Revisión sistemática	Forma de revisión estructurada de la literatura que aborda una cuestión formulada para ser respondida mediante un análisis de la evidencia, y que requiere medios objetivos de búsqueda en la literatura, la aplicación de criterios de inclusión y exclusión predeterminados a esta literatura, la evaluación crítica de la literatura pertinente, y la extracción y síntesis de los datos extraídos basados en la evidencia para formular hallazgos. Para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos pueden utilizarse optativamente métodos estadísticos. (INHATA)
Riesgo relativo	Razón de riesgo (estadístico) en el grupo de intervención con respecto al riesgo en el grupo de control. Un riesgo relativo de uno indica que no hay diferencia entre los grupos comparados. Para efectos no deseados, un RR inferior a uno indica que la intervención resultó eficaz para reducir el riesgo de ese resultado. (INHATA)
Seguimiento	Determinación de desenlaces, eventos u otros resultados en pacientes durante o después de una intervención, o durante el curso natural de la enfermedad o dolencia, a uno o varios intervalos de tiempo tras el inicio de la intervención u otra línea básica de observación. También: capacidad de los investigadores de recoger datos sobre todos los pacientes que se incluyeron o que de otra forma fueron identificados para un estudio a lo largo de toda su duración. En la medida en que se pierdan los datos sobre desenlaces importantes de los pacientes, p.ej., en pacientes que se trasladan o retiran del estudio por cualquier otro motivo, los resultados pueden verse afectados, especialmente si existen motivos sistemáticos por los cuales se pierde a un determinado tipo de paciente a la hora de realizarse el seguimiento. Los investigadores deberían notificar el número y tipo de pacientes que no se ha

	podido evaluar, para que se tenga en cuenta la posibilidad de sesgo. (INHATA)
Serie de casos	Estudio no controlado (prospectivo o retrospectivo) de una serie (sucesión) de pacientes consecutivos que reciben una determinada intervención y a quienes se sigue para observar sus resultados. (INHATA)
Sesgo	En general, cualquier factor que distorsione la verdadera naturaleza de un evento u observación. En las investigaciones clínicas, un sesgo es cualquier factor sistemático que no sea la intervención de interés que afecta la magnitud (es decir, tiende a aumentar o disminuir) de una diferencia observada en los resultados de un grupo de tratamiento y un grupo de control. El sesgo disminuye la exactitud (aunque no necesariamente la precisión) de una observación. La aleatorización es una técnica utilizada para disminuir esta forma de sesgo. El sesgo también se refiere a un prejuicio o punto de vista parcial que podría afectar la interpretación de un problema. Para disminuir este tipo de sesgo se utiliza una técnica denominada doble ciego. (INHATA)
Sesgo de publicación	Publicación poco representativa de los informes de investigación, lo cual no se debe a la calidad científica de la investigación sino a otras características, p.ej. la tendencia de los investigadores a presentar, y de los editores a aceptar, informes de investigación positivos (es decir, aquellos cuyos resultados muestran un efecto de tratamiento beneficioso de una intervención nueva). Así, por ejemplo, las revisiones sistemáticas que no incluyen estudios no publicados que de otro modo resultarían aptos pueden sobrestimar el verdadero efecto de una intervención. Otras fuentes potenciales de sesgo de publicación son la reputación o afiliación de los autores, y el idioma de publicación. (INHATA)
Significancia estadística	A partir de los resultados de un test estadístico se valora que una intervención tiene un efecto estadísticamente significativo cuando las diferencias observadas entre el grupo de tratamiento y el grupo control son lo suficientemente grandes como para que no sea probable que esas diferencias se hayan debido al azar. En ese caso se rechaza la hipótesis nula. El valor de significación estadística indica la probabilidad de que las diferencias observadas se hayan producido por azar, no aportando información sobre la magnitud del efecto. Por ejemplo, un valor p de 0,05 para una diferencia de riesgo del

	10 % indicaría que la probabilidad de que esa diferencia de riesgo se haya producido por azar es menos que una entre veinte, resultando estadísticamente significativa. Aunque los valores de corte son siempre arbitrarios, es habitual establecer un nivel p de 0,05; 0,01 en meta-análisis, o 0,10 para la evaluación de interacciones. (INHATA)
Tamaño de muestra	Número de pacientes estudiados en un ensayo, incluido los grupos de tratamiento y control, según sea aplicable. En general, un tamaño de muestra más grande reduce la probabilidad de cometer un error de tipo I (positivo falso) (α) y aumenta el poder del estudio, es decir, reduce la probabilidad de cometer un error de tipo II (negativo falso) (β). Los tamaños de muestra grandes reducen el efecto de la variación aleatoria sobre la estimación del efecto de un tratamiento. Al diseñar un estudio, el tamaño deseado de la muestra puede calcularse utilizando fórmulas estadísticas basadas en los niveles aceptables de α y β, la diferencia entre los grupos de intervención considerados como clínicamente importantes y la varianza asociada. (INHATA)
Valor p	En el contraste de hipótesis, la probabilidad de que una diferencia observada entre los grupos de intervención y de control se deba sólo al azar si la hipótesis nula es cierta. Si p es inferior al nivel α (normalmente 0,01 o 0,05) elegido antes del estudio, se rechaza la hipótesis nula. (INHATA)
Valor predictivo negativo	Es una característica operativa de una prueba diagnóstica. El valor predictivo negativo es el porcentaje de personas con una prueba negativa que realmente no tienen la enfermedad, determinado de la siguiente manera: [negativos verdaderos ÷ (negativos verdaderos + negativos falsos)]. Varía según la prevalencia de la enfermedad en la población de interés. (INHATA)
Valor predictivo positivo	Característica operativa de una prueba diagnóstica; el valor predictivo positivo es el porcentaje de personas con una prueba positiva que realmente padecen la enfermedad, determinado de la siguiente manera: positivos verdaderos ÷ (positivos verdaderos + positivos falsos). Varía según la prevalencia de la enfermedad en la población de interés. (INHATA)

Términos específicos

Albuminuria	Presencia de albumina en la orina (NICE)
Antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona	Medicamento que bloquea o inhibe el sistema renina angiotensina-aldosterona incluyendo inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores directos de la renina y antagonistas de la aldosterona. (NICE)
Antiplaquetarios	Medicamentos que disminuyen la agregación de plaquetas e inhiben la formación de trombos. Estos incluyen la aspirina, el ticagrelor, clopidogrel y prasugrel. (NICE)
Bloqueador de los receptores de la angiotensina	Medicamento que bloquea la activación de los receptores AT1 de la angiotensina II que causa la vasodilatación, reduce la secreción de vasopresina, y reduce la producción y secreción de aldosterona. Se utilizan para el control de la tensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva. (NICE)
Cistatina C	Es un marcador endógeno usado para estimar la función renal. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular producido por todas las células nucleadas y normalmente se elimina de la sangre por los riñones. A medida que la enfermedad renal progresa, el nivel de cistatina C en la sangre aumenta. (NICE)
Creatinina sérica	Marcador endógeno usado para estimar la función renal. La creatinina se deriva de los músculos del cuerpo y, normalmente, se elimina de la sangre por los riñones. A medida que la enfermedad renal progresa, el nivel de creatinina en la sangre aumenta. (NICE)
Enfermedad renal crónica	Anomalías de la estructura o función del riñón presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud. (NICE)
Hematuria	Es la presencia de sangre en la orina; a menudo es un síntoma de enfermedad del tracto urinario. (NICE)
Hiperfiltración	Es la elevación de la tasa de filtración glomerular (NICE)

Hiperparatiroidismo	El exceso de actividad de la glándula paratiroidea que resulta en exceso de producción de hormona paratiroidea. (NICE)
Hiperpotasemia	Concentración de potasio anormalmente alta en la sangre, lo más a menudo debido a la excreción renal defectuosa, como en la enfermedad renal. (NICE)
Hiperuricemia	Concentración anormal de ácido úrico en la sangre, ya sea como resultado de una mayor producción o disminución de la excreción de ácido úrico. (NICE)
Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina	Medicamento que inhibe la enzima convertidora de la angiotensina la cual es importante para la formación de la angiotensina II. Estos inhibidores son usados para el control de la tensión arterial y para la insuficiencia cardiaca congestiva. (NICE)
Lesión renal aguda	Conocida previamente como falla renal aguda. Es un amplio espectro de la lesión de los riñones (no solo la falla) y se caracteriza por la rápida perdida de la función renal. (NICE)
Proteinuria	Presencia de proteína en orina. (NICE)
Terapia de reemplazo renal	Término usado para abarcar los tratamientos de soporte vital para la lesión renal aguda o enfermedad renal crónica en fase terminal. Incluye: hemodiálisis, hemofiltración, diálisis peritoneal y el trasplante renal. (NICE)

1. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron gradadas con el sistema GRADE, el cual propone dos categorías fuerte o condicional. Los autores de la guía KDIGO dejaron una categoría adicional “No gradada” y el grupo desarrollador añadió puntos de buena práctica clínica. A continuación se presentan las categorías de las recomendaciones.

Recomendación fuerte (Se recomienda…)	La mayoría de los pacientes debería recibir la acción propuesta y la mayoría ellos quisiera recibirla. La recomendación puede considerarse como candidata para desarrollar una política o medida de desempeño.
Recomendación condicional (Se sugiere…)	Las diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, las cuales deben considerarse teniendo en cuenta sus valores y preferencias. La mayoría de los pacientes quisiera el curso de acción propuesto pero muchos no lo quisieran. La recomendación requiere debate e involucramiento de los implicados antes de determinarse alguna política.
Recomendación sin gradar	Se proporciona orientación basada en el sentido común acerca de temas que no permitieron una aplicación adecuada de las herramientas para la evaluación de la evidencia, tales como intervalos de monitorización, asesoría, referencia. Aunque se escriben forma declarativa, no deben interpretarse como recomendaciones más fuertes que las recomendaciones gradadas.
Punto de buena práctica ✓	Se refiere a prácticas en las que no es necesaria la conducción de investigación adicional para determinar el curso de acción y en las que existe un obvio balance en el que los efectos deseables superan a los indeseables.

Además de la fuerza de la recomendación se presenta la calidad de la evidencia global en la que se basa la conducta propuesta, de acuerdo con el sistema GRADE, como se presenta a continuación.

Calidad de la evidencia	**Alta**	El grupo desarrollador tiene confianza en que el efecto verdadero es muy cercano a la estimación del efecto.
	Moderada	Es probable que el efecto verdadero esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
	Baja	El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
	Muy baja	La estimación del efecto es muy incierta, frecuentemente estará lejos del efecto verdadero.

Las recomendaciones marcadas con una llave ( ) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

1.1. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC)

1.1.1. Definición de la ERC

1. La enfermedad renal crónica se define como anomalías, de la estructura o función del riñón, presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud.

(Sin Gradar)

Criterios para la enfermedad renal crónica (cualquiera de ellos presente por más de 3 meses)	
Marcadores de daño renal (uno o más)	Albuminuria (AER ≥ 30mg/24 horas; ACR ≥30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) Anormalidades del sedimento urinario Anormalidades de electrolitos y otras anormalidades debido a trastornos tubulares Anormalidades detectadas mediante histología Anormalidades estructurales detectadas a través de imágenes Historia de trasplante de riñón
TFGe disminuida	TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG G3a-G5)

Abreviaturas: AER, tasa de excreción de albúmina; ACR, relación albúmina creatinina; (TFGe), tasa estimada de filtración glomerular.

1.1.2. Estadificación de la ERC

2. Se recomienda clasificar la enfermedad renal crónica con base en la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular y la categoría de la albuminuria.

***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada*)**

3. Asigne la causa de la enfermedad renal crónica con base en la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y la localización en el riñón de los hallazgos patológico-anatómicos observados o presuntos.

(*Sin Gradar*)

4. Asigne las categorías de tasa de filtración glomerular como aparece a continuación:

(*Sin Gradar*)

Categorías TFG en ERC

Categoría TFG	TFG (ml(min/1,73 m^2)	Términos
G1	≥ 90	Normal o alta
G2	60-89	Disminución leve*
G3a	45-59	Disminución leve a moderada
G3b	30-44	Disminución moderada a severa
G4	15-29	Disminución severa
G5	< 15	Falla renal

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular.
*En relación con el nivel de adultos jóvenes.
En ausencia de evidencia de daño renal, ni la categoría G1 ni la G2 para TFG cumplen los criterios para ERC.

5. Asigne las categorías de albuminuria* como aparece a continuación:

(Sin Gradar)

*Tenga en cuenta que cuando la medición de albuminuria no está disponible, pueden sustituirse los resultados de la tira reactiva de orina.

Categorías de albuminuria en ERC

	AER	ACR (equivalente aproximado)		
Categoría	**(mg/24 horas)**	**(mg/mmol)**	**(mg/g)**	**Términos**
A1	< 30	< 3	< 30	Normal a incremento moderado
A2	30-300	3-30	30-300	Incremento moderado*
A3	> 300	> 30	> 300	Incremento severo**

Abreviaturas: AER, tasa de excreción de albúmina; ACR, relación albúmina creatinina; ERC, enfermedad renal crónica.
* En relación con el nivel de jóvenes adultos.
**Incluyendo síndrome nefrítico (excreción de albúmina usual mayor de 2200 mg/24 horas [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

1.1.3. Predicción del pronóstico de ERC

6. Identifique las siguientes variables al predecir el riesgo de enfermedad renal crónica: 1) causa de la enfermedad renal crónica; 2) categoría en la tasa de filtración glomerular; 3) categoría de albuminuria; 4) otros factores de riesgo y comorbilidades.

(*Sin Gradar*)

7. En el caso de poblaciones con enfermedad renal crónica, agrupe en categorías de riesgo las categorías de la tasa de filtración glomerular y de albuminuria con riesgo relativo similar en términos de desenlaces de la enfermedad renal crónica.

(Sin Gradar)

Pronóstico de la enfermedad renal crónica, por Categorías de TFG y de Albuminuria: KDIGO 2012				**Categorías de albuminuria persistente Descripción y rango**		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal a incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías TFG (ml/min/ 1,73 m²) Descripción y rango	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución de leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44			
	G4	Disminución severa	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Verde: riesgo bajo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no hay enfermedad renal crónica); Amarillo: riesgo mayor moderado; Naranja: riesgo alto; Rojo: riesgo muy alto. TFG: tasa de filtración glomerular.

1.1.4. Evaluación de la enfermedad renal crónica

1.1.4.1. Evaluación de la cronicidad y de la causa

8. En personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m² (Categorías TFG: G3a a G5) o marcadores de daño renal, revise la historia

pasada y las mediciones anteriores para determinar la duración de la enfermedad renal.

- Si la duración es mayor a 3 meses, se confirma la enfermedad renal crónica. Siga las recomendaciones para la enfermedad renal crónica.
- Si la duración no es mayor a 3 meses o no es clara, la enfermedad renal crónica, no está confirmada. Los pacientes pueden tener enfermedad renal crónica, o enfermedades renales agudas (incluyendo lesión renal aguda), o ambas, y los exámenes deben repetirse como corresponde.

(Sin Gradar)

Punto de buena práctica clínica

✓ Evalúe el contexto clínico, incluyendo la historia personal y familiar, factores sociales y ambientales, medicamentos, examen físico, mediciones de laboratorio, imágenes y diagnóstico patológico para determinar las causas de la enfermedad renal.

1.1.4.2. Evaluación de la TFG

9. Se recomienda el uso de la creatinina sérica y una ecuación de cálculo de la tasa de filtración glomerular para la evaluación inicial.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

10. Se recomienda a los médicos:

- utilizar una ecuación en el cálculo de la tasa de filtración glomerular para derivar la tasa de filtración a partir de la creatinina sérica ($TFGe_{creat}$) en lugar de apoyarse solamente en la concentración de creatinina sérica.
- comprender las situaciones en las que la $TFGe_{creat}$ es menos precisa*.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

*Los cálculos de la TFG son menos precisos en condiciones de desgaste muscular y amputación donde sobreestima el valor, y en culturistas donde subestima el valor.

11. Se recomienda a los laboratorios clínicos:

- Medir la creatinina sérica haciendo uso de una prueba específica con calibración trazable a los materiales estándares de referencia internacionales y el menor sesgo en comparación con la metodología de referencia de la dilución isotópica con espectrometría de masas.
- Reportar la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina ($TFGe_{creat}$) además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especificar la ecuación utilizada siempre que reporten la $TFGe_{creat}$.
- Reportar la $TFGe_{creat}$ en adultos utilizando la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Es aceptable una ecuación de cálculo alternativa para la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina si se ha demostrado que mejora la precisión de las estimaciones de la TFG en comparación con la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009.

Cuando se esté reportando la creatinina sérica:

- Se recomienda reportar la concentración de creatinina sérica y redondearla al número entero más cercano cuando se exprese en unidades internacionales estándar (µmol/l) y redondearla al percentil entero más cercano cuando se exprese en unidades convencionales (mg/dl).

Cuando se esté reportando la $TFGe_{creat}$:

- Se recomienda que la $TFGe_{creat}$ se reporte y se redondee al número entero más cercano y en relación con una superficie corporal de 1,73 m^2 en adultos utilizando las unidades ml/min/1,73 m^2.
- Se recomienda reportar como “disminuidos” los niveles de $TFGe_{creat}$ menores de 60 ml/min/1,73 m^2.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

12. Se sugiere medir la tasa de filtración glomerular utilizando un marcador exógeno de filtración bajo circunstancias en las que una verificación más precisa de la tasa de filtración glomerular impacte las decisiones sobre el tratamiento.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

2009 CKD-EPI ecuación para creatinina:

$141 \times \min(SCr/k, 1)^{\alpha} \times \max(SCr/k, 1)^{-1,209} \times 0.993^{Edad}$ [×1,018 si es mujer] [×1,159 si es de raza negra]

Donde SCr es creatinina sérica (en mg/dl), k es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, α es -0,329 para mujeres y -0,411 para hombres, min es el mínimo de SCr/k o 1, y max es el máximo de SCr/k o 1.

Ecuación por sexo y nivel de creatinina sérica

Sexo	Creatinina sérica	Ecuación para estimar tasa de filtración glomerular
Mujer	≤0,7 mg/dl (≤62 µmol/l)	$144 \times (SCr/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{Edad}$ [×1,159 si es de raza negra]
Mujer	>0,7 mg/dl (>62 µmol/l)	$144 \times (SCr/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}$ [×1,159 si es de raza negra]
Hombre	≤0,9 mg/dl (≤80 µmol/l)	$141 \times (SCr/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{Edad}$ [×1,159 si es de raza negra]
Hombre	>0,9 mg/dl (>80 µmol/l)	$141 \times (SCr/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}$ [×1,159 si es de raza negra]

1.1.4.3. Evaluación de la albuminuria

13. Se sugiere utilizar las siguientes medidas para la evaluación inicial de la proteinuria (en orden descendente de preferencia; en todos los casos se prefiere una muestra de orina tomada a primera hora de la mañana)

- relación albúmina creatinina en orina;
- razón proteína creatinina en orina;
- análisis de orina mediante tiras reactivas para proteínas totales con lectura automatizada;
- análisis de orina mediante tiras reactivas para proteínas totales con lectura manual.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

14. Se recomienda a los laboratorios clínicos reportar la relación albúmina creatinina y la razón proteína creatinina en muestras de orina no minutada además de la concentración de albúmina o concentraciones de proteinuria.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

15. Los médicos deben entender los escenarios que pueden afectar la interpretación de las mediciones de la albuminuria y deben ordenar pruebas confirmatorias tal como se indica:

- Confirmar la albuminuria y la proteinuria positiva según tiras reactivas mediante medición cuantitativa en laboratorio y expresarla, siempre que sea posible, como razón frente a la creatinina.
- Confirmar la relación albúmina creatinina mayor o igual a 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) en una muestra de orina aleatoria no minutada con una muestra posterior de orina tomada a primera hora de la mañana.
- Si se requiere una estimación más exacta de albuminuria o de proteinuria total, medir la tasa de excreción de albúmina o la tasa total de excreción de proteína en una muestra de orina minutada.

(*Sin Gradar*)

1.1.4.4. Evaluación de proteína tubular

16. Si se tiene sospecha significativa de proteinuria no albúmina, utilice pruebas para proteínas específicas de la orina (por ejemplo, α_1-microglobulina, cadenas monoclonales pesadas o livianas, [conocidas en algunos países como proteínas de “Bence Jones”]).

(*Sin Gradar*)

Puntos de buena práctica clínica

✓ Los laboratorios no deben volver a utilizar el término microalbuminuria**.**

1.2: Definición, identificación y predicción de la progresión de la enfermedad renal crónica

1.2.1. Definición e identificación de la progresión de la enfermedad renal crónica

1.2.1.1. Frecuencia de evaluación de la enfermedad renal crónica

17. Evalúe la tasa de filtración glomerular y la albuminuria por lo menos anualmente en personas con enfermedad renal crónica. Evalúe la tasa de filtración glomerular y la albuminuria con más frecuencia en individuos con un riesgo más alto de progresión, y/o cuando la medición impacte las decisiones terapéuticas (ver la figura que aparece a continuación).

(Sin Gradar)

Guía para la frecuencia de monitorización (número de veces por año) por tasa de filtración glomerular (TFG) y categoría de Albuminuria				**Categorías de albuminuria persistente Descripción y rango**		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal a incremento	Incremento moderado	Incremento severo
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmo	<300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías TFG (ml/min/ 1,73 m²) Descripción y rango	G1	Normal o alto	≥90	1 si es ERC	1	2
	G2	Disminución leve	60-89	1 si es ERC	1	2
	G3a	Disminución de leve a	45-59	1	2	3
	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44	2	3	3
	G4	Disminución severa	15-29	3	3	4+
	G5	Falla renal	<15	4+	4+	4+

Cuadro sobre tasa de filtración glomerular (TFG) y albuminuria para reflejar el riesgo de progresión por intensidad del color (verde, amarillo, naranja, rojo, rojo profundo). Los números en las celdas son una guía con respecto a la frecuencia de la monitorización (número de veces al año).

1.2.1.2. Definición de la progresión de la ERC

18. Defina la progresión de la enfermedad renal crónica con base en uno o más de los siguientes elementos:

- Disminución en la categoría de la tasa de filtración glomerular (≥ 90 [G1], 60-89 [G2], 45-49 [G3a], 30-44 [G3b], 15-29 (G4], < 15 [G5] ml/min/1,73 m^2). Un descenso incuestionable en la tasa estimada de filtración glomerular se define como un descenso en la categoría acompañado por una caída del 25 % o mayor en la tasa estimada de filtración glomerular a partir de la línea basal.
- La progresión rápida se define como como una disminución sostenida en la tasa estimada de filtración glomerular de más de 5 ml/min/1,73 m^2/año.
- La confianza en la determinación de la progresión aumenta con un número mayor de mediciones de creatinina sérica y la duración del seguimiento.

(Sin Gradar)

Puntos de buena práctica clínica

✓ Reconozca que las pequeñas fluctuaciones en la tasa de filtración glomerular son comunes y no indican necesariamente que hay progresión.

1.2.1.3. Manejo inicial de pacientes con progresión de la ERC

✓ En personas con progresión de enfermedad renal crónica revise el manejo actual, examine causas reversibles de progresión, y considere la remisión a un especialista.

1.2.2. Predictores de progresión

Punto de buena práctica clínica

✓ Identifique los factores asociados a la progresión de la enfermedad renal crónica para informar el pronóstico. Estos incluyen la causa de la enfermedad renal crónica, el nivel de la tasas de filtración glomerular, el nivel de albuminuria, edad, sexo, raza/etnia, tensión arterial elevada, hiperglucemia, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, historia de enfermedad cardiovascular, exposición continuada a agentes nefrotóxicos, y otros.

1.3. Manejo de la progresión y de las complicaciones de la enfermedad renal crónica

1.3.1. Prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica

1.3.1.1. Tensión arterial e interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona

19. Individualice las metas y los agentes relacionados con la tensión arterial según la edad, enfermedad cardiovascular coexistente y otras comorbilidades, riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica, presencia o ausencia de retinopatía (en pacientes con enfermedad renal crónica y con diabetes), y tolerancia al tratamiento tal como se describe en la Guía *KDIGO 2012 Blood Pressure Guideline*.

(Sin Gradar)

20. Ajuste los regímenes de tratamiento de la tensión arterial en ancianos con enfermedad renal crónica considerando cuidadosamente la edad, las comorbilidades y otras terapias, con escalamiento gradual del tratamiento y atención cuidadosa a los eventos adversos relacionados con el tratamiento para la tensión arterial, incluyendo trastornos electrolíticos, deterioro agudo de la función renal, hipotensión ortostática, y efectos secundarios de los medicamentos.

(Sin Gradar)

21. Se recomienda tratar con medicamentos antihipertensivos a los adultos diabéticos y no diabéticos, con enfermedad renal crónica y con una excreción de albúmina urinaria inferior a 30 mg/24 horas (o equivalente*), cuya tensión arterial en consultorio sea consistentemente superior a 140 mm Hg (sistólica) o inferior a 90 mm Hg (diastólica), con el fin de mantener una tensión arterial que sea consistentemente menor o igual a 140 mm Hg (sistólica) y menor o igual a 90 mm Hg (diastólica).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

22. Se sugiere tratar con medicamentos antihipertensivos a los adultos diabéticos y no diabéticos, con enfermedad renal crónica y con una excreción de albúmina urinaria superior o igual a 30 mg/24 horas (o equivalente*), cuya tensión arterial en consultorio sea consistentemente superior a 130 mm Hg (sistólica) o superior a 80 mm Hg (diastólica), con el fin de mantener una tensión

arterial que sea consistentemente inferior o igual 130 mm Hg (sistólica) e inferior o igual a 80 mm Hg (diastólica).

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

23. Se sugiere utilizar un bloqueador de los receptores de la angiotensina o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en adultos diabéticos con enfermedad renal crónica y una excreción de albúmina urinaria de 30-300 mg/24 horas (o equivalente*).

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

24. Se recomienda utilizar un bloqueador de los receptores de la angiotensina o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en adultos diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica y con una excreción de albúmina urinaria superior a 300 mg/24 horas (o equivalente*).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

25. No existe suficiente evidencia para recomendar la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina con un bloqueador de los receptores de angiotensina para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica.

(Sin Gradar)

*Los equivalentes aproximados para una tasa de excreción de albúmina por 24 horas –expresada como tasa de excreción de proteínas por 24 horas, relación albúmina creatinina, razón proteína creatinina y resultados de proteínas en tiras reactivas– se presentan en la tabla 4.-

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ Indague acerca de vértigo postural y verifique con regularidad la hipotensión postural cuando esté tratando pacientes que tienen enfermedad renal crónica con medicamentos antihipertensivos.

1.3.1.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de lesión renal aguda (LRA)

26. Se recomienda considerar en riesgo mayor de lesión renal aguda a todas las personas con enfermedad renal crónica.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica, deben seguirse las recomendaciones detalladas en la guía *KDIGO LRA Guideline* para el manejo de aquellos en riesgo de lesión renal aguda durante enfermedad intercurrente, o cuando están participando en investigación y procedimientos que probablemente incrementen el riesgo de lesión renal aguda.

1.3.1.3. Ingesta de proteínas

27. Se sugiere disminuir la ingesta de proteínas a 0,8 g/kg/día en adultos con diabetes o sin diabetes y con un tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/ 1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5), mediante educación apropiada.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja (para adultos con diabetes) y moderada (para adultos sin diabetes))

28. Se sugiere evitar una alta ingesta de proteínas (> 1,3 g/kg/día) en adultos con enfermedad renal crónica en riesgo de progresión.

(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja)

1.3.1.4. Control glucémico

29. Se recomienda un objetivo de hemoglobina glucosilada aproximado al 7,0 % (53 mmol/mol) con el fin de prevenir o retardar la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluyendo nefropatía diabética.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

30. No se recomienda tratar con un objetivo inferior al 7,0 % para hemoglobina glucosilada (< 53 mmol/mol) en pacientes en riesgo de hipoglucemia.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada)

31. Se sugiere ampliar el objetivo de hemoglobina glucosilada por encima de 7,0 % (53 mmol/mol) en personas con comorbilidades o expectativa de vida limitada y en riesgo de hipoglucemia.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica y diabetes, el control glucémico debe ser parte de una estrategia multifactorial de intervención que aborde el control de la tensión arterial y el riesgo cardiovascular, promocionando el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de la angiotensina, estatinas y terapia antiplaquetaria cuando sea clínicamente indicado.

1.3.1.5. Ingesta de sal

32. Se recomienda disminuir la ingesta de sal a menos de 90 mmol de sodio por día (correspondiente a 5 g de cloruro de sodio) en adultos, a menos que esté contraindicado.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)

1.3.1.6. Estilo de vida

33. Se recomienda estimular a las personas con enfermedad renal crónica para realizar actividad física compatible con la salud y la tolerancia cardiovascular (con una meta de por lo menos 30 minutos cinco veces a la semana), alcanzar un peso saludable (índice de masa corporal entre 20 y 25), y dejar de fumar.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)

1.3.1.7. Asesoría dietética adicional

34. Se recomienda que las personas con enfermedad renal crónica reciban asesoría e información de expertos con respecto a la dieta, en el contexto de un programa educativo, ajustado a la gravedad de la enfermedad renal crónica y a la necesidad de intervenir en la ingesta de sal, fosfato, potasio y proteínas cuando sea indicado.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

1.3.2. Complicaciones asociadas con la pérdida de la función renal

1.3.2.1. Definición e identificación de anemia en enfermedad renal crónica

35. Diagnostique anemia en adultos con enfermedad renal crónica cuando la concentración de hemoglobina sea inferior a 13,0 g/dl (< 130 g/l) en hombres inferior a 12,0 g/dl en mujeres.

(Sin Gradar)

1.3.2.2. Evaluación de anemia en personas con enfermedad renal crónica

36. Para identificar la anemia en personas con enfermedad renal crónica, mida la concentración de hemoglobina:

- cuando esté clínicamente indicado en personas con una tasa de filtración glomerular igual o superior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G1 a G2);
- por lo menos anualmente en personas con una tasa de filtración glomerular entre 30 y 59 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G3b);
- por lo menos dos veces al año en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5).

(Sin Gradar)

1.3.3. Enfermedad metabólica ósea en pacientes con enfermedad renal crónica incluyendo anormalidades en laboratorio

1.3.3.1. Evaluación de calcio, fostato, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina

37. Se recomienda medir los niveles séricos de calcio, fosfato, hormona paratiroidea y actividad de fosfatasa alcalina por lo menos una vez en adultos con una tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5) con el fin de determinar los valores en línea de base e informar las ecuaciones predictivas en caso de utilizarlas.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

1.3.3.2. Evaluación de densidad mineral ósea

38. No se sugiere realizar pruebas de densidad mineral ósea de manera rutinaria en aquellos con tasa de filtración glomerular estimada inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5), ya que la información puede ser confusa o inútil.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

1.3.3.3. Manejo de niveles de fostato sérico y hormona paratiroidea

39. En personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5), se sugiere mantener las concentraciones de fosfato sérico en el rango normal de acuerdo con los valores locales de referencia de laboratorio.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

40. No se conoce el nivel óptimo de hormona paratiroidea en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5). Se sugiere que las personas con niveles de hormona paratiroidea intacta por encima del límite superior de la prueba se evalúen en primer lugar para hiperfosfatemia, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

1.3.3.4. Suplementación de vitamina D y bifosfonatos en personas con enfermedad renal crónica

41. No se sugiere prescribir de manera rutinaria suplementos de vitamina D o análogos de vitamina D, en ausencia de deficiencia sospechada o documentada, para suprimir concentraciones elevadas de hormona paratiroidea en personas con enfermedad renal crónica que no están en diálisis.

(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia moderada)

42. No se sugiere prescribir tratamiento con bifosfonatos en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5) sin una fundamentación clínica sólida.

(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia moderada)

1.3.4. Acidosis

43. Se sugiere administrar tratamiento con suplementos orales de bicarbonato a personas con enfermedad renal crónica y concentraciones de bicarbonato sérico inferiores a 22 mmol/l, con el fin de mantener el bicarbonato sérico dentro del rango normal, a menos que esté contraindicado.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

1.4. Otras complicaciones de la enfermedad renal crónica: enfermedad cardiovascular, dosificación de los medicamentos, seguridad del paciente, infecciones, hospitalizaciones y advertencias sobre la investigación de las complicaciones de la enfermedad renal crónica

1.4.1. Enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular

1.4.1.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular

44. Se recomienda considerar en riesgo creciente de enfermedad cardiovascular a todas las personas con enfermedad renal crónica

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

1.4.1.2. Manejo de la enfermedad cardiovascular

45. Se recomienda ofrecer el mismo nivel de atención para cardiopatía isquémica en pacientes con ERC independientemente de la comorbilidad renal.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

46. Se sugiere ofrecer tratamiento con agentes antiplaquetarios a los adultos con enfermedad renal crónica, en riesgo de eventos arterioescleróticos, a menos que haya un riesgo mayor de hemorragia que debe confrontarse con los posibles beneficios cardiovasculares.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

1.4.1.3. Manejo de la falla cardíaca

47. Se sugiere ofrecer la misma atención para la falla cardíaca a las personas con enfermedad renal crónica como la que se ofrece a las personas sin enfermedad renal crónica.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica y falla cardíaca, cualquier escalamiento en la terapia y/o deterioro clínico debe llevar a la monitorización de la tasa de filtración glomerular estimada y de la concentración del potasio sérico.

1.4.2. Advertencias cuando se interpretan los exámenes para enfermedad cardiovascular en personas con enfermedad renal crónica

1.4.2.1. BNP/N-terminal-proBNP (NT-proBNP)

48. En personas con una tasas de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5), se recomienda interpretar las concentraciones séricas de péptidos natriuréticos BNP/NT-proBNP con cautela y en relación con la tasa de filtración glomerular y la falla cardíaca.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

1.4.2.2. Troponinas

49. En personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5), se recomienda interpretar las concentraciones séricas de troponina con cautela con respecto al diagnóstico de síndrome coronario agudo.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

1.4.2.3. Pruebas no invasivas

50. Se recomienda investigar la presencia de enfermedad cardíaca subyacente y otros trastornos en personas con enfermedad renal crónica con dolor torácico, de la misma manera que se hace en personas sin enfermedad renal crónica (e iniciar de forma similar el tratamiento subsecuente).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

51. Se sugiere que los médicos estén familiarizados con las limitaciones de las pruebas cardíacas no invasivas (por ejemplo, prueba de esfuerzo, imágenes nucleares, ecocardiografía, etc.) en adultos con enfermedad renal crónica e interpreten los resultados de manera correspondiente.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

1.4.3. Enfermedad renal crónica y enfermedad arterial periférica

52. Se recomienda examinar con regularidad a los adultos con enfermedad renal crónica en busca de signos de enfermedad arterial periférica y considerarlos en las terapias usuales.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

53. Se sugiere ofrecer una evaluación por podología a los adultos con enfermedad renal crónica y diabetes.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)

1.4.4. Manejo de la medicación y seguridad del paciente en la enfermedad renal crónica

54. Se recomienda tener en cuenta la tasa de filtración glomerular cuando se dosifiquen los medicamentos

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

55. Cuando se requiere precisión para la dosificación (debido a un rango terapéutico estrecho o tóxico) y / o las estimaciones pueden ser no confiables (por ejemplo, debido a la baja masa muscular), se recomiendan métodos basados en la cistatina C o la medición directa de la tasa de filtración glomerular**.

*** Esta recomendación está dirigida a pacientes con aumento crónico de creatinina (fisicoculturistas) o reducción crónica de creatinina (condición de desgaste muscular, amputación y desnutrición).*

Los medicamentos con rango terapéutico estrecho que se deben considerar son aquellos que requieren un ajuste preciso a filtración glomerular y no tengan disponible medición de niveles; específicamente agentes de quimioterapia: platinos (oxaliplatino, cisplatino, carboplatino), alkilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, temosolamida), metrotexate, bleomicina, capecitabine, mitomicina c, melfalan, topotecam, ATRA (tretinoin), carmustine, citarabina, dacarbazina, fludarabina, gemcitabine, hidroxiurea, lenalidomida, mercaptupurina.

Fuente: Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. Nature reviews Nephrology. 2009 Aug;5(8):450-62

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)

56. Se recomienda la descontinuación temporal de medicamentos potencialmente nefrotóxicas o excretados por los riñones en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) que tienen enfermedad intercurrente grave que aumenta el riesgo de lesión renal aguda. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de aldosterona, inhibidores directos de la renina), diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, metformina, litio y digoxina.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)

57. Se recomienda que los adultos con enfermedad renal crónica tengan consulta médica antes de utilizar medicinas que no requieren prescripción o suplementos proteicos nutricionales.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

58. No se recomienda utilizar remedios herbales en personas con enfermedad renal crónica.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada)

59. Se recomienda continuar la metformina en personas con una tasa de filtración glomerular igual o superior a 45ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G1 a G3a); su uso debe revisarse en aquellos con una tasa de filtración glomerular de 30 a 44 ml/min/1,73 m^2 (Categoría TFG: G3b); y debe descontinuarse en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)

60. Se recomienda monitorizar con regularidad la tasa de filtración glomerular, electrolitos y niveles de medicamentos en todas las personas que toman agentes potencialmente nefrotóxicos, tales como el litio e inhibidores de la calcineurina.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ A las personas con enfermedad renal crónica no se les deben negar las terapias para otras condiciones tales como cáncer, pero debe hacerse el ajuste apropiado de los medicamentos citotóxicos de acuerdo con la tasa de filtración glomerular.

1.4.5. Estudios con imágenes

Punto de buena práctica clínica

- ✓ Sopese el riesgo de un deterioro agudo de la función renal debido al uso de medios de contraste frente al valor diagnóstico y a las implicaciones terapéuticas de la investigación.

1.4.5.1. Radiocontraste

61. Se recomienda que todas las personas con un tasa de filtración glomerular < 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) involucradas en investigación opcional que incluye la administración intravascular de medios de radiocontraste yodados deben manejarse de conformidad con la guía *KDIGO Clinical Practice Guideline for LRA*, incluyendo:

- evitar el uso de agentes osmolares altos ***(Recomendación fuerte, evidencia moderada);***
- usar la dosis mínima posible de radiocontraste **(*Sin gradar*);**
- retirar agentes potencialmente nefrotóxicos antes y después del procedimiento ***(Recomendación fuerte, evidencia baja);***
- realizar una hidratación adecuada con solución salina, antes, durante y después del procedimiento ***(Recomendación fuerte, evidencia alta);***
- medir la tasa de filtración glomerular 48-96 horas después del procedimiento ***(Recomendación fuerte, evidencia baja)***.

1.4.5.2. Medios de contraste basados en gadolinio

62. No se recomienda utilizar medios de contraste que contengan gadolinio en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 15ml/min/1,73 m^2 (Categoría TFG: G5) a menos que no haya una prueba alternativa apropiada.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada)

63. Se sugiere ofrecer una preparación de quelantes macrocíclicos a las personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5) que requieren medios de contraste que contienen gadolinio.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

1.4.5.3. Preparación intestinal

64. No se recomienda utilizar preparaciones intestinales orales que contengan fosfato en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) o en aquellos que se sabe están en riesgo de nefropatía por fosfato.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia alta)

1.4.6. Enfermedad renal crónica y riesgos de infecciones, lesión renal aguda, hospitalizaciones y mortalidad

1.4.6.1. Enfermedad renal crónica y riesgo de infecciones

65. Se recomienda ofrecer vacunación anual para la influenza a todos los adultos con enfermedad renal crónica, a menos que esté contraindicado.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

66. Se recomienda ofrecer una vacuna neumocócica polivalente a todos los adultos con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5) y a aquellos en alto riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, síndrome nefrótico, diabetes, o aquellos que reciben inmunosupresión), a menos que esté contraindicado.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

67. Se recomienda ofrecer revacunación en un período de cinco años a todos los adultos con enfermedad renal crónica que han recibido vacunación neumocócica.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

68. Se recomienda inmunizar contra hepatitis B a todos los adultos que están en alto riesgo de progresión de enfermedad renal crónica y que tienen una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5) y confirmar la respuesta mediante una prueba serológica apropiada.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ Para la aplicación de una vacuna viva debe incluirse una apreciación de la situación inmune del paciente y debe estar en consonancia con las recomendaciones de los entes oficiales o gubernamentales..

1.4.6.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de lesión renal aguda

69. Se recomienda considerar en alto riesgo de lesión renal aguda a todas las personas con enfermedad renal crónica.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica, deben seguirse las recomendaciones detalladas en la guía *KDIGO LRA Guideline* para el manejo de quienes están en riesgo de lesión renal aguda durante enfermedad intercurrente, o cuando están en una investigación o procedimiento que probablemente incrementan el riesgo de lesión renal aguda.

1.4.6.3. Enfermedad renal crónica y riesgo de hospitalización y mortalidad

70. Los programas para el manejo de la enfermedad renal crónica deben desarrollarse con el fin de optimizar el manejo en comunidad de las personas con enfermedad renal crónica y reducir el riesgo de admisión hospitalaria.

(Sin Gradar)

71. Las intervenciones para reducir la hospitalización y la mortalidad para personas con enfermedad renal crónica deben prestar especial atención al manejo de las comorbilidades asociadas y en particular a la enfermedad cardiovascular.

(Sin Gradar)

1.5. Remisión a especialistas y modelos de atención

1.5.1. Remisión a servicios de especialistas

72. Se recomienda la remisión a servicios especializados de atención renal para personas con enfermedad renal crónica en las siguientes circunstancias:

- lesión renal aguda o caída abrupta sostenida en la tasa de filtración glomerular;
- tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5)*;
- hallazgo consistente de albuminuria significativa (razón albúmina-creatinina ≥ 300 mg/g [≥ 30 mg/mmol], o tasa de excreción de albúmina ≥ 300 mg/24 horas, equivalente aproximadamente a una razón proteína-creatinina ≥ 500 mg/g [≥ 50 mg/mmol], o una tasa de excreción de proteínas ≥ 500 mg/24 horas).
- progresión de la enfermedad renal crónica (ver la Recomendación 18 que contiene la definición);
- cilindros eritrocitarios, conteo de hematíes superior a 20 por campo de alto poder, sostenido y no explicado por una causa evidente;
- enfermedad renal crónica e hipertensión que no responde al tratamiento con cuatro o más agentes antihipertensivos;
- anomalías persistentes de potasio sérico;
- nefrolitiasis recurrente o extensa;
- enfermedad renal hereditaria.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

73. Se recomienda la remisión oportuna para la planeación de la terapia de reemplazo renal en personas con enfermedad renal crónica progresiva en quienes el riesgo de falla renal en un período de un año es del 10 al 20 % o mayor**, tal como está determinado por la herramientas validadas de predicción del riesgo.

*Si este es un hallazgo aislado estable, la remisión formal (por ejemplo, consulta formal y gestión continuada de la atención) puede no ser necesaria y puede que solamente se requiera el concepto de servicios especializados con el fin de facilitar la mejor atención para los pacientes. Esto dependerá del sistema de salud.

**El propósito es evitar una remisión tardía, definida aquí como la remisión a servicios especializados menos de un año antes del inicio de la terapia de reemplazo renal.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

				Categorías de albuminuria persistente Descripción y rango		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal a incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías TFG (ml/min/ 1,73 m²) Descripción y rango	G1	Normal o alto	≥90		Monitorizar	Referir*
	G2	Disminución leve	60-89		Monitorizar	Referir*
	G3a	Disminución de leve a moderada	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Referir
	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44	Monitorizar	Monitorizar	Referir
	G4	Disminución severa	15-29	Referir*	Referir*	Referir
	G5	Falla renal	<15	Referir	Referir	Referir

Toma de decisiones para la remisión según tasa de filtración glomerular (TFG) y albuminuria. *Los médicos que hacen la remisión pueden desear discutirla con su servicio de nefrología dependiendo de los arreglos locales concernientes a la monitorización o a la remisión.

1.5.2. Atención del paciente con enfermedad renal crónica progresiva

74. Se sugiere manejar en un entorno multidisciplinario de atención a las personas con enfermedad renal crónica progresiva.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

75. El equipo multidisciplinario debe incluir o tener acceso a consejería sobre aspectos dietéticos, educación y consejería acerca de diferentes modalidades de terapia de reemplazo renal, opciones de trasplante, cirugía de acceso vascular, y atención ética, psicológica y social.

(Sin gradar)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ El equipo multidisciplinario debe incluir y ser liderado por un especialista en nefrología

1.5.3. Programación del inicio de la terapia de reemplazo renal (TRR)

76. Se sugiere iniciar la diálisis cuando uno o más de los siguientes elementos esté presente: síntomas o signos atribuibles a falla renal (serositis, anormalidades por ácido-base o electrolitos, prurito); incapacidad para controlar el estatus del volumen o la tensión arterial; deterioro progresivo en la situación nutricional que no responde a la intervención dietética; o deterioro mental. Esto ocurre con frecuencia pero no invariablemente en el rango de una tasa de filtración glomerular entre 5 y 10 ml/min/1,73 m^2.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

77. El trasplante renal anticipado de donante vivo en adultos debe considerarse cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 20ml/min/1,73 m^2, y existe evidencia de enfermedad renal crónica progresiva e irreversible en los 6 a12 meses anteriores.

(Sin Gradar)

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ Todo paciente con enfermedad renal crónica en estadios avanzados debe ser evaluado en primer lugar para transplante renal y luego si para diálisis.

1.5.4. Estructura y proceso de manejo conservador integral

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ El manejo conservador debe ser una opción en las personas que eligen no iniciar una terapia de reemplazo renal y esto debe apoyarse mediante un programa integral de manejo.
- ✓ Todos los programas de enfermedad renal crónica y profesionales de la salud deben estar en capacidad de proporcionar planeación avanzada sobre la

atención a las personas con una necesidad reconocida de cuidado al final de la vida, incluyendo aquellas personas bajo cuidado renal conservador.

- ✓ El cuidado terminal coordinado debe estar disponible para las personas y las familias ya sea a través de atención primaria o cuidado especializado según lo dicten las circunstancias locales.
- ✓ El programa de manejo conservador integral debe incluir protocolos para el manejo de síntomas y dolor, atención psicológica, atención espiritual, y cuidado culturalmente sensible para el paciente que va a morir y para su familia (ya sea en casa, en un hospital para enfermos terminales o en un entorno hospitalario), seguido por la provisión de apoyo culturalmente apropiado para el dolor por la pérdida.

1.6. Recomendaciones de investigación

El grupo de trabajo para el proceso de adopción de la guía *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease,* identificó, a partir de la revisión de las recomendaciones y de las reuniones con el panel de expertos, algunas áreas en las que se requiere investigación adicional antes de proponer el desarrollo de recomendaciones clínicas. A continuación se presentan estas recomendaciones para la investigación. Su justificación se encuentra en el capítulo 5 de este documento.

1. ¿Cuál es la costo-efectividad del uso de las cistatina C en adultos con una tasa estimada de filtración glomerular, basada en la creatinina, de 45 a 59 ml/min/1,73 m2, quienes no tienen marcadores de daño renal, para confirmar el diagnóstico de la enfermedad renal crónica?

2. ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad del uso de agentes para la reducción de los niveles de ácido úrico en suero, para la disminución de la progresión de la enfermedad a últimos estadios, en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?

3. ¿Cuáles son las recomendaciones específicas para el manejo de la anemia, dislipidemia, enfermedad mineral ósea, diabetes, hipertensión y lesión renal aguda en pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en Colombia?

4. ¿Cuáles son los valores normales de las concentraciones de bicarbonato en suero para regiones diferentes a las ubicadas en el nivel del mar en Colombia?

5. ¿Cuáles son las indicaciones específicas para la vacunación contra neumococo en pacientes con ERC o quienes están en riesgo de infección por neumococo?

6. ¿Cuál es el modelo más efectivo y válido para la predicción de riesgo de progresión en pacientes con enfermedad renal crónica?

2. METODOLOGÍA

2.1 Conformación del grupo de adopción

Se conformó un grupo de trabajo para la adopción de las recomendaciones integrado por expertos metodológicos y temáticos. Los expertos metodológicos incluyeron profesionales del área de la salud con formación en epidemiología clínica y experiencia en el desarrollo *de novo,* adaptación y adopción de guías de práctica clínica (GPC). Los expertos temáticos incluyeron médicos especializados en nefrología, medicina interna y un profesional en enfermería con especialización en nefrología, todos con experiencia en la atención con pacientes en enfermedad renal crónica. Este grupo de trabajo llevó a cabo el siguiente proceso:

- Búsqueda, evaluación de calidad y selección de GPC.
- Solicitud de permiso para adopción de las recomendaciones.
- Evaluación y ajuste a las recomendaciones para su implementación al contexto nacional.
- Realización de revisión sistemática de la literatura
- Elaboración de propuesta de implementación de las recomendaciones.

Todos los miembros del grupo declararon sus intereses y un comité evaluó sus posibles conflictos de interés y las consecuentes limitaciones de participación en el proceso de adopción de la GPC (Anexo 1).

2.2. Búsqueda, evaluación de calidad y selección de GPC

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura (RSL) con el propósito de buscar GPC sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica, posteriormente se evaluó la calidad de las GPC encontradas y se seleccionaron aquellas con alta calidad para extraer las recomendaciones para adopción.

2.2.1. Búsqueda de guías de práctica clínica

2.2.1.1. Búsqueda

Se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) en organismos desarrolladores o recopiladores de guías, en bases de datos académicas (Medline, Embase, Tripdatabase) y en forma manual (bases de datos no académicas y sugerencias de guías por expertos temáticos), siguiendo las indicaciones de la Guía metodológica para el desarrollo de guías de atención integral en el sistema de seguridad social en Colombia (GM) (1).

La búsqueda en organismos desarrolladores y compiladores no se limitó por tiempo, idioma o grupo de edad. La búsqueda en bases de datos se limitó a los últimos cuatro años. Las estrategias de búsqueda empleadas y los resultados obtenidos se presentan en el anexo 2.

2.2.1.2. Tamización

Una vez se realizaron las estrategias de búsqueda, dos metodólogos en forma independiente tamizaron las referencias encontradas teniendo en cuenta los siguientes criterios de elegibilidad, en el orden en que se presentan a continuación:

- El documento es una GPC.
- El documento incluye recomendaciones para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad renal crónica.
- El documento está publicado en español o inglés.

Los resultados del proceso de tamización se presentan en el anexo 2, figura 20.

2.2.1.3. Preselección

Los documentos que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron preseleccionados, por medio de la herramienta 7 propuesta en la GM, para hacer posteriormente su evaluación de calidad. Los ítems de la herramienta 7 son:

- ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?
- ¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?
- ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?
- ¿Establece recomendaciones?
- ¿Año de publicación ≥ 4 años? Se consideró la fecha de la última búsqueda de la literatura o actualización de la evidencia.

Si alguna GPC no cumplió uno o más de estos criterios no se evaluó su calidad. Tampoco se evaluó la calidad de guías adaptadas o adoptadas. Sin embargo, dada la falta de disponibilidad de GPC se permitió la evaluación de aquellas desarrolladas *de novo*, publicadas antes del año 2012.

Los resultados de la preselección se presentan en el anexo 2.

2.2.2. Evaluación de calidad de las guías de práctica clínica

La calidad de las GPC fue evaluada por medio de la herramienta AGREE II. Este instrumento fue diseñado para evaluar el rigor metodológico y la trasparencia con la cual son desarrolladas las GPC, proporcionar una estrategia metodológica para el desarrollo de guías y establecer la información y la forma en que esta debe ser presentada en las guías. El instrumento tiene 23 ítems, con calificación en escala tipo Likert de 7 puntos, organizados en 6 dominios: alcance y objetivos, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad en la presentación, aplicabilidad e independencia editorial. En cada uno de estos dominios la calificación máxima posible es del 100 % (9).

Dos expertos metodológicos, con experiencia en el uso del AGREE II, aplicaron la herramienta de manera independiente y utilizaron el algoritmo propuesto en el manual del AGREE II para obtener la calificación de las GPC en cada uno de los dominios. Los resultados de la evaluación de calidad se presentan en el anexo 3.

2.2.3. Selección de guías de práctica clínica

La selección de guías se realizó por medio de un trabajo conjunto entre expertos metodológicos y temáticos. Se utilizó como criterio una calificación de 60 % o más en el dominio 3 (rigor en la elaboración) junto con una calificación de 30 % o más en el dominio 6 (independencia editorial) del AGREE II. Además, se tuvieron en cuenta los aspectos clínicos considerados en las diferentes GPC. Las dos GPC que cumplieron este criterio fueron:

- Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care (10).
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2).

2.3. Solicitud de permiso para adopción de las recomendaciones

Se solicitó autorización al National Institute for Clinical Excellence (NICE) y a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) para el uso de las recomendaciones publicadas en sus GPC en el proceso de adopción. No fue posible obtener autorización de NICE para el uso y transformación, sin pago, de sus recomendaciones.

2.4. Evaluación y ajuste a las recomendaciones para su implementación al contexto nacional

Con el fin de contextualizar las recomendaciones a la realidad del país y al sistema de salud nacional, el grupo de trabajo revisó para cada una de las recomendaciones la vigencia de las recomendaciones, la disponibilidad de tecnologías, la aprobación de agencias regulatorias, el entrenamiento del personal de salud, y el acceso y l arquitectura del sistema de salud.

Este proceso dio lugar a seis conductas con respecto a cada una de las recomendaciones:

- *Adopción sin modificación alguna:* la recomendación no requirió cambios en su redacción.
- *No adopción de la recomendación:* la recomendación no se incluyó debido a que la tecnología propuesta se consideró obsoleta.
- *Adopción de la recomendación como punto de buena práctica clínica:* dado que ya no existe variabilidad en la conducta incluida en la recomendación, esta se consideró como un punto de buena práctica clínica.
- *Adopción con modificaciones:* sin cambiar la conducta propuesta en la recomendación original, la recomendación requirió cambios en su redacción o cambios necesarios para facilitar su implementación, tales como ajustes en las dosis propuestas, exclusión de medicamentos o tecnologías sin registro INVIMA e inclusión de escalas de valoración adicionales a las propuestas en las recomendaciones originales.

Las recomendaciones que se adoptaron con modificaciones, correspondieron a la última opción fueron presentadas en una reunión de consenso formal de expertos; en esta se revisó la recomendación original y la propuesta de modificación y se discutieron aspectos relacionados con su implementación en el contexto nacional. Los ajustes fueron consensuados por votación individual utilizando una escala tipo Likert con cinco opciones de respuesta:

1	2	3	4	5
Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo

Se definió consenso cuando el 70 % o más de los votos se encontraron en los niveles 4 y 5 (se adoptó la recomendación con las modificaciones propuestas) o 1 y 2 (No se adoptó la recomendación con las modificaciones propuestas). De lo contrario se llevó a cabo una segunda ronda de votación precedida de un espacio de discusión y modificación de los ajustes propuestos. En caso de no llegar a consenso en la segunda ronda el ajuste se realizó teniendo en cuenta las preferencias de los representantes de los pacientes. Los resultados del consenso y los ajustes consensuados se presentan en el Anexo 4.

El panel de expertos estuvo conformado por especialistas de las diferentes áreas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (nefrología, medicina familiar, medicina interna, enfermería), quienes previamente declararon sus intereses, los cuales fueron evaluados por un comité para determinar potenciales conflictos de interés y consecuentes limitaciones parciales o totales en su participación. En la reunión de consenso participaron, además, dos representantes de los pacientes y, en calidad de observadores del proceso, representantes del Ministerio de Salud y Protección Social (ver Anexo 1).

2.5. Realización de revisión sistemática de la literatura

Teniendo en cuenta que la guía de práctica clínica *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* consideró la ausencia de evidencia para recomendar o no el uso de agentes para la reducción de la concentración de ácido úrico sérico, como estrategia para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica, se hizo una revisión sistemática de la literatura de novo.

2.5.1. Pregunta

En pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática, ¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de agentes reductores del ácido úrico comparado con el no uso de los mismos para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica?

Estrategia PICO

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática	Agentes que reducen la concentración en suero de ácido úrico: alopurinol, febuxostat, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, rasburicasa, pegloticasa	Placebo o no tratamiento	**Críticos:** •Progresión de la enfermedad renal crónica •Progresión de la enfermedad renal crónica a últimos estadios •Eventos adversos •Cambios en la tasa de filtración glomerular **Importantes:** •Duplicación de la creatinina •Nivel de ácido úrico

2.5.2. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Teniendo en cuenta que se siguió la metodología GRADE (11, 12) se hizo una evaluación de la importancia de los desenlaces. Para esto, cada uno de los expertos temáticos del grupo desarrollador hizo una calificación, en la escala de 1 a 9, en cada uno de los desenlaces, de manera independiente. Posteriormente se calculó la mediana y su intervalo de confianza del 95%; de acuerdo con el valor obtenido por la mediana y su límite inferior, se clasificaron los desenlaces así:

- 7 a 9: desenlaces críticos para la toma de decisiones, se incluyen en el perfil de evidencia.
- 4 a 6: desenlaces importantes pero no críticos para la toma de decisiones, se incluyen en el perfil de evidencia.
- 1 a 3: desenlaces no importantes para la toma de decisiones. No se incluyen en el perfil de evidencia.

La lista de desenlaces calificados se obtuvo a partir de los reportados por los estudios incluidos en la guía de práctica clínica en esta pregunta, así como de la consulta a expertos temáticos. En el anexo 5 se presentan la lista de desenlaces junto con la calificación asignada.

2.5.3. Búsqueda de la literatura

Se hizo una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura publicadas en los últimos cuatro años. Además se buscaron ensayos clínicos aleatorizados publicados a partir de la fecha de cierre de las búsquedas de las revisiones encontradas con el propósito de

actualizar estas revisiones. Los siguientes fueron los criterios de elegibilidad y estrategias de búsqueda empleados.

Criterios de elegibilidad para revisiones sistemáticas de la literatura

Criterios de inclusión

- El estudio es una revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados.
- Los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión estudiaron pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática.
- La intervención evaluada fue el uso de alguno de los agentes propuestos para la reducción del ácido úrico sérico: alopurinol o alopurinol, febuxostat, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, rasburicasa, pegloticasa.
- La publicación se realizó a partir del año 2012. Esta es la fecha de publicación de las guías adoptadas.

Criterios de exclusión

- El estudio se publicó en un idioma diferente al inglés o español.
- El estudio no estaba disponible en texto completo.
- El puntaje AMSTAR del estudio fue menor a 8/11.
- El estudio se presentó solamente en forma de resumen.

Criterios de elegibilidad para ensayos clínicos aleatorizados

Criterios de inclusión

- El estudio es una ensayo clínico aleatorizado.
- El estudio incluyó pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática.
- La intervención evaluada fue el uso de alguno de los agentes propuestos para la reducción del ácido úrico sérico: alopurinol, febuxostat, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, rasburicasa, pegloticasa.
- El estudio se publicó a partir del año 2012. Esta es la fecha de publicación de las guías adoptadas.

Criterios de exclusión

- El estudio se publicó en un idioma diferente al inglés o español.
- El estudio no estaba disponible en texto completo.
- El estudio se presentó solamente en forma de resumen.

Búsqueda en bases de datos electrónicas

La búsqueda de revisiones sistemáticas se realizó en las siguientes bases de datos: *Medline* por medio de la plataforma Ovid; *Embase* por medio de su propia plataforma; *Cochrane database of systematic reviews* por medio del buscador de la Cochrane Library; *Lilacs* por medio del buscador de la biblioteca virtual en salud. La búsqueda de ensayos

clínicos aleatorizados se realizó en las mismas bases además de la base *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central) por medio de la plataforma Ovid (ver anexo 5).

Otros métodos de búsqueda

Se hizo una búsqueda de estudios en las referencias de las revisiones sistemáticas o ensayos clínicos obtenidos en la búsqueda en bases de datos electrónicas, se consultó a los expertos temáticos del grupo desarrollador de la guía y se buscaron estudios por medio del motor de búsqueda google.

Las referencias obtenidas por medio de las estrategias de búsqueda anteriores se exportaron al programa Endnote® en el cual se eliminaron los duplicados.

2.5.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Un experto temático y un experto metodológico realizaron una tamización de los estudios obtenidos a partir de la lectura del título y resumen. Esta revisión se hizo de manera independiente y se basó en los criterios de elegibilidad, mediante el siguiente algoritmo:

- Revisión del diseño: si no era una revisión sistemática de la literatura o un ensayo clínico aleatorizado se descartó, de lo contrario se revisó la población.
- Revisión de la población: si no incluyó pacientes con enfermedad renal crónica o hiperuricemia se descartó, de lo contrario se revisó la intervención y comparación.
- Revisión de la intervención y comparación: si no incluyó alguno de los agentes para la reducción de la concentración de ácido úrico en suero se descartó, de lo contrario se revisaron los desenlaces.
- Revisión de los desenlaces: si se cumplieron los criterios anteriores pero los desenlaces no incluyeron alguno de los mencionados en el apartado clasificación de la importancia de los desenlaces, el estudio fue excluido.

Los desacuerdos en la tamización de las referencias se resolvieron por medio de consenso entre los dos investigadores. Luego se descargó el texto completo de las publicaciones seleccionadas; si no fue posible acceder a alguno de estos textos, el estudio se excluyó.

2.5.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se aplicó la herramienta AMSTAR (13) para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas de la literatura y la herramienta para la evaluación de riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane (14) para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos. Se incluyeron las revisiones con una calificación mayor o igual a 8 en la herramienta AMSTAR. Los resultados de estas evaluaciones se presentan en el anexo 5.

2.5.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Se construyeron perfiles de evidencia GRADE a partir de las revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos aleatorizados, para los desenlaces clasificados como “críticos” o “importantes no críticos”. Un primer experto en metodología hizo la extracción de los datos

para la construcción de estos perfiles y un segundo experto hizo un control de calidad comparando la información incluida en el perfil de evidencia con los datos de los estudios originales.

2.5.7. Análisis estadístico

Se propuso realizar metanálisis con los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas de la literatura y los ensayos clínicos aleatorizados publicados después de las revisiones. Para esto la población, intervención, comparación y desenlaces debían ser similares a los de los estudios incluidos en las revisiones; en caso contrario se reportaron los datos de estos nuevos estudios y se indicó si los hallazgos tenían la misma tendencia a los presentados en las revisiones.

Los resultados del proceso de búsqueda, tamización, selección y evaluación de calidad de los estudios se presenta en el anexo 5.

3. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Publicado: 2012
KDIGO Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
Enlace a la guía original:
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

3.1. Observaciones sobre el alcance de la guía

Esta guía de práctica clínica se orienta a la evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) de cualquier etiología. La guía se hizo para proporcionar información y ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones. No se propuso para definir un estándar de cuidado por lo que no debería ser considerada como si prescribiera un curso de manejo exclusivo. Los autores reconocen que las variaciones en la práctica ocurren de manera inevitable y apropiada cuando los profesionales de la salud tienen en cuenta las necesidades de los pacientes, los recursos disponibles y las limitaciones de cada institución o tipo de práctica. Para ellos, cada profesional de la salud que haga uso de esas recomendaciones es responsable de evaluar lo apropiado de aplicarlas en la situación clínica particular.

La guía KDIGO se propuso para actualizar las guías *KDOQI Clinical Practice Guidelines for CKD: Evaluation, Classification, and Stratification* publicadas en el 2002, las cuales incluyen temas relacionados con el diagnóstico, clasificación, estadificación y manejo de la ERC.

La población de la guía son personas identificadas con ERC quienes no están en terapia de reemplazo renal (es decir, no están en diálisis o no han recibido trasplante de riñón).

Los aspectos clínicos considerados en la guía son:

- Definición y clasificación de la ERC: definición, estadificación, predicción del pronóstico, evaluación de la cronicidad, evaluación de la causa, evaluación de la tasa de filtración glomerular, evaluación de la albuminuria.
- Definición, identificación y predicción de la progresión de la ERC: definición y estadificación de la progresión, predictores de la progresión.
- Manejo de la progresión y complicaciones de la ERC: prevención de la progresión (tensión arterial e interrupción del sistema renina angiotensina aldosterona, riesgo de falla renal aguda, ingesta de proteínas, control de la glucemia, ingesta de sal, hiperuricemia, estilo de vida, asesoría dietética), complicaciones asociadas con la pérdida de la función renal (definición e identificación de la anemia en ERC, evaluación de la anemia en pacientes con ERC), enfermedad metabólica ósea y ERC (vitamina D y bifosfonatos suplementarios), acidosis.
- Otras complicaciones de la ERC: enfermedad cardiovascular, advertencias para investigar complicaciones de la ERC (péptidos natriuréticos (NT-proBNP) troponinas

y testeo no invasivo), enfermedad arterial periférica, manejo de medicamentos y seguridad del paciente, estudios de imagen (estudios radiológicos con contraste, medios de contraste basados en gadolinio, preparación intestinal), riesgo de infecciones, falla renal aguda, hospitalizaciones y mortalidad.
- Referencia a especialistas y modelos de cuidado: referencia a servicios especializados, atención del paciente con ERC progresiva, tiempo de inicio de la terapia de reemplazo renal, estructura y proceso del manejo conservador comprehensivo.

Los aspectos clínicos no considerados en la guía son:

- Evaluación y manejo de personas que reciben terapia de reemplazo renal (manejo de falla renal por diálisis o con trasplante de riñón).
- Aproximaciones específicas al diagnóstico de personas con lesión renal aguda y otras enfermedades renales agudas.
- Trabajo de diagnóstico o tratamiento de causas específicas de la ERC, incluida glomerulonefritis.
- Manejo del embarazo en mujeres con ERC o mujeres embarazadas quienes desarrollan ERC.
- Manejo detallado de complicaciones metabólicas o endocrinas de la ERC.
- Manejo detallado de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular en ERC.
- Dosificación de medicamentos para ERC.

La guía está dirigida a nefrólogos, médicos que trabajan en atención primaria, especialistas no nefrólogos (cardiólogos, diabetólogos), químicos clínicos y otros profesionales del cuidado para personas con ERC. También puede usarse en políticas públicas. Esta GPC está propuesta para uso en los niveles de atención primario, secundario y terciario.

3.2. Cómo se desarrolló la guía KDIGO 2012

Para elaborar la guía *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* se siguió el siguiente proceso:

Conformación del grupo de trabajo

Se constituyó un grupo internacional de trabajo en el que participaron nefrólogos, médicos de atención primaria, diabetólogos, epidemiólogos, químicos clínicos y administradores. Además se conformó un equipo de revisión de la evidencia, integrado por médicos metodólogos con experiencia en nefrología, un coordinador del proyecto, un asistente de investigación y un escritor-editor médico. Este segundo grupo proporcionó guía y entrenamiento al grupo de trabajo y llevó a cabo la revisión de la literatura; para esto se contrató al *Tufts Center for Kidney Disease Guideline Developement and Implementation* en el *Tufts Medical Center* de Boston. El grupo de trabajo escribió las recomendaciones y los resúmenes de evidencia y razones (*rationale*) en los que estas se apoyaron. Se hará referencia a este grupo como Grupo Desarrollador de la Guía (GDG).

Definición del alcance y temas

La propuesta original de alcance y temas, en forma de preguntas abiertas, fue realizada por el grupo de codirectores y complementada por los miembros del grupo de trabajo. Se seleccionaron los temas a partir del consorcio sobre pronóstico de la ERC y de la conferencia de controversias de KDIGO(15, 16). Se escogieron temas adicionales para la realización de revisiones sistemáticas de la literatura: cuatro sobre tratamiento (tratamiento con bicarbonato, tratamiento con alopurinol, tiempo de inicio de la terapia de reemplazo renal en ERC, restricción de proteínas) y cuatro no relacionados con tratamiento (ecuaciones de predicción de la TFG, ecuaciones de predicción para el riesgo de falla renal, exposición a gadolinio y fibrosis sistémica nefrogénica, lesión renal aguda y preparaciones de limpieza intestinal basadas en fosfatos).

Desarrollo de revisiones sistemáticas de la literatura

A partir de los temas definidos en el paso anterior, se convirtieron las preguntas a la estructura PICOt (Población, Intervención, Comparación, Desenlaces y Tipo de estudio). El grupo de trabajo seleccionó los desenlaces de interés de acuerdo con su importancia: mortalidad y progresión a últimos estadios de la enfermedad fueron calificados como críticos; progresión de la ERC y medidas categóricas o continuas de la función renal fueron calificadas con importancia alta; calidad de vida, presión sanguínea, ataques de gota y proteinuria fueron calificados con importancia moderada. El equipo de revisión de la evidencia desarrolló las estrategias de búsqueda, hizo la tamización a partir de títulos y resúmenes y coordinó el proceso analítico y metodológico, extracción de datos y resumen de la evidencia. La búsqueda de literatura se hizo hasta junio de 2011 pero fue complementada con evidencia adicional hasta noviembre de 2012.

Evaluación de la calidad de la evidencia para estudios individuales

Se empleó un sistema de calificación de tres niveles (buena, aceptable y pobre calidad) para evaluar tanto la calidad del estudio global como la de cada desenlace. Para la evaluación de la calidad del estudio se tuvo en cuenta el diseño, la metodología (aleatorización, asignación, cegamiento, definición de desenlaces, uso apropiado de métodos estadísticos), la conducción del estudio (porcentaje de pérdidas, metodologías de evaluación de desenlaces) y el reporte de los resultados (consistencia interna, claridad, rigurosidad y precisión). Para la evaluación de calidad de cada desenlace se tuvo en cuenta la metodología y el reporte.

Evaluación de la calidad de la evidencia para cada desenlace a través de los estudios

Se basó en el sistema *Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. Con esta metodología se hace una categorización inicial de la evidencia de acuerdo con el diseño del estudio; el grupo de trabajo decidió incluir solamente ensayos clínicos aleatorizados por lo que la calificación inicial fue alta. Esta disminuyó si se observó para ese desenlace, a través de todos los estudios: riesgo de sesgos, imprecisión, inconsistencia, evidencia indirecta o sesgos de publicación. El grado final de calidad correspondió a una de cuatro categorías: alta, moderada, baja o muy baja. La calidad del grupo total de evidencia se determinó a partir de los grados de calidad para todos los

desenlaces de interés teniendo en cuenta la importancia relativa de cada uno de ellos. La tabla presentada a continuación muestra el grado final de calidad de la evidencia y su significado:

Grado	Calidad de la evidencia	Significado
A	Alta	Confiamos en que el verdadero efecto se encuentra cerca de la estimación del efecto.
B	Moderada	El efecto verdadero probablemente se encuentra cerca de la estimación del efecto, pero no hay posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
C	Baja	El verdadero efecto puede ser diferente sustancialmente de la estimación del efecto.
D	Muy baja	La estimación del efecto es muy incierta y a menudo estará lejos de la verdad.

Elaboración de recomendaciones

La elaboración de las recomendaciones con la gradación de su fuerza se hizo siguiendo la metodología GRADE. Esta tiene en cuenta no solamente la calidad de la evidencia sino el balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias y uso de recursos. En esta guía, sin embargo, no se realizaron análisis de decisión formales incluyendo análisis de costos. Aunque se realizó una consideración de beneficios en salud, efectos laterales y riesgos al formular las recomendaciones, esto no siempre fue posible dada la escasez de datos en muchas áreas. Los autores usaron las palabras “se recomienda” o “se sugiere” para indicar la fuerza de las recomendaciones como se presenta en la tabla siguiente:

Grado	Implicaciones		
	Pacientes	Clínicos	Políticas
Recomendación fuerte “Se recomienda”	Muchas personas en su situación quisieran el curso de acción recomendado y solo una pequeña porción no lo quisieran.	Muchos pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	La recomendación puede ser evaluada como candidata para desarrollar una política o una medida de desempeño.
Recomendación débil “Se sugiere”	La mayoría de las personas en su situación quisieran el curso de acción recomendado, pero muchas no lo quisieran.	Diferentes elecciones serán apropiadas para diferentes pacientes. Cada paciente necesita ayuda para llegar a la decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias.	La recomendación probablemente requiere un debate sustancial e involucramiento de los implicados antes de que la política pueda ser determinada.

Fuente: KDIGO Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Algunas recomendaciones no fueron gradadas. Esta categoría fue usada para proporcionar guía basada en el sentido común o donde el tema no permitió una adecuada aplicación de la evidencia, por ejemplo, intervalos de monitorización, consejería y referencia a otros especialistas clínicos. Estas recomendaciones fueron basadas, de manera indirecta, en evidencia sobre relaciones de riesgo y en el consenso del grupo de trabajo. Los autores de la guía creen que estas recomendaciones sin gradar no deben ser vistas como recomendaciones más débiles que las recomendaciones que si fueron gradadas.

Revisión de la GPC
Se hizo un proceso de revisión de las recomendaciones en dos pasos:

1. Revisión por la junta directiva con retroalimentación a los directores del grupo de trabajo, seguida por revisiones del documento.
2. Revisión pública por parte de los implicados interesados de comunidades, organizaciones e individuos internacionales. Se recibieron y revisaron 293 respuestas de 2320 revisores externos a quienes se envió el documento borrador. Cuando fue apropiado, los cambios sugeridos fueron incluidos en el documento final.

Más información sobre la metodología de desarrollo de esta GPC puede encontrarse en al capítulo *Methods for guideline development*, y en la página de internet de KDIGO:

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

http://kdigo.org/home/guidelines/development/

3.3. Guía completa

La guía completa “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease” incluye información detallada sobre los métodos y la evidencia utilizada para desarrollar la guía.

La guía fue desarrollada por *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). KDIGO es apoyado por un consorcio de patrocinadores, pero no acepta financiación para el desarrollo de guías específicas.

En la página de internet puede encontrarse material suplementario de la guía: estrategias de búsqueda, listas de chequeo sobre el contenido de la guía y comentarios realizados por el público:

http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/

3.4 Actualización de la guía

No existe un plan oficial para actualizar la guía en su totalidad; sin embargo, secciones individuales de la guía serán actualizadas cada 3 o 5 años conforme llega a ser disponible la nueva evidencia.

4. RECOMENDACIONES SOBRE ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

4.1. Definición de la enfermedad renal crónica

1. La enfermedad renal crónica se define como anomalías, de la estructura o función del riñón, presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud.

(Sin Gradar)

4.1.1. Resumen de la evidencia

En esta recomendación el grupo de trabajo de la guía KDIGO no presenta un resumen formal de evidencia. Sin embargo, en la sección sobre razones para la recomendación, se presenta la justificación de los criterios empleados para la definición de la enfermedad renal crónica (ERC) los cuales son apoyados por diferentes estudios.

4.1.2. Razones para recomendación

La definición de ERC sigue intacta pero se ha aclarado la clasificación y la estratificación de los riesgos tal como se indica a continuación. La adición de “con implicaciones para la salud” tiene el propósito de reflejar la noción de que una variedad de anomalías de la estructura o función renal puede existir, pero no todas tienen implicaciones para la salud de las personas y, por lo tanto, debe contextualizarse.

El daño renal se refiere a una amplia gama de anomalías observadas durante la evaluación clínica que pueden ser no sensibles y no específicas para la causa de la enfermedad pero pueden preceder una reducción en la función renal (Tabla 1). Las funciones excretora, endocrina y metabólica disminuyen conjuntamente en la mayoría de las enfermedades renales crónicas. En general, la tasa de filtración glomerular (TFG) se acepta como el mejor índice global de la función renal. Se considera una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 como una TFG disminuida y una TFG < 15ml/min/1,73 m^2 como falla renal. La lesión renal aguda (LRA) puede ocurrir en pacientes con ERC y acelerar la progresión para convertirse en falla renal(17).

Tabla 1. Criterios para la ERC (cualquiera de los siguientes presentes por más de 3 meses)

Marcadores de daño renal (uno o más)	• Albuminuria (AER ≥ 30mg/24 horas; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) • Anomalías en sedimento urinario

	• Anomalías en electrolitos u otras anomalías debido a trastornos tubulares • Anomalías detectadas a través de histología • Anomalías estructurales detectadas por imágenes • Historia de trasplante de riñón
TFG disminuida	TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5)

Abreviaturas: AER, tasa de excreción de albúmina; ACR, relación albúmina/creatinina; ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular.

Las complicaciones incluyen la toxicidad de los medicamentos, complicaciones endocrinas y metabólicas, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD), y una variedad de otras complicaciones reconocidas recientemente, incluyendo infecciones, debilidad, y deterioro cognitivo(18-21). Las complicaciones pueden ocurrir en cualquier estadio, llevando con frecuencia a la muerte sin progresión a falla renal. Las complicaciones también pueden surgir a partir de efectos adversos de las intervenciones para prevenir o tratar la enfermedad y la comorbilidad asociada.

Criterios para la ERC

A continuación se definen términos y conceptos específicos para asegurar la claridad entre todos los usuarios. Adicionalmente, se incluyen las razones para incluir estos términos.

La tabla 2 proporciona una justificación de los criterios para la ERC. Los criterios para la definición de la ERC son objetivos y pueden determinarse por medio de pruebas sencillas de laboratorio sin la identificación de la causa de la enfermedad, posibilitando así la detección de la ERC por parte de médicos no nefrólogos y otros profesionales de la salud.

Tabla 2. Criterios para la definición de la ERC(22)

Criterios	Comentario
Duración > 3 meses, con base en documentación o inferencia	La duración es necesaria para distinguir las enfermedades renales crónicas de las agudas • La evaluación clínica a menudo permitirá la documentación o inferencia de la duración • Usualmente la documentación sobre la duración no está declarada en los estudios epidemiológicos.
TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5)	La TFG es el mejor índice global de la función renal en la salud y en la enfermedad • La TFG normal en los adultos jóvenes es aproximadamente 125 ml/min/1,73 m^2. La TFG < 15 ml/min/1,73 m^2 (Categoría TFG: G5) se define como falla renal • La TFG disminuida puede detectarse mediante ecuaciones actuales de cálculo de la TFG basadas en SCr o en cistatina C pero no en la SCr o la cistatina C solas • La TFGe disminuida puede confirmarse mediante la medición de la TFG de ser necesario.

Criterios	Comentario
Daño renal definido por anomalías estructurales o anomalías estructurales diferentes a una TFG disminuida	Albuminuria como marcador del daño renal [permeabilidad glomerular mayor], AER en orina ≥ 30mg/24 horas, aproximadamente equivalente a una ACR en orina ≥ 30mg/g (≥ 3mg/mmol)* • La ACR en orina normal para jóvenes adultos es < 10mg/g (< 1 mg/mmol) • La ACR en orina de 30-300 mg/g (3-30 mg/mmol; categoría A") corresponde generalmente a "microalbuminuria", a la que ahora se hace referencia como "aumento moderado" • La ACR en orina de > 300 mg/g (> 30 mg/mmol; categoría A3) corresponde generalmente a "microalbuminuria", a la que se ahora se hace referencia como "incremento severo" • La ACR en orina de > 2200 mg/g (220 mg/mmol) puede estar acompañada por signos y síntomas de enfermedad nefrótica (por ejemplo, albúmina sérica baja, edema, y colesterol sérico alto) • El valor del umbral corresponde aproximadamente a los valores de tiras reactivas de traza o +, dependiendo de la concentración de la orina. • La ACR alta en orina puede confirmarse por la excreción de albúmina en orina en una recolección cronometrada expresada como AER. Anomalías de sedimento urinario como marcadores de daño renal • Hematuria aislada no visible (microscópica) con morfología RBC anormal (anisocitosis) en trastornos GBM • Cilindros hemáticos en glomerulonefritis proliferativa • Cilindros leucocitarios en pielonefritis o nefritis intersticial • Cuerpos ovales grasos o cilindros grasos en enfermedades con proteinuria • Cilindros granulares y células epiteliales tubulares renales en muchos síndromes parenquimales (no específicas) Trastornos tubulares renales • Acidosis tubular renal • Diabetes insípida nefrogénica • Pérdida renal de potasio • Pérdida renal de magnesio • Síndrome de Fanconi • Proteinuria no albuminosa • Cistinuria Anomalías patológicas detectadas mediante histología o inferidas (ejemplos de causas) • Enfermedades glomerulares (diabetes, enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, drogas, neoplasia) • Enfermedades vasculares (arterioesclerosis, isquemia, vasculitis, microangiopatía trombótica) • Enfermedades tubulointersticiales (infecciones del tracto urinario, cálculos, obstrucción, toxicidad de drogas) • Enfermedades quísticas y congénitas Anomalías estructurales como marcadores de daño renal detectadas mediante imágenes (ultrasonido, tomografía computarizada y resonancia magnética con o sin contraste, escáneres isotópicos, angiografía) • Riñones poliquísticos • Riñones displásicos • Hidronefrosis por obstrucción • Fibrosis cortical debida a infartos, pielonefritis, o asociada a reflujo vesicoureteral

Criterios	Comentario
	• Masas renales o riñones hipertrofiados debido a enfermedades infiltrativas • Estenosis de arteria renal • Riñones pequeños e hiperecóicos (común en ERC más severa debido a muchas enfermedades parenquimales) Historia de trasplante de riñón • Las biopsias de riñón en la mayoría de los receptores de trasplante de riñón tienen anormalidades histopatológicas incluso si la TFG es > 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G1 a G2) y si la ACR es < 3mg/mmol) • Los receptores de trasplante de hígado tienen un riesgo mayor de mortalidad y de falla renal en comparación con la población sin enfermedad renal • De manera rutinaria, los receptores de trasplante de riñón reciben cuidado sub-especializado

Abreviaturas: ACR, relación albúmina/creatinina en orina; AER, tasa de excreción de albúmina; ERC, enfermedad renal crónica; TFGe, tasa estimada de filtración glomerular; GBM, membrana basal glomerular; TFG, tasa de filtración glomerular; SCr, creatinina sérica.

Duración superior a 3 meses

Las enfermedades renales pueden ser agudas o crónicas. De manera explícita, pero no arbitraria, se define la duración superior a 3 meses (> 90 días) como el límite para la enfermedad renal "crónica". Las razones para definir la cronicidad son diferenciar la ERC de las enfermedades renales agudas (tal como la glomerulonefritis aguda), incluyendo la lesión renal aguda (LRA), que pueden requerir intervenciones diferentes y que tienen diferentes etiologías y resultados(23). No se define la enfermedad renal aguda (ERA) debido a que parece no haber evidencia de base para una definición precisa.

La duración de la enfermedad renal puede documentarse o inferirse con base en el contexto clínico. Por ejemplo, puede inferirse que un paciente con insuficiencia renal o daño renal en medio de una enfermedad aguda, sin documentación previa de enfermedad renal, tenga LRA. La resolución en días o semanas confirmaría el diagnóstico de la LRA. En un paciente con hallazgos similares en ausencia de enfermedad aguda puede inferirse que tiene ERC, y si se le hace seguimiento en el tiempo, se confirmaría que tiene ERC. En ambos casos, se recomienda la repetición de la verificación de la función renal y del daño renal para obtener un diagnóstico preciso. Los tiempos de la evaluación dependen del juicio clínico, con una evaluación temprana para los pacientes de los que se sospecha que tienen LRA y una evaluación posterior para el paciente del que se sospecha que tiene ERC. En el Capítulo 1.4 se encuentran detalles sobre la *Evaluación de la ERC*.

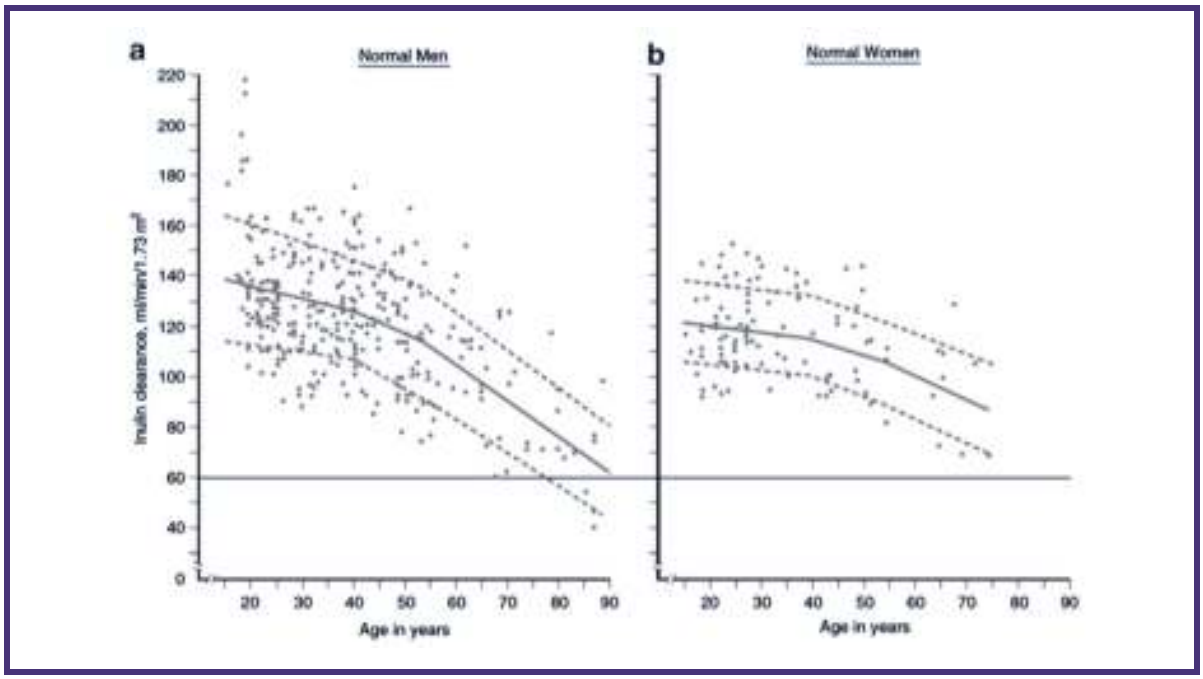
Reversibilidad. La mayoría de las enfermedades renales no tienen síntomas o hallazgos hasta que su curso clínico es avanzado y se detectan solamente cuando son crónicos. La mayoría de las causas de la ERC son irreversibles, con una trayectoria que dura toda la vida por lo que el tratamiento apunta a retardar la progresión de la falla renal. No obstante, la cronicidad no es sinónimo de irreversibilidad. En algunos casos, la ERC es totalmente reversible, ya sea de manera espontánea o con tratamiento y, en otros casos, el tratamiento

puede ocasionar la regresión parcial del daño renal y una mejoría en la función (por ejemplo, terapias inmunosupresoras para glomerulonefritis). Incluso la falla renal se puede revertir con el trasplante. Debido a la larga trayectoria de muchos casos de ERC, los pacientes tienen con frecuencia uno o más episodios de LRA que se superponen a la ERC.

TFG disminuida

El riñón tiene muchas funciones, incluyendo las funciones excretora, endocrina y metabólica. La TFG es un componente de la función excretora y se acepta ampliamente como el mejor índice global de la función renal debido a que en general se reduce después de un daño estructural extendido y la mayoría de las otras funciones renales disminuyen en paralelo con la TFG en la ERC.

Se escogió un umbral de TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) por más de 3 meses para indicar ERC. Una TFG de inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 es menos de la mitad del valor normal en hombres y mujeres adultos jóvenes de aproximadamente 125 ml/min/1,73 m^2. La Figura 1 muestra una recopilación de las mediciones de la TFG en hombres y mujeres aparentemente sanos en los EEUU y en Europa por edad, desde hace más de 40 años(24). La disminución de la TFG asociada a la edad se observó en estudios longitudinales y transversales, pero varía sustancialmente entre individuos dentro de la población(25). Datos más recientes en donantes de riñones confirman estas tendencias generales(26, 27). Existen datos limitados disponibles para no blancos en los Estados Unidos y en Europa, o en otros países, aunque los datos sugieren que el rango normal para la TFG normal y para la disminución asociada a la edad es similar(28-30).



Se muestra la TFG para hombres (Panel a) y para mujeres (Panel b) de varias edades, con la TFG medida como la eliminación urinaria de la inulina. La línea horizontal indica un valor de TFG de 60 ml/min/1,73 m2, que es el umbral para la definición de la ERC. Las líneas sólidas representan el valor medio de la TFG por década de edad, y las líneas punteadas representan una DE del valor medio de la TFG por década de edad.
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular; DE, desviación estándar. Adaptado con autorización de *Wesson L.20 Physyology of the Human Kidney*, Grune & Stratton: Nueva York, 1969

Figura 1. Valores normales para la TFG por edad.

Una TFG inferior a 60ml/min/1,73 m^2 puede detectarse en pruebas rutinarias de laboratorio. Las ecuaciones actuales para la estimación de la TFG (TFGe) basadas en creatinina sérica (SCr), pero no solamente en la SCr, son sensibles para detectar la TFG medida inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (31). Una TFGe disminuida utilizando SCr puede confirmarse mediante el cálculo de la TFG haciendo uso de un marcador alternativo de filtración (cistatina C) o la medición de la TFG, según sea necesario.

Una TFG < 60ml/min/1,73 m^2 está asociada a un mayor riesgo de complicaciones de ERC en personas con ERC y TFG conservada. Los mecanismos causales que subyacen a estas asociaciones no se comprenden en su totalidad. Se consideran tres tipos principales de complicaciones que son relevantes para todos los pacientes con ERC y con una TFG disminuida, independientemente del país, edad o etiología:

Toxicidad de los medicamentos. La farmacocinética alterada de los medicamentos excretados por el riñón y un riesgo mayor de interacciones de medicamentos son comunes y requieren ajuste en la dosificación de muchos medicamentos (ver el Capítulo 4.4.)(32). A una TFG más baja pueden observarse también alteraciones de la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos no excretados por el riñón. Los errores en la dosificación de los medicamentos son comunes en pacientes con ERC y pueden asociarse a la toxicidad para el riñón (dando como resultado una LRA) o a la toxicidad sistémica dando como resultado amenazas a la seguridad del paciente.

Complicaciones metabólicas y endocrinas. A medida que la TFG disminuye, se desarrolla una variedad de complicaciones que reflejan la pérdida de la función endocrina o exocrina incluyendo anemia, acidosis, desnutrición, trastornos óseos y minerales (descritos en los Capítulos 3 y 4).

Riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte. Un metanálisis por parte del *CKD Prognosis Consortium* demostró asociaciones de una TFGe < 60ml/min/1,73 m^2 con el riesgo subsecuente de mortalidad por todas las causas y de orden cardiovascular, falla renal, LRA y progresión de la ERC en la población en general y en poblaciones con riesgo mayor de enfermedad cardiovascular(15, 33, 34). La figura 2 muestra la relación para la mortalidad total y cardiovascular en cohortes de la población en general. El riesgo para todos los resultados fue relativamente constante entre una TFGe de 70 a 105 ml/min/1,73 m^2, con un indicio de una curva en forma de U para la mortalidad total. El riesgo relativo (RR) mayor para todos los resultados fue significativo para una TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2.

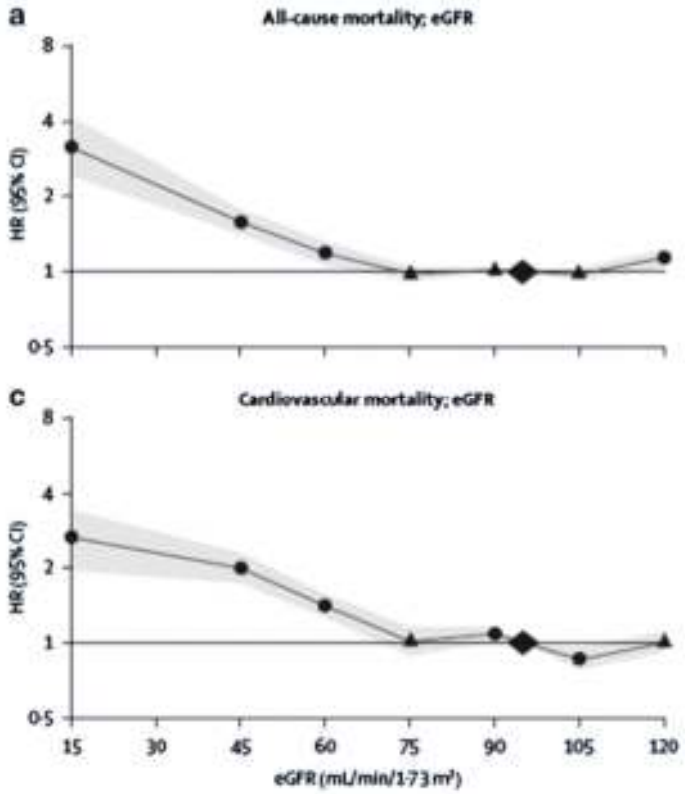


Figura 2. Relación de la TFG con la mortalidad

HR e IC 95 % para mortalidad por todas las causas **(a)** y mortalidad cardiovascular **(c)** de acuerdo con la spline de la TFGe. Los HR e IC 95 % (áreas sombreadas) están ajustados por la ACR, edad, sexo, origen étnico, historia de CVD, tensión arterial sistólica, diabetes, tabaquismo y colesterol total. El referente (diamante) fue una TFGe de 95 ml/min/1,73 m^2 y una ACR de 5 mg/g (0,6 g/mmol), respectivamente. Los círculos representan los HR estadísticamente significativos y los triángulos, los HR no significativos.

Abreviaturas: ACR, razón albúmina-creatinina en orina; BP, tensión arterial; IC 95 %, intervalo de confianza al 95 %; CVD, enfermedad cardiovascular; TFGe, tasa estimada de filtración glomerular; HR, hazard ratio.

Reimpreso de *The Lancet, vol 375, Matshushita K, van de Velde M, Astor BC, et al.4 Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, p. 2073-2081, 2010,* con autorización de Elsevier; en: http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PII0140673610606745.pdf

Daño Renal

El daño en el riñón puede estar dentro del parénquima, en los vasos sanguíneos grandes o en los sistemas de recolección, y se infiere con más frecuencia a partir de marcadores en lugar de una revisión directa del tejido renal. Los marcadores de la lesión renal proveen una clave acerca del lugar probable del daño en el riñón y, en relación con otros hallazgos clínicos, la causa de la enfermedad renal.

Proteinuria. La proteinuria es un término general para la presencia de cantidades mayores de proteína en la orina. La proteinuria puede reflejar una pérdida anormal de las proteínas plasmáticas debido a: a) permeabilidad glomerular incrementada a las proteínas de gran

peso molecular (albuminuria o proteinuria glomerular), b) reabsorción tubular incompleta de proteínas de bajo peso molecular normalmente filtradas (proteinuria tubular), o c) concentración incrementada en plasma de proteínas de bajo peso molecular (proteinuria por sobre producción, tal como cadenas ligeras de inmunoglobulina). La proteinuria también puede reflejar una pérdida anormal de proteínas derivada del riñón (constituyentes de las células tubulares renales debido a daño tubular) y del tracto urinario bajo. La albuminuria, la proteinuria tubular y los constituyentes de las células tubulares renales son característicos del daño renal. Además, los hallazgos de estudios experimentales y clínicos han sugerido un rol importante de la proteinuria en la patogénesis de la progresión de la ERC(35).

Albuminuria. La albuminuria hace referencia a la pérdida anormal de albúmina en la orina. La albúmina es un tipo de proteína plasmática que se encuentra en la orina en personas normales y en mayor cantidad en pacientes con enfermedad renal.

Por varias razones la terminología clínica está cambiando para centrarse en la albuminuria en lugar de hacerlo en la proteinuria: a) la albúmina es el componente principal de la proteína urinaria en la mayoría de las enfermedades renales; las recientes recomendaciones para la medición de las proteínas de la orina enfatizan la cuantificación de la albuminuria en lugar de la proteína total; b) los datos epidemiológicos recientes de estudios alrededor del mundo demuestran una fuerte relación de la cantidad de albúmina en la orina con el riñón y con el riesgo de enfermedad cardiovascular; y, c) las últimas recomendaciones en estos lineamientos clasifican la enfermedad renal según el nivel de albuminuria. En esta guía se hace referencia a la proteinuria cuando se discutan los conceptos generales y se hará referencia ya sea a la proteína total, a la albúmina o a otras proteínas específicas cuando se analicen las mediciones, patrones e interpretación de la proteinuria.

La albuminuria es un hallazgo común pero no uniforme en la ERC. Es el primer marcador de enfermedades glomerulares, incluyendo la glomeruloesclerosis diabética, en la que en general aparece antes de la disminución de la TFG. Este es un marcador de la nefroesclerosis hipertensiva pero puede no aparecer hasta después de la reducción de la TFG. Se asocia frecuentemente con la hipertensión subyacente, obesidad, y enfermedad vascular en las que no se conoce la patología renal.

Los valores normativos para la albuminuria y la proteinuria se expresan generalmente como la tasa de pérdida urinaria. La tasa de pérdida urinaria de albúmina y proteína se ha denominado ordinariamente tasa de excreción de albúmina y tasa de excreción de proteínas, respectivamente, aunque en el sentido fisiológico estricto no se excretan. Los términos tasa de excreción de albúmina (AER) y tasa de excreción de proteínas (PER) se mantendrán en este documento.

Se escogió un umbral para la tasa de excreción de albúmina urinaria inferior o igual a 30 mg/24 horas sostenido por más de 3 meses para indicar la ERC. Se considera que este valor es aproximadamente equivalente a una relación albúmina creatinina en una muestra aleatoria de orina no minutada igual o superior a 30 mg/g o igual o superior a 30 mg/mmol. Las razones para escoger este umbral son las siguientes:

- Una AER ≥ 30 mg/24 horas (ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) es tres veces mayor que el valor normal en hombres y mujeres jóvenes adultos de aproximadamente 10 mg/24 horas (ACR 10 mg/g o 1 mg/mmol).
- Una AER ≥ 30 mg/24 horas (ACR ≥ 3 mg/mmol) puede ser detectable a veces como “traza” utilizando una tira reactiva para orina, dependiendo de la concentración de la orina, pero no es un hallazgo consistente hasta que la AER exceda aproximadamente 300 mg/24 horas (ARC ≥ 300 mg/g [≥ 30 mg/mmol]). Como se describe posteriormente, la traza o los valores / las lecturas positivos(as) de las tiras reactivas pueden confirmarse mediante la ACR, y una ACR elevada puede confirmarse por la AER de la orina en una recolección minutada de orina, en la medida que sea necesario.
- Una AER ≥ 30 mg/24 horas (ARC ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) está asociada a un mayor riesgo de complicaciones de la ERC. Un metanálisis por parte del *CKD Prognosis Consortium* demostró asociaciones de una ARC ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) o tira reactiva de 1+ proteína con el riesgo posterior de mortalidad debida a todas las causas y cardiovascular, falla renal, LRA, y progresión de la ERC en la población en general y en las poblaciones con mayor riesgo de CVD(15, 33, 34) (Figura 3).

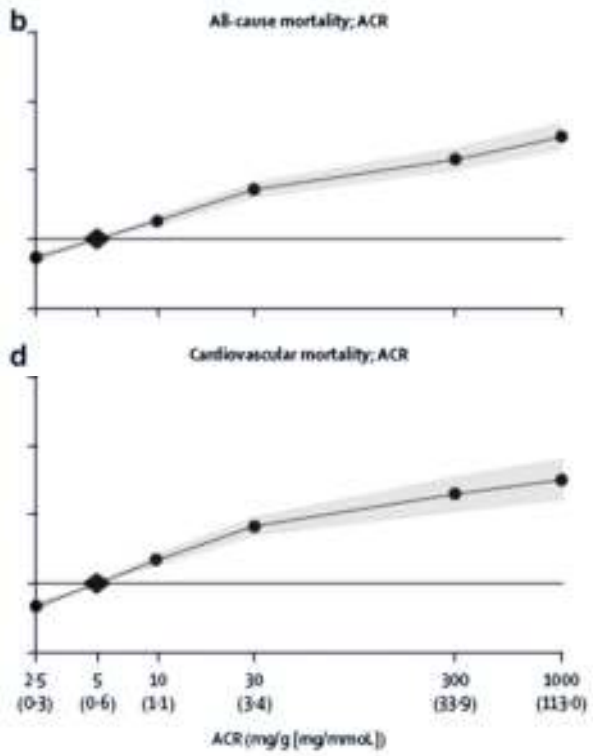


Figura 3. Relación de la albuminuria con la mortalidad

HR e IC 95 % para mortalidad por todas las causas **(b)** y mortalidad cardiovascular **(d)** de acuerdo con una RAC. Los HR e IC 95 % (áreas sombreadas) están ajustados por edad, sexo, origen étnico, historia de CVD, tensión arterial sistólica, diabetes, tabaquismo, colesterol total y spline de la TFGe. El referente (diamante) fue una ACR de 5 mg/g (0,6 g/mmol) y

una TFGe de 95 ml/min/1,73 m^2, respectivamente. Los círculos representan los HR estadísticamente significativos y los triángulos, los HR no significativos.

Abreviaturas: ACR, relación albúmina/creatinina en orina; BP, tensión arterial; IC 95 %, intervalo de confianza al 95 %; CVD, enfermedad cardiovascular; TFG, tasa de filtración glomerular; HR, hazard ratio.

Reimpreso de *The Lancet, vol 375, Matshushita K, van de Velde M, Astor BC, et al.4 Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, p. 2073-2081, 2010,* con autorización de Elsevier; en: http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PII0140673610606745.pdf

Anomalías en el sedimento urinario. Los elementos formados, tales como las células, cilindros, cristales y microorganismos pueden aparecer en el sedimento urinario en una variedad de trastornos del riñón y del tracto urinario, pero las células tubulares renales, cilindros de glóbulos rojos, cilindros de glóbulos blancos, cilindros granulosos gruesos, cilindros anchos, y grandes números de glóbulos rojos dismórficos son característicos del daño renal.

Anomalías de electrolitos y de otra clase debido a trastornos tubulares. Las anomalías de electrolitos y de otros solutos pueden ser el resultado de desórdenes de la reabsorción y secreción tubular. Estos síndromes no son comunes pero sí característicos de la enfermedad renal. Con frecuencia las enfermedades son genéticas sin anomalías patológicas congénitas. Otras enfermedades son adquiridas debido a medicamentos o toxinas, y usualmente tienen lesiones tubulares patológicas prominentes.

Anomalías patológicas observadas directamente en tejido renal obtenido a través de una biopsia. La evidencia de las anomalías del parénquima renal en biopsias renales independientemente de la TFGe o de otros marcadores de daño renal deben reconocerse como un parámetro importante en la definición de la lesión renal. La clasificación patológica de las enfermedades del parénquima renal refleja la localización de la enfermedad en los glomérulos, vasos, túbulos e intersticio, o quistes. Las biopsias renales se llevan a cabo en la minoría de los pacientes con ERC.

Anomalías en las imágenes. Las técnicas de las imágenes permiten el diagnóstico de enfermedades de la estructura renal, vasos y/o sistemas de recolección. Así, se considera que los pacientes con anomalías estructurales significativas tienen ERC si la anomalía persiste por más de 3 meses (tenga en cuenta que esto no incluye quistes simples y se requiere el contexto clínico para adelantar las acciones).

Historia de trasplante de riñón. Se define que los receptores de trasplante de riñón tienen ERC independientemente del nivel de la TFG o de la presencia de marcadores de lesión renal. La razón de esta designación es que las biopsias en receptores de trasplantes de riñón revelan anomalías patológicas incluso en pacientes sin TFG disminuida o albuminuria. Los receptores de trasplante de riñón tienen un mayor riesgo de mortalidad y de desenlaces en comparación con la población en general y requieren manejo médico especializado(36).

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública

La ERC está asociada a una amplia gama de complicaciones que llevan a resultados adversos para la salud. En el caso de algunas complicaciones, es bien conocido el rumbo

causal entre la enfermedad renal y los desenlaces adversos. Existen lineamientos para la práctica clínica en estas complicaciones en cuanto a las pruebas y al tratamiento para factores modificables con el fin de evitar desenlaces adversos. Desde el año 2002 un gran número de estudios epidemiológicos ha relacionado la TFG disminuida y la albuminuria con el riesgo de resultados adversos para la salud que no se habían identificado con anterioridad como complicaciones de la ERC. La exploración de los mecanismos para las relaciones de la ERC con estas complicaciones es un tema de rápido crecimiento para la investigación básica y clínica. Debido a la alta prevalencia, los resultados negativos, y el alto costo de la ERC, en especial la falla renal, algunos países han desarrollado programas de salud pública para la identificación temprana y el tratamiento de la ERC y sus complicaciones. La efectividad de estos programas está en evaluación.

La ERC fue definida por primera vez en la guía *2002 KDOQUI Guidelines* y avalada en posteriores *KDIGO Controversies Conferences* con modificaciones menores(16, 37). La intención de la definición de la ERC propuesta aquí es su uso en la práctica clínica, investigación y salud pública, y no ha cambiado. Así, la versión actualizada no cambia ninguna de las iniciativas que se han iniciado con respecto a la política pública. Se reconoce la variación alrededor del mundo con respecto a la medición de la albúmina en la orina con respecto a la proteína total en la práctica clínica, y se anticipa variación en la implementación del lineamiento hasta que haya una difusión más amplia de la guía. Consulte la Recomendación sobre evaluación de la albuminuria si desea análisis adicional acerca de los métodos para la verificación de la albúmina en orina versus la proteína total. Las implicaciones de resaltar la importancia de la albuminuria para los médicos generales en la evaluación y en el diagnóstico pueden contribuir a la identificación y a la planeación de la atención. No obstante, persiste un número de preocupaciones acerca de la definición que se clarifican a continuación(16, 38-42).

Áreas de controversia, confusión, o falta de consenso y clarificación de temas y puntos clave

El uso de umbrales únicos sin considerar los factores específicos de los pacientes. El uso de umbrales únicos para definir la TFG disminuida y la AER aumentada, sin considerar la causa de la enfermedad, edad, sexo, raza-etnia, y el contexto clínico es consistente con el uso de umbrales únicos para los marcadores de la enfermedad con el fin de definir otras enfermedades crónicas no contagiosas tales como hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, que afectan primordialmente a los ancianos y que están asociadas a un riesgo mayor de mortalidad cardiovascular. La variabilidad biológica y el error en la verificación de la TFG y de la ERC pueden llevar a una mala clasificación o a un diagnóstico falso negativo y falso positivo. Además, estos umbrales únicos parecen diferenciar grupos de individuos y resultados, independientemente de las características específicas de los pacientes en una multitud de estudios. Sin embargo, corresponden a umbrales de RR para complicaciones en lugar de predicciones de riesgo absoluto. Además, como en el caso de cualquier prueba diagnóstica, los hallazgos deben interpretarse en consideración a la probabilidad de la enfermedad con base en el contexto clínico pero esto no debe negar la aplicación de una definición estándar para la ERC.

Relación de los criterios de la ERC con el envejecimiento. Los estudios epidemiológicos muestran una mayor prevalencia de la TFGe disminuida y la ACR aumentada en personas mayores. Ha habido un debate fuerte en el sentido de si la TFG disminuida o la ACR aumentada en las personas mayores representa una enfermedad o el "envejecimiento normal". Numerosos estudios muestran anomalías patológicas asociadas al envejecimiento, incluyendo esclerosis glomerular, atrofia tubular y esclerosis vascular. La causa de esta asociación no es clara pero se ha propuesto una hipótesis con el fin de reflejar procesos discrepantes, tales como la enfermedad vascular o senescencia(43-45). Independientemente de la causa, parece existir mayor riesgo asociado a la TFGe disminuida o a la ACR aumentada en personas mayores y, por esta razón, se considera que todos los individuos con una TFG consistentemente disminuida, o con mayor albuminuria, tienen ERC. La comparación de la magnitud del riesgo para individuos más jóvenes es complicada. Como en el caso de otros factores de riesgo, el riesgo absoluto parece ser más alto en las personas mayores que en los individuos más jóvenes, pero el RR parece ser menor(15, 33, 34). También se anota que los individuos mayores saludables no tienen necesariamente una TFG disminuida, de modo que mientras uno puede esperar alguna disminución, los niveles inferiores a 60 ml/min/1,73 m^2 en personas sin comorbilidades son la excepción(24).

Disminución aislada de la TFG sin marcadores de lesión renal. Una variedad de circunstancias clínicas está asociada a la TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 por más de 3 meses en ausencia de alteraciones estructurales conocidas. A continuación aparecen ejemplos de estas condiciones y la razón para considerarlas ERC:

- **Falla cardíaca, cirrosis del hígado e hipotiroidismo.** La TFG disminuida complica el manejo de la enfermedad primaria y los pacientes con estos trastornos que tienen una TFG disminuida tienen un pronóstico peor que aquellos sin la TFG disminuida. Además, la biopsia renal en estos pacientes puede revelar lesiones parenquimatosas renales.
- **Donantes de riñones.** El nivel usual de la TFG en los donantes de riñones después del trasplante es aproximadamente el 70% del nivel antes de la donación, en el rango de 60 a 90 ml/min/1,73 m^2 en la mayoría de los donantes. No obstante, una minoría de donantes tienen una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2. El pronóstico de estos donantes, en comparación con aquellos que tienen una TFG más alta, no ha sido estudiado con cuidado. Sin embargo, como en el caso de la TFG disminuida debido a enfermedades renales reconocidas, los donantes con la TFG disminuida requieren seguimiento más cercano para el ajuste de las dosis de las drogas.
- **Desnutrición.** El nivel de la TFG está afectado por la ingesta habitual de proteínas(46). Los adultos sanos con una ingesta menor de proteína tienen una TFG por debajo de la media, pero usualmente no tienen una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2. Estudios anteriores de pacientes con desnutrición de proteínas y calorías, y estudios más recientes en personas con anorexia nerviosa han documentado una reducida TFG que puede mejorar después de la restauración de la condición nutricional. Sin embargo, las biopsias renales pueden revelar anomalías estructurales en estas condiciones y una TFG disminuida puede complicar su manejo.

Albuminuria aislada sin TFG disminuida. Tal como se describe más adelante, una ACR transitoria igual o superior a 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) puede ocurrir en desórdenes diferentes a la ERC. La remisión de albuminuria en un lapso de 3 meses en asociación con la recuperación de estos trastornos no se define como ERC. Debe considerarse que los pacientes con albuminuria persistente tienen ERC. A continuación aparecen ejemplos de estas condiciones y las razones para considerarlas ERC:

- **Obesidad y síndrome metabólico.** La albuminuria puede estar asociada a la obesidad y al síndrome metabólico, y puede remitir durante la pérdida de peso. No se conoce el mecanismo de la albuminuria en estas condiciones pero las biopsias renales pueden revelar lesiones vasculares prominentes. Los pacientes con obesidad y síndrome metabólico están en mayor riesgo de desarrollar diabetes e hipertensión. El riesgo de la albuminuria persistente en esta condición no ha sido estudiado cuidadosamente.
- **Proteinuria ortostática (postural).** La albuminuria puede observarse raramente en la postura vertical pero no en la posición reclinada en pacientes con el síndrome de la proteinuria postural. Esta condición no está asociada a un mayor riesgo de resultados adversos a largo plazo pero se requiere una evaluación rigurosa para excluir otras causas de ERC. La exclusión es generalmente posible al estudiar una muestra de orina de la mañana temprana (EMU) después de pasar la noche en posición de decúbito: es improbable explicar una pérdida total de proteína superior a 1000 mg/24 horas por proteinuria ortostática.

Remisión de la TFG disminuida o marcadores de lesión renal. Si la TFG disminuida y los marcadores de lesión renal se resuelven mientras se está en tratamiento, se consideraría que el paciente tiene ERC tratada, consistente con la nomenclatura para hipertensión tratada, diabetes tratada, o hipercolesterolemia tratada si la tensión arterial, glucosa en sangre y colesterol en sangre están dentro del rango normal mientras se toman los medicamentos. Si la resolución de la TFG disminuida y de los marcadores de la lesión renal se sostiene después de suspender el tratamiento, se consideraría que el paciente tiene una historia de ERC.

Enfermedad renal en ausencia de la TFG disminuida y marcadores de lesión renal. Una TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 puede reflejar una disminución de un valor más alto, y una AER < 30 mg/24 horas (ACR < 30 mg/g o < 3 mg/mmol) puede reflejar un incremento de un valor inferior. Ambos hallazgos pueden asociarse a un proceso patológico, incluso en ausencia de otros marcadores de lesión renal. Aunque dichos pacientes no cumplen los criterios para la ERC, un alto índice de sospecha en un médico puede garantizar pruebas diagnósticas adicionales o seguimiento cercano para detectar el inicio de la ERC.

4.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a esta recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

4.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la definición de la ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

4.2. Estadificación de la ERC

2. Se recomienda clasificar la enfermedad renal crónica con base en la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular y la categoría de la albuminuria.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

3. Asigne la causa de la enfermedad renal crónica con base en la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y la localización en el riñón de los hallazgos patológico-anatómicos observados o presuntos.

(*Sin Gradar*)

4. Asigne las categorías de tasa de filtración glomerular como aparece a continuación:

(*Sin Gradar*)

Categorías TFG en ERC

Categoría TFG	TFG (ml(min/1,73 m^2)	Términos
G1	≥ 90	Normal o alta
G2	60-89	Disminución leve*
G3a	45-59	Disminución leve a moderada
G3b	30-44	Disminución moderada a severa
G4	15-29	Disminución severa
G5	< 15	Falla renal

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular.
*En relación con el nivel de adultos jóvenes.
En ausencia de evidencia de daño renal, ni la categoría G1 ni la G2 para TFG cumplen los criterios para ERC.

5. Asigne las categorías de albuminuria* como aparece a continuación:

(Sin Gradar)

*Tenga en cuenta que cuando la medición de albuminuria no está disponible, pueden sustituirse los resultados de la tira reactiva de orina.

Categorías de albuminuria en ERC

Categoría	AER (mg/24 horas)	ACR (equivalente aproximado) (mg/mmol)	(mg/g)	Términos
A1	< 30	< 3	< 30	Normal a incremento moderado
A2	30-300	3-30	30-300	Incremento moderado*
A3	> 300	> 30	> 300	Incremento severo**

Abreviaturas: AER, tasa de excreción de albúmina; ACR, relación albúmina creatinina; ERC, enfermedad ren crónica.

* En relación con el nivel de jóvenes adultos.

**Incluyendo síndrome nefrítico (excreción de albúmina usual mayor de 2200 mg/24 horas [ACR > 2220 mg/ > 220 mg/mmol]).

4.2.1. Resumen de la evidencia

El GDG de la guía KDIGO no presenta un resumen formal de la evidencia para este grupo de recomendaciones.

4.2.1. Razones para la recomendación

La recomendación 2 se redactó de esta manera porque una clasificación que incluye la causa y la gravedad, tal como se expresa en el nivel de la TFG y el nivel de albuminuria, se relaciona con riesgos de resultados adversos incluyendo la mortalidad y desenlaces renales. Estos factores, por lo tanto, orientan el manejo de la ERC y esta clasificación recomendada es consistente con otros sistemas de clasificación basados en el dominio general de la causa, duración y gravedad que proveen una orientación acerca del pronóstico. Se incluyeron solamente medidas del riñón como factores en la clasificación de la enfermedad renal, aunque se reconoce que factores diferentes a las medidas, tales como el nivel de la tensión arterial, también afectan el pronóstico en la ERC.

Este recomendada estadificación con la inclusión de dos dominios adicionales representa una revisión de los lineamientos anteriores relacionados con la ERC que incluían la estadificación solamente según el nivel de la TFG. La causa de la enfermedad se incluye debido a su importancia fundamental en la predicción del resultado de la ERC y la elección de tratamientos específicos según las causas. Con la inclusión de la causa de la enfermedad renal en la clasificación, consideramos que ya no seguía siendo necesario retener el uso de la letra “I” para referirse a los receptores de trasplante de riñón. La albuminuria se incluye como una expresión adicional de gravedad de la enfermedad no solamente porque es un marcador de la gravedad de la lesión sino también porque la albuminuria en sí misma se asocia fuertemente a la progresión de la enfermedad renal. Numerosos estudios han identificado la implicación del pronóstico adverso de la albuminuria independientemente del nivel de la función renal.

Los autores de la guía *KDIGO 2012 Clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease* proponen que esta clasificación de la ERC según la causa, la TFG y la albuminuria, respectivamente, se le denomine estadificación CGA (Cause, GFR and Albuminuria). Puede utilizarse para informar la necesidad de remisión al especialista, manejo médico general, e indicaciones para la investigación y las intervenciones terapéuticas. También será una herramienta para el estudio de la epidemiología, la historia natural y el pronóstico de la ERC.

La recomendación 3, sobre la causa de la enfermedad renal crónica, se incluyó para asegurar que los médicos sean alertados acerca del hecho de que la ERC no es un diagnóstico en sí mismo, y que la asignación de la causa es importante para el diagnóstico y el tratamiento.

La causa de la ERC se ha asignado tradicionalmente con base en la presencia o ausencia de enfermedades sistémicas subyacentes y la localización de anomalías anatómicas conocidas o presuntas. La distinción entre las enfermedades sistémicas que afectan el riñón y las enfermedades renales primarias se basa en el origen y localización del proceso de la enfermedad. En la enfermedad renal primaria el proceso surge y está confinado al riñón mientras que en las enfermedades sistémicas el riñón es apenas una víctima de un proceso específico; por ejemplo, diabetes mellitus. Ciertas enfermedades genéticas cruzan este límite al afectar diferentes tejidos; por ejemplo, enfermedad renal poliquística en adultos. La localización de los hallazgos patológico-anatómicos se basa en la magnitud de la proteinuria, los hallazgos a partir del examen del sedimento urinario, las imágenes, y la patología renal. La Tabla 3 representa un ejemplo de la clasificación de las causas de las enfermedades renales con base en estos dos dominios.

Tabla 3. Clasificación* de la ERC basada en la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y localización en el riñón de hallazgos patológico-anatómicos

	Ejemplos de enfermedades sistémicas que afectan el riñón	**Ejemplos de enfermedades renales primarias (ausencia de enfermedades sistémicas que afectan el riñón)**
Enfermedades Glomerulares	Diabetes, enfermedades sistémicas autoinmunes, infecciones sistémicas, drogas, neoplasia (incluyendo amiloidosis)	glomerulonefritis difusa, focal o crescéntica; glomeruloesclerosis focal y segmentaria; nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos
Enfermedades tubulointestinales	Infecciones sistémicas, autoinmunes, sarcoidosis, drogas, urato, toxinas ambientales (plomo, ácido aristolóquico, neoplasia (mieloma)	Infecciones del tracto urinario, cálculos, obstrucción
Enfermedades vasculares	Arterioesclerosis, hipertensión, isquemia, síndrome del dedo azul, vasculitis sistémica, microangiopatía trombótica, esclerosis sistémica	Vasculitis renal limitada asociada a ANCA, displasia fibromuscular
Enfermedades quísticas y congénitas	Enfermedad renal poliquística, síndrome de Alport, enfermedad de Fabry	Displasia renal, enfermedad medular quística, podocitopatías

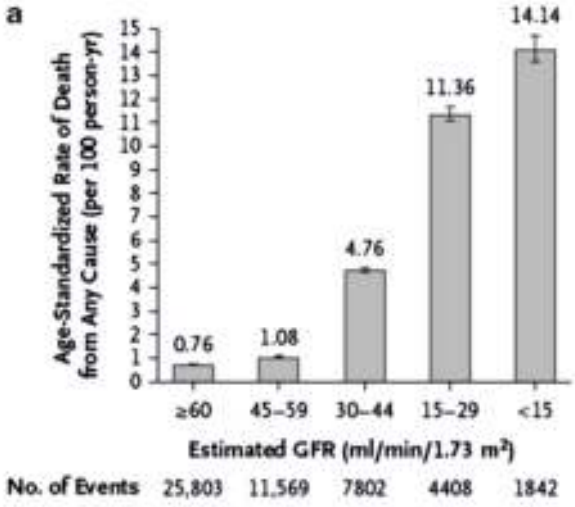
Abreviaturas: ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ERC, enfermedad renal crónica

Las enfermedades genéticas no se consideran por separado debido a que ahora se reconoce que algunas enfermedades en cada categoría tienen determinantes genéticos. *Tenga en cuenta que hay muchas maneras diferentes de clasificar la ERC. Este método de separación de las enfermedades sistémicas y las enfermedades renales primarias es apenas uno, propuesto por el Grupo de Trabajo, con el fin de ayudar con el enfoque conceptual.

Existe una amplia variación geográfica en la causa de la enfermedad renal. En los países desarrollados, la hipertensión y la diabetes son las causas más frecuentes de la ERC, especialmente en los ancianos. En las poblaciones con una alta prevalencia de diabetes e hipertensión puede ser difícil distinguir la ERC debido a la hipertensión y a la diabetes de la ERC debida a otros trastornos. En otros países, otras causas de la ERC pueden ser tan frecuentes como la hipertensión y la diabetes (por ejemplo, enfermedad glomerular en Asia Oriental) o coexistir con ellas. Las pruebas diagnósticas especializadas, tales como la biopsia del riñón o estudios invasivos de imágenes se llevan a cabo solamente cuando es esencial confirmar algunos diagnósticos y los beneficios justifican los riesgos y el costo. Se anticipa que la causa de la enfermedad no se conocerá con certeza en algunos pacientes con ERC pero puede ser inferida o no conocida.

El propósito de la recomendación 4, sobre la categoría de TFG fue asegurar claridad en la comunicación. Los términos asociados a cada una de las categorías de la TFG son descriptores que deben tomarse en el contexto del individuo y son todas referencias a adultos jóvenes normales. Tenga en cuenta que la función renal levemente disminuida (G2) en ausencia de otros marcadores no constituye ERC.

Las asociaciones entre categorías más bajas de la TFG y riesgos de complicaciones metabólicas y endocrinas formaron la base de la estratificación previa en 5 estadios. Esta clasificación actual reconoce aún más la importancia de dividir el Estadio 3, con base en datos que sustentan diferentes resultados y perfiles de riesgo, en las categorías G3a y G3b (Figura 4). Un número de otras complicaciones concurrentes están asociadas a categorías menores de la TFG incluyendo la infección, función cognitiva y física deteriorada, y amenazas a la seguridad del paciente(47).



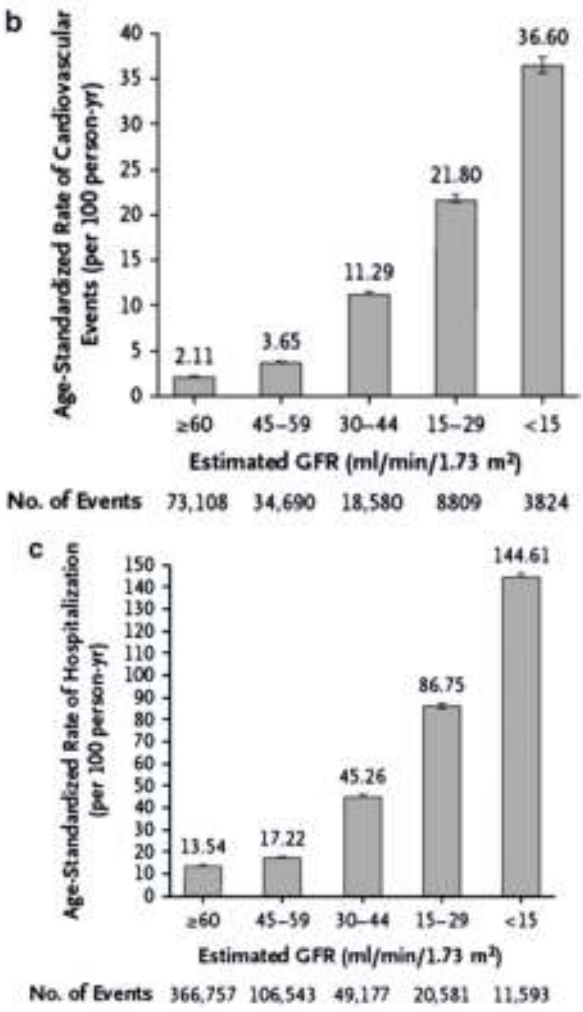


Figura 4. Tasas de mortalidad por cualquier causa estandarizadas por edad, eventos cardiovasculares y hospitalización, de acuerdo con la TFG, en 1 120 295 adultos ambulatorios.

Panel a, mortalidad por cualquier causa; panel b, eventos cardiovasculares; panel c, hospitalización**. Abreviaturas**: TFGe, tasa estimada de filtración glomerular. Tomado de *N Engl J Med, Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization, 351:1296-1305 (48). Copyright © (2004) Massachusetts Medical Society*. Reimpreso con autorización de Massachusetts Medical Society, en http://www.nejm.org/doi(pdf/10.1056/NEJMoa41031

Las Figuras 5 y 6 detallan los RR de la TFGe disminuida y el aumento de la RAC con complicaciones futuras, incluyendo la mortalidad y resultados relacionados con el riñón(16). Incluso para el grupo con el valor más bajo de albuminuria, el RR incrementado para todos los resultados es significativo para una TFGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2 en el análisis continuo y en el rango de 45-49 ml/min/1,73 m^2 para el análisis categórico.

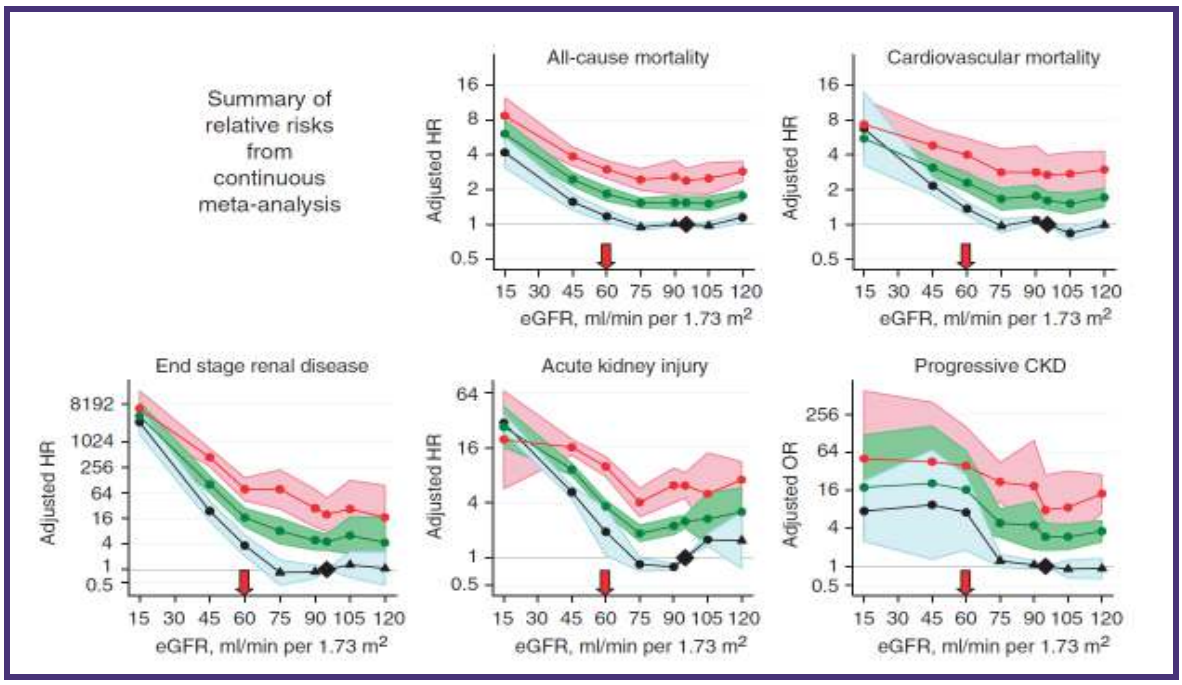


Figura 5. Resumen de metanálisis continuos (RR ajustados) para cohortes de la población general con ACR.

La mortalidad se reporta para cohortes de población general evaluando la albuminuria como ACR de la orina. Los resultados renales se reportan para cohortes de la población general evaluando la albuminuria ya sea como RAC de la orina o tiras reactivas. La TFG está expresada como una variable continua. Las tres líneas representan ACR en la orina < 30, 30-299, y ≥ 300 mg/g (<3, 3-29, y ≥ 30 mg/mmol, respectivamente) o tira reactiva negativa y traza, 1 + positivo, ≥ 2 + positivo. Todos los resultados están ajustados por las covariables y comparados con el punto de referencia de TFGe de 95 ml/min/1,73 m^2 y una RAC < 30 mg/g (< 3 mg/mmol) o tira reactiva negativa (diamante). Cada punto representa el RR agrupado a partir de un metanálisis. Los círculos sólidos indican RR estadísticamente significativos en comparación con el punto de referencia (P < 0,05); los triángulos indican que no hay una asociación estadísticamente significativa. Las flechas rojas indican una e TFG de 60 ml/min/1,73 m^2, valor del umbral de la TFG para la definición actual de ERC. **Abreviaturas:** ACR, relación albúmina/creatinina en orina; ERC, enfermedad renal crónica; eTFG, tasa estimada de filtración glomerular; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, riesgo relativo. Reimpreso con autorización de *Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh, J, y otros. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. Kidney Int 2011: 80: 17-20(16);* en: http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html

Resumen de riesgos relativos a partir de meta-análisis categórico
(tira reactiva incluida) (-, ±, +, ≥ ++)

Mortalidad por todas las causas

	RAC < 10	RAC 10 - 20	RAC 30 - 299	RAC ≥ 300
TFGe > 105	1,1	1,5	2,2	5,0
TFGe 90 - 105	Ref	1,4	1,5	3,1
TFGe 75 - 90	1,0	1,3	1,7	2,3
TFGe 60 – 75	1,0	1,4	1,8	2,7
TFGe 45 – 60	1,3	1,7	2,2	3,5
TFGe 30 – 45	1,9	2,3	3,3	4,9
TFGe 15 - 30	5,3	3,6	4,7	6,6

Mortalidad cardiovascular

	RAC < 10	RAC 10 - 20	RAC 30 - 299	RAC ≥ 300
TFGe > 105	0,9	1,3	2,3	2,1
TFGe 90 - 105	Ref	1,5	1,7	3,7
TFGe 75 - 90	1,0	1,3	1,6	3,7
TFGe 60 – 75	1,1	1,4	2,0	4,1
TFGe 45 – 60	1,5	2,2	2,8	4,3
TFGe 30 – 45	2,2	2,7	3,4	5,2
TFGe 15 - 30	14	7,9	4,8	8,1

Falla renal (ESRD)

	RAC < 10	RAC 10 - 20	RAC 30 - 299	RAC ≥ 300
TFGe > 105	Ref	Ref	7,8	18
TFGe 90 – 105	Ref	Ref	11	20
TFGe 75 – 90	Ref	Ref	3,8	48
TFGe 60 – 75	Ref	Ref	7,4	67
TFGe 45 – 60	5,2	22	40	147
TFGe 30 – 45	56	74	294	763
TFGe 15 – 30	433	1044	1056	2286

Lesión renal aguda (LRA)

	RAC < 10	RAC 10 - 20	RAC 30 - 299	RAC ≥ 300
TFGe > 105	Ref	Ref	2,7	8,4
TFGe 90 - 105	Ref	Ref	2,4	5,8
TFGe 75 - 90	Ref	Ref	2,5	4,1
TFGe 60 – 75	Ref	Ref	3,3	6,4
TFGe 45 – 60	2,2	4,9	6,4	5,9
TFGe 30 – 45	7,3	10	12	20
TFGe 15 - 30	17	17	21	29

ERC Progresiva

	RAC < 10	RAC 10 - 20	RAC 30 - 299	RAC ≥ 300
TFGe > 105	Ref	Ref	0,4	3,0
TFGe 90 - 105	Ref	Ref	0,9	3,
TFGe 75 - 90	Ref	Ref	1,9	5,0
TFGe 60 – 75	Ref	Ref	3,2	8,1
TFGe 45 – 60	3,1	4,0	9,4	57
TFGe 30 – 45	3,0	19	15	22
TFGe 15 - 30	4,0	12	21	7,7

Figura 6. Resumen de metanálisis categórico (RR ajustados) para cohortes de población general con RAC.

La mortalidad se reporta para cohortes de la población en general evaluando la albuminuria como RAC en orina. Los resultados renales se reportan para cohortes de población general evaluando la albuminuria ya sea como RAC en orina o tira reactiva. La TFGe y la albuminuria se expresan como categorías variables. Todos los resultados están ajustados para covariables y comparados con la celda de referencia (Ref). Cada celda representa un RR agrupado a partir de un metanálisis; los números en negrilla indican significación estadística en P <0,05. Las tasas de incidencia por 1000 persona-año para las celdas de referencias son 7,0 para mortalidad por todas las causas, 4,5 para mortalidad por CVD, 0,04 para falla renal, 0,98 para LRA, y 0,02 para evolución de la ERC. Los colores reflejan la gradación del RR ajustado. Las estimaciones puntuales para cada célula se clasificaron de 1 a 28 (teniendo el RR más bajo el número 1, y el más alto el número 28). Las categorías con un número de clasificación 1-8 son verdes, los números 9-14 son amarillos, los números 15-21 son naranja, y los números 22-28 son rojos. (Para el resultado de la progresión de la ERC, dos celdas con RR < 1,0 son verdes también, dejando menos celdas amarillas, naranja y rojas).

Abreviaturas: RAC, razón albúmina-creatinina en orina; LRA, lesión renal aguda; ERC, enfermedad renal crónica; CVD, enfermedad cardiovascular; TFGe, tasa estimada de filtración glomerular; ESDR, enfermedad renal en últimos estadios; RR, riesgo relativo. Reimpreso con autorización de *Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, y otros(16). The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. Kidney Int 2011; 80:17-28;* en: http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html

El propósito de la recomendación 5, sobre la categoría de albuminuria, es asegurar la comunicación y reflejar que la categoría de la albuminuria es un predictor importante de desenlaces. La asociación de niveles altos de proteinuria con signos y síntomas de síndrome nefrótico es bien conocida. La detección y evaluación de cantidades menores de proteinuria han ganado significado adicional ya que múltiples estudios han demostrado su importancia diagnóstica, patogénica y de pronóstico. Existe un riesgo continuado asociado a la albuminuria pero se eligió el uso de un enfoque categórico simple con el fin de simplificar el concepto para la práctica clínica. Muchos grupos habían sugerido subdividir una o más categorías de la TFG con base en la categoría de la albuminuria.

Para la detección de nefropatía diabética, algunas guías recomiendan el uso de diferentes umbrales de la ACR para hombres y para mujeres (> 25 mg/g [> 2,5 mg/mmol] y > 35 mg/g [>3,5 mg/mmol], respectivamente) para tomar en cuenta variaciones en la excreción de creatinina. Se utiliza un solo umbral en América del Norte (30 mg/g o 3,4 mg/mmol). La orientación KDIGO previa se mostraba renuente a adoptar umbrales específicos por género debido a mayor complejidad, incertidumbre acerca de la precisión de las pruebas y efectos de raza, etnia, dieta, y medidas del tamaño corporal sobre la creatinina y aquí se mantiene este punto de vista. Por simplicidad, y para reflejar el hecho de que es una aproximación, 3,4 mg/mmol como umbral actual se ha redondeado a 3,0 mg/mmol.

Existe un incremento gradual en el riesgo para las categorías más altas de albuminuria, en todas las categorías de la TFG, sin un valor claro del umbral. Incluso para personas con una TFG > 60 ml/min/1,73 m^2, el RR mayor es estadísticamente significativo para la RAC en orina igual o superior a 3 mg/mmol) para la mortalidad y los resultados renales (Figuras 5 y 6). La capacidad predictiva de la albuminuria en todas las categorías de la TFG sustenta la sugerencia de añadir las categorías de albuminuria a todas las categorías de la TFG. Ya que la relación con la albuminuria es continua, la selección del número de categorías y los valores de puntos de corte parecen arbitrarios. El GDG de la guía KDIGo recomendó la clasificación de la albuminuria solamente en 3 categorías, con base en consideraciones prácticas, pero reconoció que subdivisiones adicionales al interior de la categoría < 30 mg/24 horas (ACR < 30 mg/g o < 3 mg/mmol) pueden ser útiles para la estratificación del riesgo, y que las subdivisiones al interior de la categoría > 30 mg/24 horas ACR > 300 mg/g o > 30 mg/mmol) pueden ser útiles para el diagnóstico y el manejo. Específicamente existe un reconocimiento de que la proteinuria en rango nefrótico (AER >2200 mg/24 horas) [ACR > 2200 mg/g; > 220 mg/mmol]; PER > 3000 mg/24 horas [> 3000 mg/g; > 300 mg/mmol]) confiere riesgos adicionales únicos y está usualmente asociada a condiciones específicas (tales como glomerulonefritis). Ya que estas son relativamente raras en las prácticas generales, se prefirió la simplicidad de la categorización de la AER. La Tabla 4 muestra las relaciones aproximadas de las categorías AER con otras medidas de albuminuria y proteinuria.

Tabla 4. Relación entre categorías por albuminuria y proteinuria

	Categorías		
Medida	**Incremento normal a leve (A1)**	**Incremento moderado (A2)**	**Incremento Severo (A3)**
ERA (mg/24 horas)	< 30	30 – 300	> 300
PER (mg/24 horas)	< 150	150 – 500	> 500
ACR			
(mg/mmol)	< 3	3 – 30	> 30
(mg/g)	< 30	30 – 300	> 300
PCR			
(mg/mmol)	< 15	15 – 50	> 50
(mg/g)	< 150	150 – 500	> 500
Tira reactiva de proteína	Negativo para la traza	Traza a +	+ o más alto

Abreviaturas: ACR, relación albumina/creatinina; AER, tasa de excreción de albumina; PCR, índice proteína-creatinina; PER, tasa de excreción de proteína.

La albuminuria y la proteinuria pueden medirse utilizando tasas de excreción en recolecciones cronometradas de orina, el índice de concentración de creatinina en muestras aleatorias de orina, y utilizando tiras reactivas en muestras aleatorias de orina. Las relaciones entre los métodos de medición dentro de una categoría no son exactas. Por ejemplo, las relaciones entre AER y RAC y entre PER y PCR se basan en el supuesto de que la excreción promedio de creatinina es aproximadamente 1,0 g/d o 10 mmol/d. Las conversiones están redondeadas por razones pragmáticas (para una conversión exacta de mg/g de creatinina a mg/mmol de creatinina, multiplique por 0,113). La excreción de creatinina varía con la edad, sexo, raza y dieta; por lo tanto, la relación entre estas categorías es solamente aproximada. El RAC < 10 mg/g (< 1 mg/mmol) se considera normal; el RAC de 10-30 mg/g (1-3 mg/mmol) se considera "normal alto". La RAC > 2200 mg/g (> 220 mg/mmol) se considera "rango nefrótico". La relación entre los resultados de la tira reactiva de orina y otras medidas depende de la concentración de orina.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Los datos alrededor del mundo sugieren que la prevalencia de la ERC está entre el 10 % y el 16 % pero la información sobre la prevalencia en la población por categoría de la TFG y ACR es escasa. La Figura 7 muestra la proporción de adultos en EEUU por categorías de la TFG y de albuminuria(22). Mientras que la ERC es común, pocos individuos tienen la TFG reducida severamente, o falla renal, o albuminuria incrementada severamente.

Porcentaje de población de los EEUU por TFGe y Categoría de Albuminuria: KDIGO 2012 y NHANES 1999-2006				**Categorías de albuminuria persistente Descripción y rango**			
				A1	**A2**	**A3**	
				Normal a incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo	
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<300 mg/g >30 mg/mmol	
Categorías TFG (ml/min/ 1,73 m²) Descripción y	G1	Normal o alto	≥90	55,6	1,9	0,4	
	G2	Disminución leve	60-89	32,9	2,2	0,3	35,4
	G3a	Disminución de leve a moderada	45-59	3,6	0,8	0,2	4,6

	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44	1,0	0,4	0,2	1,6
	G4	Disminución severa	15-29	0,2	0,1	0.1	0.4
	G5	Falla renal	<15	0,0	0,0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1,3	100,0

Figura 7. Prevalencia de ERC en los EEUU por TFG y albuminuria

Las celdas muestran la proporción de población adulta en los EEUU. Datos de NHANES 1999-2006, N = 18,026. La TFG está calculada con la ecuación CKD-EPI y creatinina sérica estandarizada(22). La albuminuria está determinada por una medida de RAC y la persistencia está estimada tal como se describe en otro lugar(49). Los valores en las celdas no totalizan los valores en las márgenes debido al redondeo. La categoría de albuminuria incluye rango nefrótico. Verde, riesgo bajo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no hay ERC); amarillo, riesgo incrementado de manera moderada; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto. **Abreviaturas:** ACR, relación de albúmina/creatinina; ERC, enfermedad renal crónica; CKD-EPI, Colaboración Epidemiológica CKD (ERC); TFG, tasa de filtración glomerular; NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey.* Modificado con autorización de *Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh J. y et al(16). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. Kidney Int 2011; 80: 17-28;* en: http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html

La clasificación de la enfermedad renal según la causa, categoría de la TFG y categoría de albuminuria no se ajusta a la Clasificación Internacional de Enfermedade mantenida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la actualidad, la OMS está desarrollando una actualización de este sistema de clasificación (CIE 11). Será importante comunicar y coordinar esfuerzos con el subgrupo de enfermedades renales para la CIE 11. Sin embargo, la clasificación actual propuesta sí aborda la necesidad en la práctica clínica de reconocer las múltiples dimensiones y variables por medio de las que los pacientes pueden evaluarse. La Tabla 5 da ejemplos del uso de la nomenclatura basada en causa, tasa de filtración glomerular y albuminuria (CGA).

Tabla 5. Estadificación CGA de ERC: ejemplos de nomenclatura y comentarios

Causa	Categoría TFG	Categoría de albuminuria	Criterio para ERC	Comentario
Enfermedad renal diabética	G5	A3	TFG disminuida, Albuminuria	Paciente más común en la clínica de baja eliminación
Esclerosis focal idiopática	G2	A3	Albuminuria	Causa común de síndrome nefrótico en la niñez
Receptor de trasplante de riñón	G2	A1	Historia de trasplante de riñón	Mejor resultado después de trasplante de riñón
Enfermedad renal poliquística	G2	A1	Anomalía en imágenes	Enfermedad más común causada por una mutación en un solo gen
Reflejo vesicoureteral	G1	A1	Anomalía en imágenes	Condición común en niños
Acidosis tubular renal distal	G1	A1	Anomalía en electrolitos	Trastorno genético raro

Nefropatía hipertensiva	G4	A2	TFG disminuida y albuminuria	Usualmente debida a hipertensión de vieja data mal controlada; con probabilidad incluye pacientes con predisposición genética –más común en negros- que deben remitirse al nefrólogo debido a la TFG severamente disminuida
ERC presuntamente por diabetes e hipertensión	G4	A1	TFG disminuida	Debe referirse al nefrólogo debido a la TFG severamente disminuida
ERC presuntamente por a diabetes e hipertensión	G2	A3	Albuminuria	Debe remitirse al nefrólogo debido a albuminuria
ERC presuntamente por diabetes e hipertensión	G3a	A1	TFG disminuida	Muy común, puede no requerir remisión al nefrólogo
ERC por causa desconocida	G3a	A1	TFG disminuida	Puede ser el mismo paciente anterior

Abreviaturas: CGA, Causa, categoría TFG y categoría de albuminuria; ERC, enfermedad renal crónica; TFG, índice de filtración glomerular.

Nota: es probable encontrar a los pacientes sobre la línea horizontal gruesa en consulta de nefrología. Es probable encontrar los pacientes por debajo de la línea horizontal gruesa en la consulta de cuidado primario y en la consulta de nefrología.

La definición de las categorías de la TFG se ha basado deliberadamente en el concepto de la TFG "verdadera", mientras que la práctica clínica y la investigación han utilizado, de manera predominante, los cálculos de la TFG basados en la creatinina. La opinión del Grupo de Trabajo es que los determinantes no-TFG de la creatinina y la imprecisión de los cálculos basados en la creatinina han dado como resultado la ausencia de una asociación fuerte dependiente de la dosis de la TFGe con los resultados clínicos en el rango TFG > 60 ml/min/1,73 m^2. El Grupo de Trabajo tiene confianza en que los niveles TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 auguran mejor pronóstico que los niveles TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m^2 si ellos pudieran calcularse con precisión. Por lo tanto, las categorías TFG incluyen designaciones separadas G1 (≥ 90 ml/min/1,73 m^2) y G2 (60-89 ml/min/1,73 m^2) a pesar de los datos limitados de los cálculos basados en creatinina en el sentido de que el pronóstico difiere entre estas dos categorías. También se conoce que el grado de precisión de algunas de las medidas puede no estar en capacidad de diferenciar estas dos categorías de manera confiable. Tal como se describe más adelante, los estudios que han utilizado cistatina C han encontrado gradiente en el pronóstico en niveles TFGe por encima de 60 ml/min/1,73 m^2, lo que sustenta la opinión del comité de que separar estas dos categorías TFG es apropiado para la clasificación de la ERC.

Las categorías de albuminuria son "amplias" con respecto al riesgo, con gradientes significativos al interior de cada categoría. La decisión de proponer solamente 3 categorías se basa en la necesidad percibida de simplificación en la práctica clínica. En centros especializados de nefrología clínica, la categoría A3 (> 300 mg/g o > 30 mg/mmol) es frecuentemente evaluada con más precisión frecuentemente y dividida en categorías adicionales. Por ejemplo, la proteinuria en rango nefrótico se define como PER > 3500 mg/24 horas o PCR (razón proteína creatinina) > 3500 mg/g [> 350 mg/mmol] que es aproximadamente equivalente a una AER > 2200 mg/24 horas de la ACR > 2200 mg/g [220mg/mmol]. Está claramente reconocido que estos muy altos niveles de proteinuria conllevan un riesgo diferente al de los valores más bajos dentro de la misma categoría. La

diferenciación adicional después de la cuantificación y evaluación informarían las decisiones sobre tratamiento para un paciente individual. Estas categorías sirven como herramienta de evaluación y pronóstico inicial; clasificación adicional es apropiada para circunstancias específicas y no está limitada por la clasificación inicial en solo 3 categorías.

Note que el término “microalbuminuria” no se utiliza y no se promociona en este sistema de clasificación. Requerirá un programa de educación formal y la revisión de los lineamientos existentes en otras disciplinas de modo que la consistencia de la terminología y el conocimiento acerca de los cambios sean universales.

4.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a estas recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

4.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la estadificación de la ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

4.3. Predicción del pronóstico de ERC

6. Identifique las siguientes variables al predecir el riesgo de enfermedad renal crónica: 1) causa de la enfermedad renal crónica; 2) categoría en la tasa de filtración glomerular; 3) categoría de albuminuria; 4) otros factores de riesgo y comorbilidades.

(*Sin Gradar*)

7. En el caso de poblaciones con enfermedad renal crónica, agrupe en categorías de riesgo las categorías de la tasa de filtración glomerular y de albuminuria con riesgo relativo similar en términos de desenlaces de la enfermedad renal crónica.

(Sin Gradar)

4.3.1. Resumen de la evidencia

La evidencia a partir de la cual estas recomendaciones se derivan incluye amplios estudios observacionales de cohortes de diversas poblaciones. Con respecto a algunos desenlaces, incluyendo mortalidad, CVD, y progreso de enfermedad renal, los metanálisis han resumido las asociaciones de riesgo. Para los desenlaces que ocurren de manera predominante en

adultos mayores (por ejemplo, demencia, fractura), la evidencia está limitada en gran parte a las cohortes de personas mayores.

El trabajo exhaustivo del *CKD Prognosis Consortium* ha definido los RR a través de las categorías TFG y albuminuria para varios resultados diferentes, incluyendo la mortalidad por todas las causas, CVD, y falla renal (Figuras 5 y 6). El riesgo aumenta de manera incremental en ambas direcciones – hacia abajo en las categorías TFG y entre las categorías de albuminuria. Los niveles de riesgo pueden identificarse y agruparse en categorías, pero pueden diferir un poco para cada resultado. Se requiere investigación adicional para mapear estas categorías de TFG y de albuminuria y la causa de la ERC frente a otros desenlaces importantes de la ERC (Tabla 6).

Tabla 6. Pronóstico de ERC: Relación de resultados y fortaleza de la relación con la Causa (C), TFG (G), Albuminuria (A) y otras medidas.

Resultados	Medidas del riñón			Otras medidas
	Causa	TFG	Albuminuria	
Resultados del riñón				
Disminución de la TFG	+++	+	+++	tensión arterial alta, hombre, raza negra, edad más joven
Incremento de albuminuria	+++	+	+++	tensión arterial alta, diabetes
LRA	+	+++	+	Edad mayor
Falla renal crónica (TFG < 15ml/min/1,73 m2; categoría G5	+++	+++	+	Edad más joven
Complicaciones (actuales y futuras)				
Toxicidad de drogas	+	+++	+	Exposición a drogas, enfermedad hepática
Endocrinas y metabólicas	+	+++	+	Varias
CVD y mortalidad	++	+++	+++	Edad mayor, historia de CVD, factores de riesgo de CVD
Otras (infección, deterioro cognitivo, debilidad, etc.)	++	++	++	

Abreviaturas: LRA, lesión renal aguda; BP, presión sanguínea; CVD, enfermedad cardiovascular; TFG, tasa de filtración glomerular.
Los signos positivos (+) indican la fortaleza de la relación de riesgo entre la característica de la ERC y el resultado: +, más o menos asociado; ++, moderadamente asociado; +++, fuertemente asociado.
*Tenga en cuenta que las designaciones + se refieren a la fortaleza de la relación y no a la fortaleza de la evidencia para la sustentación y que se basan en una visión general consensuada de los miembros del Grupo de Trabajo.
Adaptada con autorización de Uhlig K, Levey AS[68]. Developing guidelines for chronic kidney disease: we should include all the outcomes. Ann Intern Med 2012; 156(8):599-601.

4.3.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones están redactadas de esta manera porque todas las complicaciones de la ERC variarán dependiendo de: 1) causa; 2) TFG; 3) grado de albuminuria; y, 4) otras comorbilidades. La fortaleza relativa de cada uno de estos factores variará para cada complicación o desenlace de interés. El riesgo de desenlaces de enfermedad renal, tal como la falla renal y la LRA, es establecido de manera predominante por el diagnóstico clínico de un paciente individual, la TFG, y el grado de albuminuria u otros marcadores de daño y lesión renal. Para la CVD, el riesgo estará determinado por la historia de CVD y los

factores de riesgo tradicionales y no tradicionales de la CVD. Para otras condiciones, el riesgo se determinará por factores de riesgo para aquellas condiciones. Para todas las condiciones, la causa de la ERC, la categoría TFG, y la categoría de albuminuria seguirán teniendo influencia importante como "multiplicadores del riesgo" pero tendrán una influencia general menor sobre la predicción de la enfermedad que los factores de riesgo específicos para la condición. Todas estas condiciones tienen un impacto sobre la expectativa de vida y la calidad de vida y contribuyen sustancialmente a predecir el pronóstico de la ERC. La ERC está asociada a numerosas complicaciones directa o indirectamente relacionadas con la causa de la ERC, TFG disminuida, o albuminuria (Tabla 8).

Las asociaciones de riesgo de la TFG y las categorías de albuminuria parecen ser muy independientes entre sí. Por lo tanto, ni la categoría TFG ni la categoría de albuminuria por sí sola captura totalmente el pronóstico para un paciente con ERC. Con probabilidad, la magnitud y los gradientes del riesgo en las categorías TFG y de albuminuria diferirán para cada evento adverso específico. Esta heterogeneidad en los cuadros de la TFG y de la ACR en cuanto a RR, para diferentes desenlaces, hace que sea poco práctico tener una estadificación jerárquica simple del pronóstico en todas las celdas. Así, la estadificación que utiliza la CGA debe ser descriptiva pero incluyendo las categorías ordenadas de la TFG y de la ACR (Figura 8).

Pronóstico de la enfermedad renal crónica, por Categorías de TFG y de Albuminuria: KDIGO 2012				**Categorías de albuminuria persistente Descripción y rango**		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal a incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías TFG (ml/min/ 1,73 m²) Descripción y rango	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución de leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44			
	G4	Disminución severa	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Figura 8. Pronóstico de ERC por TFG y categoría de albúmina.

Verde: riesgo bajo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no hay ERC); amarillo: riesgo moderadamente incrementado; naranja: alto riesgo; rojo: riesgo muy alto. **Abreviaturas:** ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular; KDIGO: Kidney disease: Improving Global Outcomes. Modificado con autorización de *Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh J. y et al(16). The definition, classification, and prognosis*

of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. Kidney Int 2011; 80: 17-28; en: http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html

El sistema CGA de estadificación propuesto en esta guía proporciona un marco para recomendaciones futuras acerca del manejo clínico de la ERC. En la actualidad, mucha de la evidencia sobre la toma de decisiones clínicas en ERC se basa solamente en la TFG. Esta recomendación sirve para resaltar el aspecto multidimensional de la ERC con el fin de asegurar la consideración apropiada de la complejidad de la condición.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Los profesionales de la salud deben incorporar la causa de la enfermedad renal, la categoría de TFG y la categoría de albuminuria con el fin de desarrollar mejor una evaluación precisa del pronóstico de un individuo en relación con la ERC. Muchos proveedores que no son nefrólogos requerirán orientación en los métodos locales para solicitar e interpretar una evaluación de albúmina en orina y una TFGe. Se recomienda el uso de puntajes de riesgo que están siendo desarrollados y refinados.

La política pública y los cálculos de la carga total de enfermedad en una comunidad deben tener en cuenta la incidencia y prevalencia de condiciones específicas (tales como diabetes y cardiopatía congestiva). Además, el conocimiento acerca de la distribución de los niveles de la TFGe y de la ACR puede ser valioso en la planeación de los recursos. Las intervenciones basadas en la comunidad o en el sistema de salud para reducir la incidencia de falla renal en las poblaciones debe focalizarse y priorizarse con base en estos tres criterios.

El impacto primario sobre la práctica clínica se relacionará con complicaciones renales específicas de la ERC y con los patrones de remisión para contribuir a prevenirlas y manejarlas. Las decisiones relacionadas con la tamización y monitorización de los trastornos de la ERC estarán informados y orientados por el sistema CGA. En la actualidad, esta evidencia para los asuntos tales como el manejo de la anemia, trastornos óseos y minerales de la ERC, y trastornos ácido-base no se ha organizado ni presentado de esta manera.

Las decisiones sobre la tamización y las estrategias de remisión tienen un gran impacto sobre los costos y la calidad de la atención en salud. El valor de este sistema de clasificación revisado es que permitirá la evaluación de diferentes patrones de remisión y del impacto de estrategias de tratamiento en aquellos con diferente asignación CGA. De esta manera, KDIGO desarrollará evidencia adicional que informará los patrones de la práctica. Estos se desarrollarán necesariamente a nivel local y reflejarán los valores y las realidades económicas de cada sistema de salud.

Áreas de controversia, confusión, o no consenso y aclaración de asuntos y puntos clave. La práctica clínica actual no ha incorporado abiertamente estas 3 variables en todas las actividades de toma de decisiones. La utilidad del sistema deberá ser revisada por aquellos que hacen las remisiones y por aquellos a quienes se remiten los pacientes. La descripción abierta de las 3 dimensiones del diagnóstico y la estadificación de la enfermedad renal que incluyen la causa, la categoría TFG y la categoría de albuminuria,

deben contribuir a informar los patrones de remisión y de tratamiento de grupos grandes de personas. Se están desarrollando las calculadoras de riesgo para eventos específicos.

- El sistema CGA de clasificación será útil para cuantificar el riesgo de desenlaces específicos de la ERC pero su utilidad no se ha evaluado totalmente en la práctica clínica y en los estudios de investigación.
- Se requiere evidencia adicional antes de que las decisiones sobre patrones de tamización, monitorización y remisión estén totalmente informadas.

4.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

Aunque la guía de KDIGO incluye, en este capítulo, una recomendación sobre el uso del riesgo estimado de complicaciones concurrentes y desenlaces futuros con el fin de orientar las decisiones sobre exámenes y tratamiento para complicaciones de la ERC, no se adoptó dicha recomendación teniendo en cuenta que no se dispone en el país de ecuaciones o modelos de predicción de riesgo; si no se cuenta con estas herramientas, las decisiones se tomarán a partir del juicio clínico, lo que llevaría a variabilidad de la práctica clínica.

4.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la predicción del diagnóstico de la ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

4.4. Evaluación de la ERC

4.4.1. Evaluación de la cronicidad y de la causa

8. En personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) o marcadores de daño renal, revise la historia pasada y las mediciones anteriores para determinar la duración de la enfermedad renal.

- Si la duración es mayor a 3 meses, se confirma la enfermedad renal crónica. Siga las recomendaciones para la enfermedad renal crónica.
- Si la duración no es mayor 3 meses o no es clara, la enfermedad renal crónica, no está confirmada. Los pacientes pueden tener enfermedad renal crónica, o enfermedades renales agudas (incluyendo lesión renal aguda), o ambas, y los exámenes deben repetirse como corresponde.

(Sin Gradar)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ Evalúe el contexto clínico, incluyendo la historia personal y familiar, factores sociales y ambientales, medicamentos, examen físico, mediciones de laboratorio, imágenes y diagnóstico patológico para determinar las causas de la enfermedad renal.

4.4.1.1. Resumen de la evidencia

El GDG de la guía KDIGO no presenta un resumen de la evidencia sobre la evaluación de la cronicidad y la causa de la ERC.

4.4.1.2. Razones para la recomendación

Cuando la evidencia de la ERC se establece por primera vez, la prueba de la cronicidad puede obtenerse o confirmarse a través de:

(i) la revisión de mediciones pasadas la TFG;
(ii) la revisión de mediciones pasadas de albuminuria o de proteinuria, y exámenes de orina;
(iii) hallazgos a través de imágenes tales como tamaño reducido del riñón y reducción de grosor cortical;
(iv) hallazgos patológicos tales como fibrosis y atrofia;
(v) historia médica, en especial la duración de los trastornos que se saben ocasionan la ERC;
(vi) repetición de mediciones durante y después de los 3 meses.

La cronicidad no debe asumirse conforme la LRA puede presentarse con anomalías similares.

Una vez es probada la presencia de ERC, es esencial establecer una causa para ella que informe el manejo específico y modifique las proyecciones de los riesgos. El diagnóstico se conseguirá mediante el método clínico estándar (por ejemplo, análisis de la historia) e investigación especial, con base en el conocimiento de las causas comunes de la ERC y sus manifestaciones. No todas las evaluaciones se requieren en todos los pacientes, y estarán dirigidas por el contexto clínico y por la disponibilidad de recursos. Se indican las siguientes evaluaciones para la mayoría de los pacientes:

- Uroanálisis con tiras reactivas para detectar hematuria o piuria. De ser positivo, utilizar la microscopía urinaria para detectar cilindros de glóbulos rojos o de glóbulos blancos.
- Ultrasonido para evaluar la estructura del riñón (por ejemplo, forma del riñón, tamaño, simetría y evidencia de obstrucción) según indicación clínica.
- Electrolitos séricos y en orina para evaluar los trastornos tubulares urinarios, según indicación clínica.

Muchos individuos en los que se encuentra que tienen ERC no tendrán una enfermedad renal primaria sino lesión renal ocasionada por diabetes mellitus, enfermedad vascular e hipertensión. El asunto para el médico clínico será decidir si la presencia de ellas es una

explicación suficiente y si no lo es entonces debe investigar más. La prevalencia de otras condiciones variará dependiendo de la región, edad y de otros factores.

Describir cómo se logran los diagnósticos específicos supera el alcance de esta guía pero los médicos no especialistas en nefrología deben revisar en primera instancia la historia familiar, los medicamentos, los síntomas y los signos de las manifestaciones de enfermedades sistémicas. Debe hacerse el uroanálisis, en conjunto con imágenes de los riñones si se considera la obstrucción del tracto urinario o el riñón poliquístico.

4.4.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano. Sin embargo, consideró necesario incluir como punto de buena práctica clínica la evaluación del contexto, historia personal, factores sociales y ambientales, uso de medicamentos, examen físico y mediciones de laboratorio, para determinar la causa de la enfermedad renal, puesto que la conducta sugerida implica un balance en favor de los beneficios y no se require la realización de investigaciones adicionales para recomendar este curso de accón.

4.4.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la evaluación de la cronicidad y la causa de la ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

4.4.2. Evaluación de la TFG

9. Se recomienda el uso de la creatinina sérica y una ecuación de cálculo de la tasa de filtración glomerular para la evaluación inicial.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

10. Se recomienda a los médicos:

- utilizar una ecuación en el cálculo de la tasa de filtración glomerular para derivar la tasa de filtración a partir de la creatinina sérica ($TFGe_{creat}$) en lugar de apoyarse solamente en la concentración de creatinina sérica.
- comprender las situaciones en las que la $TFGe_{creat}$ es menos precisa*.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

*Los cálculos de la TFG son menos precisos en condiciones de desgaste muscular y amputación donde sobreestima el valor, y en culturistas donde subestima el valor.

11. Se recomienda a los laboratorios clínicos:

- Medir la creatinina sérica haciendo uso de una prueba específica con calibración trazable a los materiales estándares de referencia internacionales y el menor sesgo en comparación con la metodología de referencia de la dilución isotópica con espectrometría de masas.
- Reportar la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina ($TFGe_{creat}$) además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especificar la ecuación utilizada siempre que reporten la $TFGe_{creat}$.
- Reportar la $TFGe_{creat}$ en adultos utilizando la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Es aceptable una ecuación de cálculo alternativa para la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina si se ha demostrado que mejora la precisión de las estimaciones de la TFG en comparación con la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009.

Cuando se esté reportando la creatinina sérica:

- Se recomienda reportar la concentración de creatinina sérica y redondearla al número entero más cercano cuando se exprese en unidades internacionales estándar (µmol/l) y redondearla al percentil entero más cercano cuando se exprese en unidades convencionales (mg/dl).

Cuando se esté reportando la $TFGe_{creat}$:

- Se recomienda que la $TFGe_{creat}$ se reporte y se redondee al número entero más cercano y en relación con una superficie corporal de 1,73 m^2 en adultos utilizando las unidades ml/min/1,73 m^2.
- Se recomienda reportar como “disminuidos” los niveles de $TFGe_{creat}$ menores de 60 ml/min/1,73 m^2.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

12. Se sugiere medir la tasa de filtración glomerular utilizando un marcador exógeno de filtración bajo circunstancias en las que una verificación más precisa de la tasa de filtración glomerular impacte las decisiones sobre el tratamiento.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

Esta sección describe los diferentes métodos por medio de los cuales puede calcularse la TFG. Se describen técnicas de laboratorio que satisfacen los requisitos para el reporte de resultados consistentes y se compara la precisión de las ecuaciones disponibles con el fin de reportar la TFGe utilizando una ecuación simple cuando sea aplicable. Se enfatizan las ecuaciones basadas en medidas estandarizadas de la SCr y también se consideran ecuaciones de reciente desarrollo con base en medidas estandarizadas de cistatina sérica C porque se están introduciendo en la práctica clínica. Se sugiere que los médicos tengan un conocimiento claro del valor y de las limitaciones de ambos marcadores de la filtración, la importancia de la estandarización de las pruebas para ambos, y entiendan que cuando se requiere una evaluación precisa de la función renal debe realizarse la medición directa.

4.4.2.1. Resumen de la evidencia

Ecuaciones para la estimación de la TFG

Se han desarrollado numerosas ecuaciones para calcular la TFG o el aclaramiento de la creatinina en adultos. En general las ecuaciones para el cálculo de la TFG que utilizan la creatinina incluyen la edad, el sexo, la raza y el tamaño corporal como sustitutos de la generación de creatinina por parte del músculo. Con respecto a la revisión de las ecuaciones para el cálculo de la TFG, solamente se tuvieron en cuenta las ecuaciones que estaban en desarrollo haciendo uso de ensayos que eran trazables en relación con métodos de referencia y poblaciones en estudio en las que la concentración de SCr se midió utilizando pruebas trazables(50, 51).

Con base en los datos publicados, solamente la ecuación del estudio *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD), la ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), y las modificaciones de estas ecuaciones se desarrollaron utilizando ensayos de creatinina trazables con respecto al material internacional de referencia para creatinina (Tabla 7)(52) La fórmula de Cockcroft y Gault y otros fue desarrollada antes de la estandarización de los ensayos de creatinina pero no pueden re-expresarse para su uso con ensayos estandarizados con creatinina.

Tabla 7. Ecuaciones basadas en ensayos con creatinina sérica en adultos que son trazables con respecto al material estándar de referencia

Estudio	Nombre de la Ecuación	Ecuación	Desarrollo y población de validación interna	Método de medición de la TFG	Método de los ensayos para SCr
América del Norte, Europa y Australia					
Levey *et al*.(51)	Ecuación MDRD	175 x SCr-1,154 x edad x 0,742 (si es mujer) x 1,212 (si es de raza negra)	1628 pacientes participantes en el estudio MDRD (edad media, 50,6 años)	^{125}I-iotalamato (orina), TFG medida en ml/min por 1,73 m^2; TFG media, 39,8 ml/min por 1,73 m^2 (SD, 21,2)	Las muestras del Estudio MDRD fueron evaluadas con el ensayo cinético de Jaffe con Beckman Synchron CX3 (Global Medical Instrumentation, Inc., Ramsey, Minnesota). Las muestras se volvieron a ensayar en 2004 con el mismo instrumento. El ensayo Beckman (Global Medical Instrumentattion, Inc., Ramsey, Minnesota) se calibró con el ensayo enzimático de Roche (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) que es trazable con respecto a un ensayo IDM en NIST.
Levey *et al*.(52)	Ecuación CKD-EPI	141 x min(SCr/K, 1)$^{\alpha}$ x max(SCr/K, 1)$^{-1.209}$ x 1,018 (si es mujer) x 1,159 (si es de raza negra), donde K es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, α es -0.329 para mujeres y -0,411 para hombres, min indica el mínimo de SCr/ K o 1, y max indica el máximo de SCr/K o 1.	8254 participantes de 6 estudios de investigación y 4 poblaciones clínicas (edad media, 47 años)	^{125}I-iotalamato (orina), TFG medida en ml/min por 1,73 m^2; TFG media, 68 ml/min por 1,73 m^2 (SD, 40)	Los valores de SCr se recalibraron frente a medidas estandarizadas de SCr en la Cleveland Clinic utilizando un ensayo enzimático de Roche (instrumento Roche-Hitachi de Módulo P) con ensayo Roche Creatinina Plus, Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza)
Fuera de América del Norte, Europa y Australia					
Horio *et al*.(53)	Ecuación MDRD con coeficiente japonés	0,808 x 175 x SCr$^{-1,154}$ x edad$^{-0,203}$ x 0,742 (si es mujer)	413 pacientes japoneses en 80 centros médicos (edad media, 51,4 años)	Inulina (orina); TFG medida en ml/min por 1,73m^2 (ND para desarrollo o conjunto de validación interna)	Los niveles de SCr se midieron utilizando un ensayo de creatinina enzimática de Hitachi y los valores obtenidos se compararon con aquellos de la Cleveland Clinic.
Imai *et al*.(54)	Ecuación MDRD modificada para japoneses	0,741 x 175 x SCr$^{-1,154}$ x edad$^{-0,203}$ x 0,742 (si es mujer)	248 pacientes hospitalizados con ERC para calcular y determinar el coeficiente de la ecuación del estudio MDRD para pacientes japoneses (edad media, 50,1 años)	Inulina (orina); TFG medida en ml/min por 1,73m^2 (ND para desarrollo o conjunto de validación interna)	Los niveles de SCr se evaluaron para los métodos enzimáticos cinéticos no compensados de Jaffe para los 116 pacientes en el estudio clínico de la inulina y mediante un método enzimático para los 132 pacientes hospitalizados en Tokyo Women"s Medical University entre 2003 y 2004 y los 168 pacientes con ERC en el University of Tsukuba Hospital desde 1988 hasta 1994. Los niveles de SCr de las muestras de los 101 pacientes de Tokyo Women"s Medical University entre 2001 y 2002 se midieron con un método cinético no compensado de Jaffe. Los niveles de SCr utilizados en el ensayo de la inulina clínica se midieron de manera simultánea tanto por el método no compensado cinético de Jaffe como por el método enzimático en el laboratorio central aprobado por la Organización Internacional de Normalización (ISO). Los valores de SCr del método cinético no compensado de Jaffe fueron 0.207 más altos que aquellos del método enzimático en todo el todo el rango medido, con base en los estándares calibrados que fueron calibrados indirectamente con IDMS.
Praditpornsilpa *et al*.[55]	Ecuación MDRD con coeficiente tailandés	175 x SCr$^{-1,154}$ x 0,742 (si es mujer) x 1,129 (si es tailandés)	250 casos de pacientes tailandeses con ERC que estaban en una condición estable (edad media, 59,5 años)	^{99m}Tc-DTPA (plasma); TFG medida en ml/min/ por 1,73 m2 (ND para desarrollo o conjunto para validación interna)	Niveles de SCr en ayunas medidos utilizando un ensayo enzimático de Roche (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) y valores ajustados utilizando SCR de referencia según IDM (SRM 967) de NIST. Niveles de SCr medidos también por un ensayo cinético de Jaffe de Roche

Estudio	Nombre de la Ecuación	Ecuación	Desarrollo y población de validación interna	Método de medición de la TFG	Método de los ensayos para SCr
					(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) sin ajustes según la referencia IDMS, niveles de SCr obtenidos a partir de ensayos enzimáticos y de Jaffe se utilizaron en cada ecuación estimada del TFG, según corresponda.
Horio *et al*.(53)	Ecuación CKD-EPI con coeficiente japonés	0,813 x 141 x min(SCr/K, 1)$^{\alpha}$ x max(SCr/K, 1)$^{-1,209}$ x 0,993^{edad} x 1,018 (si es mujer) x 1,159 (si es de raza negra), donde K es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, α es -0,329 para mujeres y -0,411 para hombres, min indica el mínimo de SCr/K o 1, y max indica el máximo de SCr/K o 1.	413 pacientes japoneses en 80 centros médicos (edad media, 51,4 años)	Inulina (orina); TFG medida en ml/min por 1,73 m2 (ND para desarrollo o conjunto de validación interna)	Niveles SCr medidos por ensayo enzimático de Hitachi y valores obtenidos en comparación con aquellos de la Cleveland Clinic.
Matsuo *et al*.(56)	Ecuación JSN-CKDI (ecuación 2)	171 x SCr$^{-1,004}$ x edad$^{-0,287}$	413 pacientes japoneses en 80 centros médicos; datos recogidos entre el 3 de diciembre de 2006 y el 20 de abril de 2007 (edad media, 51,4 años)	Inulina (orina) TFG media, 59,1 ml/min por 1,73 m^2 (SD, 35,4)	Niveles SCr medidos por ensayo enzimático de Hitachi (Hitachi, Tokio, Japón) y los valores obtenidos comparados con aquellos de la Cleveland Clinic.
Levey *et al*.(57)	Ecuación MDRD original, calibrada con las mediciones de la creatinina de la Cleveland Clinic (ecuación de estudio 2)†	186 x SCr$^{-1,154}$ x edad$^{-0,203}$ x 0,742 (si es mujer)	1628 pacientes cuya TFG se midió como parte del Estudio MDRD (edad media, 50,6 años)	^{125}I-iotalamato (orina), TFG medida en ml/min por 1,73 m^2; TFG medio, 39,8 ml/min por 1,73 m^2 (SD, 21,2)	Creatinina sérica y en orina medida utilizando el ensayo cinético de Jaffe
Ma *et al*.(58)	Ecuación MDRD original, calibrada con las mediciones de creatinina de la Cleveland Clinic, con coeficiente chino (ecuación de estudio 4)†	186 x SCr$^{-1,154}$ x edad$^{-0,203}$ x 0,742 (si es mujer) x 1,227 (si es chino), con la SCr calibrada según la Cleveland Clinic,	454 pacientes de 9 institutos renales de hospitales universitarios localizados en 9 regiones geográficas de China (edad media, 49,9 años)	^{99m}Tc-DTPA (plasma); TFG medida en ml/min/ por 1,73 m2 (ND para desarrollo o conjunto para validación interna)	Niveles de SCr medidos utilizando un ensayo cinético Jaffe - Hitachi y valores calibrados según el Laboratorio de la Cleveland Clinic.
	Ecuación china (ecuación de estudio 6)†	206 x SCr-0,227 x 0,803 (si es mujer) con SCr calibrada según Cleveland Clinic			
Praditpornsilpa *et a*l.(55)	Ecuación tailandesa para TFG estimada	375,5 x SCr$^{-0,848}$ x edad$^{-0,634}$ (si es mujer); r^2 = 0,869	250 pacientes tailandeses con ERC que estaban en una condición estables (edad media, 59,5 años)	^{99m}Tc-DTPA (plasma); TFG medida en ml/min/ por 1,73 m2 (ND para desarrollo o conjunto para validación interna)	Niveles de SCR en ayunas medidos utilizando un ensayo enzimático de Roche (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) sin ajustes a la referencia IDMS. Los niveles de SCr obtenidos a partir de ensayos enzimáticos y de Jaffe utilizados en cada ecuación de TFG estimada como corresponde.

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; CKD-EPI, Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal; RFG, tasa de filtración glomerular; IDMS, dilución isotópica con espectrometría de masas; JSN-CKDI, Sociedad Japonesa de Nefrología – Iniciativas para la Enfermedad Renal Crónica; MDRD, Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal; ND, sin documentar; NIST, Instituto Nacional de Estándares y Tecnología; SCr, creatinina sérica; SRM, material estándar de referencia; Tc-DTPA, *ácido dietilentriaminopentaacético* marcado *con tecnecio.*

**Coeficiente afroamericano de la ecuación del Estudio MDRD.*

†Derivado utilizando la ecuación MDRD original (con el coeficiente 186). Para utilizar con una SCr trazable con respecto al SRM (material estándar de referencia); el coeficiente 186 debe reemplazarse con el coeficiente 175 de la ecuación MDRD expresada.

‡Derivado utilizando la ecuación MDRD original (con el coeficiente 186), para su uso con una SCr trazable con respecto al SRM (material estándar de transferencia), la SCr debe reemplazarse por SCr x 0.95, que representa el factor de calibración que relaciona el ensayo de SCr en el laboratorio de la Cleveland Clinic con el ensayo estandarizado de SCr.

Reimpreso con autorización de Earley A. Miskulin D. Lamb EJ, et al(50). Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review (Cálculo de Ecuación para el Índice de Filtración Glomerular en la Era de la Estandarización de la Creatinina: una revisión sistemática). Ann Intern Med 2012; 156(11): 785-795.

La ecuación del estudio MDRD se desarrolló en 1999 y está recomendada en la actualidad para reportar la TFGe en adultos por parte del *National Kidney Disease Education Program – NKDEP* y por el Departamento de Salud en el Reino Unido. Este utiliza la SCr, la edad, el sexo y la raza estandarizados (negro versus blanco y otro) con el fin de estimar la TFG ajustada por el área de superficie corporal (ml/min/1,73 m2)(51, 59). Debido a la imprecisión en la TFG más alta, el NKDEP recomienda que la TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 computada utilizando la ecuación del estudio MDRD no se reporte como un valor numérico. Por una razón similar, el Departamento de Salud del Reino Unido recomienda no reportar la TFGe > 90ml/min/1,73 m^2 utilizando la ecuación del estudio MDRD como un valor numérico.

La ecuación CKD-EPI fue desarrollada en 2009 y utiliza las mismas cuatro variables de la ecuación del estudio MDRD(52). La ecuación CKD-EPI tiene un sesgo menor frente a la ecuación del Estudio MDRD, especialmente con una TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, una pequeña mejora en la precisión y una mayor exactitud (Figura 9). La mayoría, pero no todos los estudios de América del Norte, Europa y Australia, muestran que la ecuación CKD-EPI es más precisa que la ecuación del Estudio MDRD, especialmente con una TFG mayor (Tabla 8)(60), lo que permite reportar valores numéricos en el rango de la TFG. En este momento, grandes laboratorios clínicos comerciales en los EEUU han pasado de la ecuación MDRD a la ecuación CKD-EPI para hacer el reporte de la TFGe.

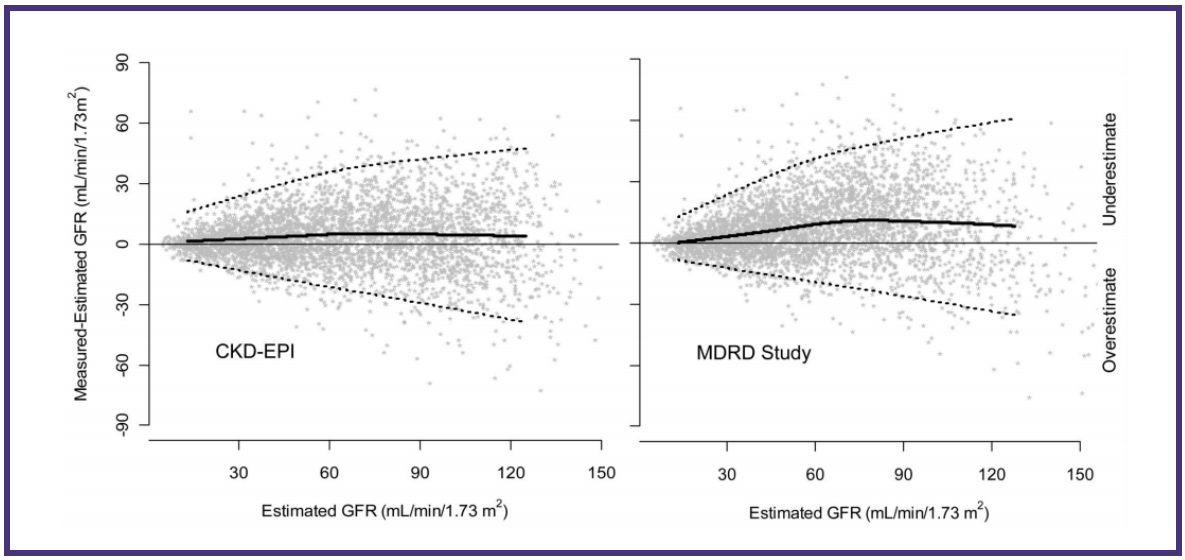


Figura 9. Desempeño de las ecuaciones CKD-EPI y del Estudio MDRD en el cálculo de la TFG medida en el conjunto externo de datos de validación.

Ambos paneles muestran la diferencia entre la TFG medida y estimada versus la TFG estimada. Una línea de regresión suavizada se muestra con el IC del 95 % (computado utilizando la función suavizante más baja en R), utilizando una regresión cuantílica, excluyendo el 2,5% más bajo y más alto de la TFG estimada. Para convertir la TFGe de ml/min por 1,73 m^2 a ml/s por m^2, multiplique por 0,0167. **Abreviaturas:** CKI-EPD, Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal; IC, intervalo de confianza; TFG, tasa de filtración glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease. Reimpreso con autorización de *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.(52). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150(9):604-612.*

Tabla 8. Comparación de desempeño de ecuaciones de cálculo de la TFG en América del Norte, Europa y Australia

				TFG medida		Cálculo de TFG		Resultados		
Estudio	**País**	**Población**	**Pacientes, *N***	**Estándar de Referencia**	**Valor (SD), ml/min por 1.73 m^2**	**Calibración y ensayo SCr**	**Ecuación**	**Sesgo (IC 95%), ml/min por 1.73m^2**	**P30 (IC 95%), 96[‡]**	**P30 (IC 95%), 96[‡]**
Murata *et al*.(61)	Estados Unidos	Adultos que se sometieron a una depuración de iotalamato en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota (mujeres, 45 %; Afroamericanos, 2 %; edad media 56 años; donante o donante potencial, 13%; KTR, 26 %)	5238	^{125}Iotalamato (orina)	55,9 (29,7)	Ensayo Roche Jaffe (Roche P- o D-Modular o Roche Cobas C501 con ensayo Roche Creatinine Plus ; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) con alineación IDMS demostrada	MDRD CKD-EPI	-4.1 -0.7	ND	77,6 78,4
Levey *et al*.(52)	Estados Unidos	Conjunto de validación ampliada que comprende 16 estudios (mujeres 45 %; blancos u otros, 87 %; negros, 10%; hispanos, 2 %; asiáticos, 2 %; edad media, 50 años; diabetes, 28 %; donante 16 %; KTR, 29 %.	3896	^{125}Iotamalato (orina) y otros	68 (36)	Ensayo Roche enzimático (instrumento Roche-Hitachi P-Module con ensayo Roche Creatinine Plus, Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza, recalibrado a SCr estandarizada en la Cleveland Clinic.	MDRD CKD-EPI	-5,5 (-5,0 a -5,9) -2,5 (-2,1 a -2,9)	0,274 (0,265 a 0,283)[§] 0,250 (0,241 a 0,259) [§]	80,6 (79,5 a 82,0) 84,1 (83,0 a85,3)
Lane *et al*.(62)	Estados Unidos	Pacientes antes y después de nefrectomía por causas diferentes a la donación en la Cleveland Clinic (mujeres 93%, blancos, 91%; negros, 7%, edad media, 58 años)	425	^{125}Iotamalato (orina)	50 (IQR 26 a 29)	Medida en la Cleveland Clinic; ensayo estandarizado contra NIST	MDRD CKD-EPI	-1,0 -1,7	15,0[II] 13,8[II]	75 80
Michels *et al*.(63)	Países Bajos	Donantes potenciales de riñón y adultos que se sometieron a mediciones de la TFG por razones clínicas en Academic Medical Center en Ámsterdam	271	^{125}Iotamalato (orina)	78,2 ml/min (33,4)	Ensayo enzimático Hitachi (Hitachi H911; Boehringer Mannheim, Alemania) validado contra IDMS	MDRD CKD-EPI	14,6 l/min 12,3 ml/min	19,9 12,1	81,2 84,5

		(mujeres, 56 %; negros, 12 %; edad media, 44 años)								
Tent *et al*.(64)	Países Bajos	Donantes vivos de riñón que donaron entre 1996 y 2007 (mujeres, 57 %; blancas, 100 %; edad media, 50 años).	253 antes de donación	^{125}Iotamalato (orina)	115 ml/min (20)	Ensayo enzimático Roche o ensayo Jaffe en analizador MEGA (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania); ambos métodos calibrados en estándar de referencia en la Cleveland Clinic.	MDRD CKD-EPI	-22 ml/min (20 a 25) -14 ml/min (11 a 16)	20 (14 a 26)[II] 18 (14 a 22)[II]	73 (68 a 79) 89 (85 a 93)
			253 después de donación		73 ml/min (13)		MDRD CKD-EPI	-15 ml/min (14 a 16) -11 ml/min 9 a 11	12 (9 a 15)[II] 12(10 a 16)[II]	71 (65 a 76) 89 (85 a 93)
Kukla *et al*.(65)	Estados Unidos	KTR recibiendo inmunosupresión (mujeres, 40 %; blancas, 86 %; edad media, 49 años; recepción de trimetropima, 100 %)	107 en inmunosupresión temprana sin esteroides después de trasplante	^{125}Iotamalato (orina)	55,5 (17,0)	Medida utilizando un método Jaffe CXR Synchron y, después, un ensayo trazable IDMS; Jaffe basado en creatinina convertido a valores trazables IDMS.	MDRD CKD-EPI	8,23 13,30	17,9[§] 21,1[§]	71,7 58,5
					56,8 (17,7)		MDRD CKD-EPI	2,40 6,91	15,8[§] 17,3[§]	75,0 66,7
			81 en inmunosupresión sin esteroides a 1 año							
White *et al*. (66)	Canadá	KTR estables (mujeres, 36 %; blancas, 92 % reciben trimetropima, 19 %)	207	^{99m}Tc-DTPA (plasma)	58 (22)	Para el Estudio MDRD re-expresado y ecuaciones CKD-EPI; SCr ajustada a estándar IDMS.	MDRD CKD-EPI	-7,4 -5,2	14,4[II] 15,7[II]	79 (73 a 84) 84 (78 a 88)
Pöge *et al*.(67)	Alemania	Pacientes con función renal estable después del trasplante (mujeres, 40 %; blancas, 99%; edad media, 49 años).	170	^{99m}Tc-DTPA (plasma)	39,6 (IQR 11,8 a 82,9)	Ensayo Jaffe en analizador Dimensión RxLTM (Dade Behring, Marburgo, Alemania); ensayo ajustado para	MDRD CKD-EPI	4,49 8,07	10,0[¶] 10,9[¶]	71,8 64,1

						calibración con método IDMS.				
Jones e Imama(68) y Jones(69)	Australia	Pacientes australianos remitidos para mediciones rutinarias de la TFG (mujeres, 43 %; edad media, 61 años)	169	^{99m}Tc-DTPA (plasma)	75 (IQR 5 a 150)	Ensayo Roche Jaffe (Roche, Australia) con alineación IDMS demostrada.	MDRD CKD-EPI	-3** -1.5**	ND	81 86
Cirillo *et al*.(70)	Italia	Adultos blancos con o sin enfermedad renal (con enfermedad renal, 49 %; mujeres, 41 %; edad media, 47 años; nefropatía diabética, 26 casos; glomerulonefritis, 40 casos; PKD, 15 casos)	356	Inulina (plasma)	71,5 (36,3)	Prueba cinética de Jaffe (Bayer Express Plus; Siemens, Munich, Alemania) estandarización a NIST.	MDRD CKD-EPI			
Erikson *et al*.(71)	Noruega	Pacientes que participan en la 6ª. Encuesta de población Tromsø que no tenían infección miocárdica previa, angina, derrame cerebral, diabetes, o enfermedad renal (mujeres, 51 %; edad media, 57 años)	1621	Iohexol (plasma)	91,7 (14,4)	Método enzimático Hitachi (CREA Plus; Roche Diagnostics, Mannheim;, Alemania) estandarizado contra IDMS	MDRD CKD-EPI	1,3 (0,4 a 2,1) 2,9 (2,2, a 3,5)	18,2 (17,2 a 19,5)[II] 15,4 (14,5 a 16,3)[II]	93 (91 a 94) 95 (94 a 96)
Redal – Baigorri *et al*.(72)	Dinamarca	Pacientes con cáncer que fueron remitidos por la determinación de la TFG antes de la quimioterapia (mujeres, 57 %; edad media, 62 años).	185	^{51}Cr-EDTA (plasma)	85,1 (20,3)	Jaffe (Abbott Architect C systems 8000, reactivo 7D64; Abbott Park, Illinois) método estandarizado a IDMS	MDRD CKD-EPI	-52. -0,9	14,9[¶] 13,2[¶]	87,4 88,2

Abreviaturas: CKD-EPI. Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal; IC, intervalo de confianza; Cr-EDTA, *ácido* etilendiamintetracético marcado con *cromo; TFG, tasa de filtración glomerular; IDMS,,* dilución isotópica con espectrometría de masas; IQR, rango intercuartílico; KTR, receptor de trasplante de riñón; MDRD, Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal; ND, no documentado; NIST, Instituto Nacional de Estándares y Tecnología; P_{30} , porcentaje de valores de TFG estimada dentro del 30% de la TFG medido; PKD, enfermedad renal poliquística; SCr, creatinina sérica; Tc-DTAP, ácido *dietilentriaminopentaacético* marcado con *tecnecio.*

**Computado como TFG estimado menos TFG medida. Los números positivos indican sobre-estimación y los números negativos indican sub-estimación de la TFG medida. Los valores absolutos más pequeños indican menor sesgo.*

[‡]Los valores mayores indican mayor precisión. Entre los 3 estudios(65, 67, 70) que reportaron medidas alternativas de precisión , los resultados fueron consistentes con P_{30} en todos. Además del P_{30}, tres referencias(65, 67, 70)reportaron P_{10};Cirillo et al.[104] también reportaron P_{20}.

[§]Evaluado como error cuadrático medio para la regresión de la TFG estimada sobre la TFG medida.

[II]Evaluado como el IQR para las diferencias entre la TFG estimada y medida.

[¶]Evaluado como la SD de las diferencias entre la TFG estimada y medida.

***Convertido a la escala cruda al multiplicar el porcentaje de sesgo por la TFG medida*

El menor sesgo de la ecuación CKD-EPI en comparación con la ecuación del estudio MDRD refleja: una TFGe más alta a lo largo de la mayoría del rango de edad y creatinina, especialmente en personas más jóvenes, mujeres y personas de raza blanca; más altos resultados de TFGe en bajas prevalencias estimadas de ERC, en estos grupos (figura 10); y relaciones de riesgo más exactas entre TFGe bajas y eventos adversos (figura 11)(73).

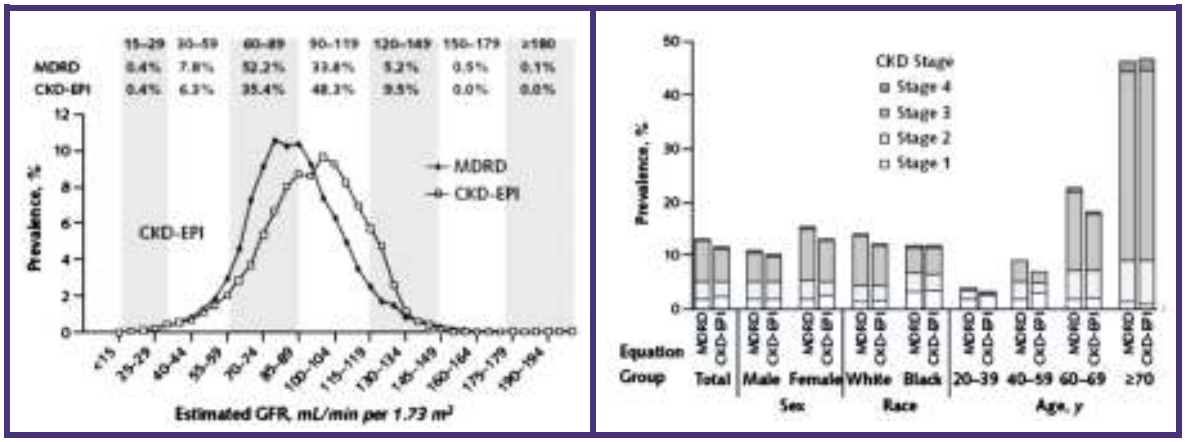
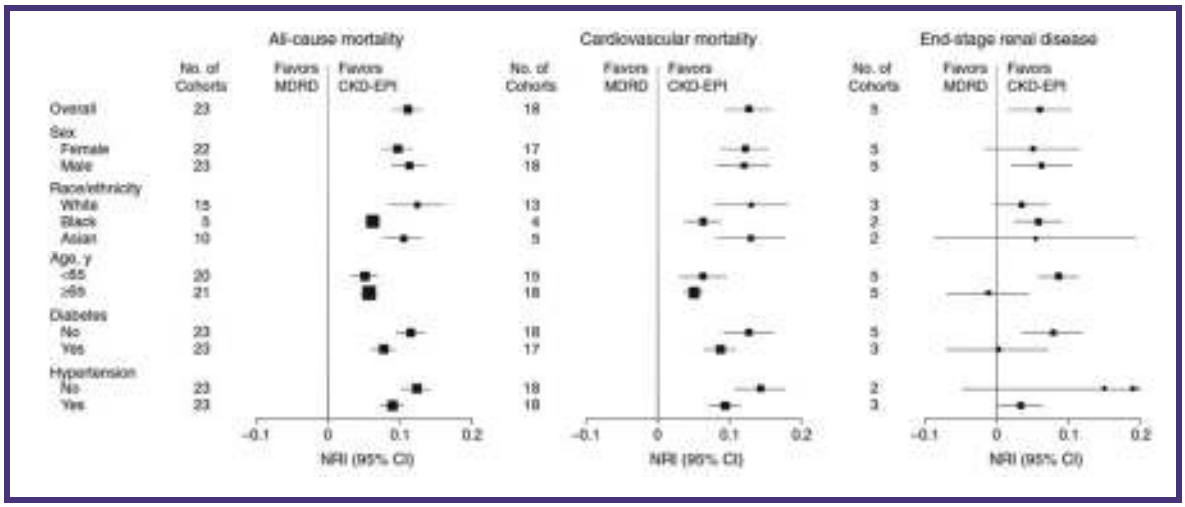


Figura 10. Comparación de la distribución de la TFG y de la prevalencia de la ERC por edad (NHANES 199-2004).

La TFG se categorizó con base en el sistema de clasificación establecido por NKF-KDOQI. *Gráfica Superior.* Distribución de la TFG estimada, por categorías de 4 ml/min por 1,73 m^2. Los valores están marcados en el punto medio. *Gráfica Inferior*. Prevalencia de ERC por edad. **Abreviaturas:** ERC, enfermedad renal crónica, TFG, tasa de filtración glomerular; NKF-KDOQI, National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NHANES, *National Heath and Nutrition Examination Survey*. Reimpreso con autorización de *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al (52) A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med 2009; 150(9):604-612*.



La mejoría neta en la reclasificación (NRI) resume el riesgo de desenlaces clínicos entre participantes reclasificados de una categoría estimada de TFG usando la ecuación del estudio MDRD a otra categoría estimada usando la ecuación CKD-EPI versus participantes no reclasificados. Un NRI mayor que 0 favorece la ecuación CKD-EPI mientras que un NRI menor a 0 favorece la ecuación del estudio MDRD. Los tamaños de los marcadores son proporcionales al inverso de la varianza del NRI.

Abreviaturas: CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CVD, cardiovascular disease; ESRD, enfermedad renal crónica en últimos estadios; GFR: tasa de filtración glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NRI, mejorías netas de reclasificación. Reimpreso con permiso de Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, *et al*. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD Study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307 (18): 1941-1951. Copyright® (2012) American Medical Association. All rigths reserved.

Figura 11. Metanálisis de NRI para mortalidad por todas las causas, mortalidad por enfermedad cardiovascular y enfermedad renal en últimos estadios

Para explicar las posibles diferencias en la masa muscular y en la dieta de acuerdo con la raza, etnia y regiones geográficas, el Estudio MDRD y las ecuaciones CKD-EPI se han modificado para su uso en otros grupos raciales y étnicos, y en otros países. En algunos, pero no en todos los estudios, estas modificaciones están asociadas a una mayor precisión (Tabla 9) y deben utilizarse de preferencia con respecto a las ecuaciones no modificadas. Donde se ha probado, la ecuación CKD-EPI y sus modificaciones fueron en general más precisas que el estudio MDRD y sus modificaciones. En ausencia de modificaciones específicas para la raza, etnia y diferencia regional, es razonable utilizar la ecuación CKD-EPI para el cálculo de la TFG. Apoyarse únicamente en la SCr no es una alternativa apropiada ya que la incertidumbre acerca del efecto de determinantes no-TFG afecta la interpretación de la SCr tanto como la interpretación de la TFGe. Se requieren pruebas más amplias de las ecuaciones para el cálculo de la SCr con el fin de resolver incertidumbres acerca de la necesidad de modificaciones raciales, étnicas y geográficas.

Tabla 9. Comparación de desempeño de ecuaciones de cálculo de la TFG fuera de América del Norte, Europa y Australia

				TFG medida		Cálculo de la TFG		Resultados		
Estudio	**País**	**Población**	**Pacientes, *N***	**Estándar de Referencia**	**Valor (SD), ml/min por 1.73 m²**	**Calibración y ensayo SCr**	**Ecuación**	**Sesgo (IC 95%), ml/min por 1.73m²**	**P30 (IC 95%), 96‡**	**P30 (IC 95%), 96‡**
Stevens *et al*.(74)	China, Japón y Suráfrica	Población de 3 estudios en China, Japón, Suráfrica (mujeres, 48 %; Asiáticas, 90 %; negras, 10%; edad media, 49 años; diabetes, 6 %; KTR, 0%)	99 pacientes negros (Suráfrica)	^{129}I-Iotalamato (orina) y otros marcadores de filtración	61 (32)	Calibración con respecto a mediciones estandarizadas de SCr utilizando prueba enzimática de Roche (instrumento del módulo P Roche-Hitachi con prueba Creatininasa Plus de Roche; Hoffmann-La Roche, Basiela, Suiza) en la Cleveland Clinic.	Ecuación CKD-EPI con coeficiente de raza o etnia de dos niveles	12,4 (7,6 a 18,3)	0,326 (0,292 a 0,361)[II]	55,6 (46,5 a 64,6)
							Ecuación CKD-EPI con coeficiente de raza o etnia de cuatro niveles	12,5 (7,6 a 18,4)	0,327 (0,292 a 0,362)[II]	55,6 (46,5 a 64,,6)
			228 pacientes asiáticos (Japón)		55 (35)		Ecuación CKD-EPI con coeficiente de raza o etnia de dos niveles	17,8 (14,7 a 20,1)	0,469 (o,424 a 0,515)[II]	29,4 (23,8 a 35,1)
							Ecuación CKD-EPI con coeficiente de raza o etnia de cuatro niveles	21,4 (18,2 a 23,3)	0,507 (0,463 a 0,553)[II]	36,3 (30,6 a 42,3)
			675 pacientes asiáticos (China)		53 (31)		Ecuación CKD-EPI con coeficiente de raza o etnia de dos niveles	-2,7 (-3,7 a -1,9)	0,325 (0,302 a 0,348) [II]	73,2 (69,9 a 76,6)
							Ecuación CKD-EPI con coeficiente de raza o etnia de cuatro niveles	-1,3 (-2,2 a -0,6)	0,318 (0,295 a 0,3483) [II]	72,1 (68,7 a 75,7)

Matsuo *et al*.(56)	Japón	Pacientes japoneses hospitalizados; conjunto de validación externa (mujeres, 42 %; edad media, 54 años; diabetes, 44 casos; donantes, 10; KTR, 2; glomerulonefritis, 176 casos; PKD, 0 casos; lupus, 3 casos).	350	Inulina (orina)	57.2 (34,7) TFG ≥ 60, 41 %; TFG < 60, 59%)	Prueba enzimática de Hitachi (Hitachi, Tokio, Japón) con correlación positiva excelente frente a la Cleveland Clinic.	MDRD	12,0	25,2 [II]	59 (54 a 64)
							MDRD japonesa modificada (ecuación 1)	-5,9	19,9 [II]	72 (67 a 76)
								-7,9	20,3 [II]	
							Ecuación JSN-CKDI (ecuación 2)	-1,3	19,4 [II]	73 (69 a 78)
							MDRD con coeficiente japonés (ecuación 3)	-2,1	19,1 [II]	73 (59 a 78)
							Ecuación japonesa de 3 variables (ecuación 4)			75 (70 a 79)
Horio *et al*.(53)	Japón	Pacientes japoneses (mujeres, 42 %; edad media, 54 años; diabetes, 22 %; donantes, 3 %; KTR, 1 %; hipertensión, 58 %).	350	Inulina (orina)	45 /25)	Prueba enzimática validada utilizando el panel de calibración de la Cleveland Clinic.	MDRD con coeficiente japonés	-1,3	19,4 [II]	73 (69 a 78)
							CKD-EPIU con coeficiente japonés	-0,4	17,8 [II]	75 (70 a 79)
Yeo *et al*.(75)	Corea	KTR coreanos en período post-operatorio temprano (mujeres, 43 %; edad media, 42 años; diabetes, 16 %)	102	^{51}Cr-EDTA (plasma)	76,8 (17,0)	Determinación cinética, prueba de Jaffe-Toshiba cinética compensada (Toshiba Medical Systems Tokyo, Japón) utilizando un calibrador Roche (Roche Diagnostics Indianapolis, Indiana) trazable para el método de referencia IDMS.	MDRD	-0,33	12,57 [¶]	94,1
							MDRD japonesa modificada	17,95	11,06 [¶]	68,6

van Dveenter *et al*.(76)	Suráfrica	Pacientes surafricanos negros (mujeres, 49 %; edad media, 47 años; diabetes, 25 %; donantes, 7%; VIH, 20 %; hipertensión, 36 %).	100		^{51}Cr-EDTA (plasma)	61,5 (49,6)	Determinación cinética, prueba de Jaffe-Roche cinética compensada (Analizador Modular Roche; Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana) con calibración trazable para IDMS, comparada con prueba enzimática de Roche (Creatinina Plus; Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana) en la Cleveland Clinic con valores ajustados por regresión.	MDRD con factor de raza o etnia** MDRD sin factor de raza o etnia**	13,1 (5,5 a 18,3) 1,9 (-0,8 a 4,5)	28,5 ‖ 16,6 ‖	52 74
Teo *et al*.(77)	Singapur	Pacientes ambulatorios con ERC en la clínica de nefrología en el National University Hospital, Singapur (mujeres, 48 %; chinas, 41 %; malayas, 31 %; hindúes u otras, 28%; edad media, 58 años; diabetes, 23 %; hipertensión, 50 %).	232		^{99}Tc.DTPA (plasma)	51.7 (27,5) (TFG ≥ 60, 69 %; TFG < 60, 31 %)	Prueba enzimática de Siemens (Siemens Advia 2400; Siemens, Munich, Alemania) calibrada con materiales trazables – entregados por el productor- con creatinina estandarizada (NIST SRM 967) medida utilizando IDMS.	MDRD CKD-EPI	-3,0 (-4,2 a -1,7) -1,2 (-2,7 a 15,1)§	12,2 (10,0 a 14,4)§ 112,1 (9,0 a 15,1) §	79,7 (74,6 a 84,9) 82,8 (77,9 a 87,6)
Ma *et al*.(58)	China	Pacientes con ERC de 9 institutos renales en hospitales universitarios localizados en 9 regiones geográficas de China.	230		^{99}Tc.DTPA (plasma)	ND	Prueba cinética Jaffe Hitachi con valores ajustados por análisis de regresión con respecto a la prueba Beckman CX3 de la Cleveland Clinic (Beckman Coulter, Fullerton, California).	Ecuación original MDRD, calibrada según medidas de la creatinina de la Cleveland Clinic (ecuación 2 de estudio)†† Ecuación original MDRD, calibrada según mediciones de creatinina de la Cleveland Clinic, con	-7,8 (-21,5 a -1,8) -0,9 (-9,6 a 7,4)	ND ND	66,1 77,8

						coeficiente chino (ecuación de estudio 4) ††			
						Ecuación china (ecuación de estudio 6) ††	-0,8 (-9,7 a ND 7,4)		
								ND	79,6
Praditpornsilpa *et al*. (55)	Tailandia	Pacientes tailandeses con ERC que estaban en condición estable.	100	^{99}Tc.DTPA (plasma)	51,1 (28,4)	Prueba enzimática de Roche (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana) con valores ajustados con suero de referencia SRM 67 de IDMS.	MDRD	-11,9	8,8¶	62,7
							CKE-EPI	-10,9	7,8¶	68,0
							Ecuación MDRD con factor racional tailandés de corrección	-10,3	8,5¶	73,3
							Ecuación tailandés de TFG estimada	-7,2	6,3¶	90,0

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; CKD-EPI, Cooperación Epidemiológica de la Enfermedad Renal; IC, intervalo de confianza; Cr-EDTA, *ácido* etilendiamintetracético marcado con *cromo; TFG, tasa de filtración glomerular; IDMS,* dilución isotópica con espectrometría de masas; JSN-CKDI, Sociedad Japonesa de Nefrología- Iniciativas para la Enfermedad Renal Crónica; KTR, receptor de trasplante renal; MDRD, Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal; ND, no documentado; NIST, Instituto Nacional de Estándares y Tecnología; p_{30}, porcentaje de valores estimados de la TFG dentro del 30% de la TFG medido; PKD, enfermedad renal poliquística; SCr, creatinina sérica; SRM, material estándar de referencia; Tc-DTPA, *ácido dietilentriaminopentaacético* marcado con *tecnecio* .

*Computado como TFG estimada menos TFG medida. Los número positivos indican sobre-estimación y los número negativos indican sub-estimación de la TFG medida. Los valores absolutos más bajos indican menor sesgo.

†Los valores menores indircan mayor precisión.

‡Los valores más altos indican mayor precisión. Entre los 5 estudios(55, 56, 58, 75, 77)que reportaron medidas alternativas de precisión, los resultados fueron consistentes con P_{30} en 3. De los estudios que reportan resultados consistentes con el P_{30}, Pradipornsilpa *et al*.(55) reportaron P_{10} y P_{15}, Yeo *et al*.(75) reportaron P_{10}, y Matsuo *et al*.(56) reportaron P_{15}. Dos estudios (58, 77) reportaron resultados inconsistentes entre P_{15} y P_{30}.

§Evaluado como el rango intercuartílico para las diferencias entre la TFG estimado y medido.

‖Evaluado como el *error cuadrático medio para la regresión de la TFG estimado sobre la TFG medida.*

¶*Evaluado como el SD de las diferencias entre la TFG estimada y la medida.*

**Coeficiente afroamericano de la ecuación del estudio MDRD.

††Se deriva haciendo uso de la ecuación MDRD original (con el coeficiente de 186). Para utilizar con una SCr trazable según el SRM, el coeficiente 186 debe reemplazarse con el coeficiente 175 de la ecuación MDRD re-expresada.

‡‡Se .deriva utilizando la ecuación MDRD original (con el coeficiente 186). Para utilizar con una SCr trazable según el SRM, la SCr debe reemplazarse por SCr x 0,95 que representa el factor de calibración relacionado con la prueba de SCr en el laboratorio de la Cleveland Clinic según la prueba de SCr estandarizada.

Reimpreso con autorización de Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, *et al*.(50) Estimating equations para el índice de filtración glomerular in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 156(11): 785-705.

Métodos de aclaramiento y marcadores de filtración

La TFG se mide como el aclaramiento de un marcador exógeno de filtración. El método "estándar de oro" es el aclaramiento urinario de la inulina durante una infusión intravenosa continuada. Para simplificar el proceso existe un número de métodos alternativos de aclaramiento y marcadores alternativos de filtración con diferencias menores entre ellos(78). Para todos los métodos de medición, la TFG medida debe reportarse como está descrito para la TFG estimada.

La Tabla 10 resume las fortalezas y limitaciones de los métodos de aclaramiento y marcadores de filtración para mediciones de aclaramiento. Así, la TFG medida también puede asociarse con error, y en la evaluación de ecuaciones para la estimación de la TFG, el error aleatorio en la medición de la TFG es una fuente de imprecisión en las ecuaciones de estimación de la TFG(48, 79). En principio, la magnitud del error aleatorio en las mediciones de la TFG será probablemente menor que los errores en el cálculo de la TFG utilizando creatinina debido a las condiciones enumeradas en la Tabla 9.

Tabla 10. Fortalezas y limitaciones de los métodos de medición de la TFG y de los marcadores

Enfoque	Fortalezas	Limitaciones
Métodos		
Eliminación urinaria		
Catéter en vejiga e infusión intravenosa continua de marcador	• Método estándar de oro	• Invasivo
Vaciamiento espontáneo de vejiga	• Comodidad del paciente	• Posibilidad de vaciamiento incompleto de vejiga • Bajas tasas de flujo en persona con niveles bajos de la TFG
Administración de marcador en bolo	• Duración más corta	• Niveles de plasma con descenso rápido con niveles altos de la TFG • Mayor tiempo para lograr equilibrio en la expansión del volumen extra-celular
Recolección urinaria de 24 horas		• Engorrosa • Propensa al error
Eliminación de Plasma	• No requiere recolección de orina • Potencial para mayor precisión	• Sobre-estimación de la TFG en la expansión del volumen extra-celular • Valores imprecisos con técnica de 1 muestra, en especial en niveles más bajos de la TFG • Se requiere mayor duración de muestreo de plasma para la TFG bajo
Imágenes nucleares	• No se requiere recolección de orina ni muestras repetidas de sangre • Duración relativamente corta	• Menos preciso
Marcadores		

Inulina	• Estándar de oro • No tiene efectos secundarios	• Costoso • Difícil de disolver y de mantener en la solución • Provisión escasa
Creatinina	• Marcador endógeno, no requiere administración • Prueba disponibles en todos los laboratorios clínicos	• La secreción puede variar entre individuos
Iotalamato	• Barato • Larga vida media	• Probable secreción tubular • Requerimiento para almacenamiento, administración y eliminación de las sustancias radioactivas cuando el (80)I se utiliza como marcador • El uso del iotalamato no radioactivo requiere prueba costosa • No puede utilizarse en pacientes con alergias al yodo
Iohexol	• No es radioactivo • Barato • La prueba sensible permite una dosis baja	• Posible reabsorción tubular o acoplamiento de proteína • El uso de dosis bajas requiere prueba costosa • No puede utilizarse en pacientes con alergias al yodo • Existe nefrotoxicidad y riesgo de reacciones alérgicas con el uso de dosis altas
EDTA	• Ampliamente disponible en Europa	• Posible reabsorción tubular • Requisitos de almacenamiento, administración y eliminación de sustancias radioactivas cuando se utiliza (81)Cr como marcador
DTPA	• Ampliamente disponible en los EEUU • Nueva prueba sensible y fácil de utilizar para gadolinio	• Requisitos de almacenamiento, administración y eliminación de sustancias radioactivas cuando se utiliza ^{99m}Tc como marcador • Requiere estandarización para ^{99m}Tc • Disociación y acoplamiento de proteína de ^{99m}Tc • Preocupación por NFS cuando el gadolinio se utiliza como marcador

Abreviaturas: DTPA, *ácido dietilentriaminopentaacético*; EDTA, *ácido* etilendiaminotetraacético; TFG, tasa de filtración glomerular; NSF, fibrosis sistémica nefrogénica.

4.4.2.2. Razones para la recomendación

La recomendación 10 y 11 sobre el uso una ecuación para la estimación de la TFG se refiere específicamente la necesidad de asegurar que las ecuaciones de cálculo se pongan en uso de manera rutinaria en la consulta clínica, y que los clínicos entiendan la utilidad de la evaluación con métodos adicionales de ser necesario.

La TFG se mide a través de la eliminación de un marcador de filtración exógeno o endógeno(79). Todos los métodos de eliminación son complejos de modo que en la práctica clínica se calcula la TFG a partir de la concentración sérica de la creatinina como marcador endógeno de filtración. La cistatina C es un marcador endógeno alternativo de la filtración; otros marcadores de filtración están bajo evaluación.

En la mayoría de las circunstancias clínicas, el cálculo de la TFG a partir de la SCr es adecuado para el diagnóstico, estadificación, y seguimiento a la progresión de la ERC. Sin embargo, como con todas las pruebas diagnósticas, la interpretación se ve influenciada por características variantes de las pruebas en circunstancias clínicas especiales y la probabilidad previa de la enfermedad. En particular, una disminución aislada de la TFGe en personas saludables tiene más probabilidad de ser un falso positivo que en personas con factores de riesgo para enfermedad renal o marcadores de daño renal. La confirmación de una TFGe disminuida a través de la medición de un marcador endógeno alternativo de filtración (cistatina C) o una medición de aclaramiento está garantizada en circunstancias específicas cuando se piensa que los cálculos basados en la SCr no son precisos y cuando las decisiones dependen de un conocimiento más preciso de la TFG, tal como la confirmación de un diagnóstico de ERC, la determinación de la elegibilidad para la donación de riñón, o el ajuste de dosis de drogas tóxicas que son excretadas por los riñones(78). La elección de la prueba confirmatoria depende de la circunstancia clínica y de la disponibilidad de métodos en el lugar en el que se trata al paciente.

El cálculo de la TFG solamente a partir de la concentración de la SCr requiere juicios implícitos que son difíciles en el cuidado clínico rutinario, incluyendo la transformación recíproca, la consideración de los determinantes no-TFG, y la conversión a la escala TFG. El uso de las ecuaciones para el cálculo de la TFG proporciona una evaluación más directa de la TFG que el solo uso de la SCr. La concentración de SCr está influenciada por la TFG y por otros procesos fisiológicos, denominados en conjunto “determinantes no-TFG”, incluyendo la generación de creatinina por el músculo y la ingesta dietética, la secreción tubular de creatinina por parte de transportadores de aniones orgánicos, y la eliminación extra-renal de creatinina por el tracto gastrointestinal (Figura 12).

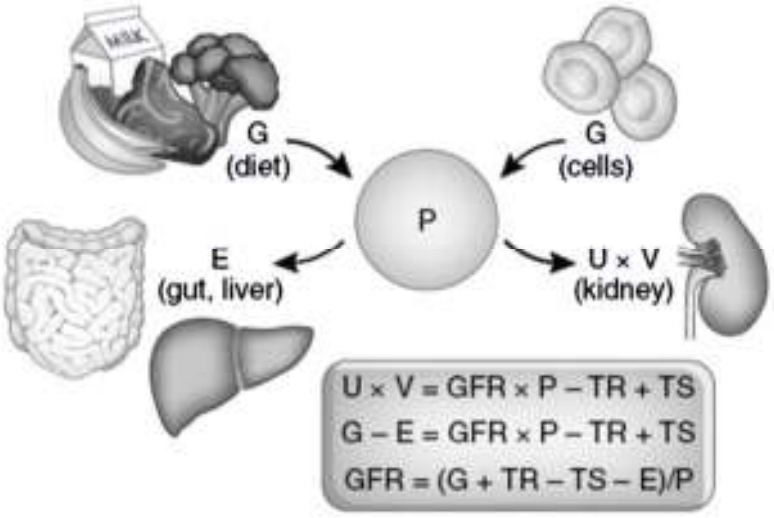


Figura 12. Determinantes del nivel sérico de los marcadores exógenos de filtración.

El nivel de plasma (P) de un marcador endógeno de plasma está determinado por su generación (G) a partir de células y la dieta, eliminación extra-renal (E) por el intestino o por el hígado, y la excreción urinaria (UV) por el riñón. La excreción urinaria es la suma de la carga filtrada (GFR X P), la secreción tubular (TS), y la reabsorción (TR). En el estado estable, la excreción urinaria equivale a la generación y a la eliminación extra-renal. Mediante sustitución y reorganización, la GFR puede expresarse como el índice de los determinantes no GFR (G, TS, TR y E) en relación con el nivel de plasma. GFR, tasa de filtración glomerular. Reimpreso con autorización de la *Sociedad Americana de Nefrología, Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR, Stevens LA, Levey AS(78). J Am Soc Nephrol 20:2305-2313, 2009;* autorización expresada a través del Copyright Clearance Center, Inc.; en http://jasn.asnjournals.org/content/20/11/2305.full.pdf.

Las ecuaciones para el cálculo de la TFG se desarrollaron utilizando regresión para relacionar la TFG medida con el estado continuo de la concentración de SCr y una combinación de variables demográficas y clínicas como sustitutos de los determinantes no-TFG de la SCr. Por definición, los cálculos de la TFG, haciendo uso de la concentración de SCr, son más precisos en el cálculo de la TFG medida únicamente en la concentración de la SCr en la población de estudio en la que se desarrollaron. Las fuentes de error en el cálculo de la TFG a partir de la concentración de la SCr incluyen condiciones de estado no estables, determinantes no-TFG de la SCr, error de medición en una TFG más alta, e interferencias con las pruebas de creatinina (Tabla 11). Los cálculos de la TFG son menos precisos en niveles más altos de la TFG que en los más bajos.

Tabla 11. Fuentes de error en el cálculo de la TFG haciendo uso de la creatinina

Fuente de error	Ejemplo
Estado no estable	• LRA
Determinantes no TFG de la SCr que difieren de las poblaciones de estudio en las que se desarrollaron las ecuaciones	
Factores que afectan la generación de creatinina	• Raza/etnia diferentes de los negros y blancos de EEUU y Europa • Extremos de masa muscular • Extremos de tamaño corporal

Fuente de error	Ejemplo

Factores que afectan la secreción tubular de creatinina	• Estado dietético y nutricional
	  • Dieta alta en proteínas
	  • Suplementos de creatinina
	• Enfermedades de desgaste muscular
	• Ingestión de carne de res cocinada
	• Disminución por inhibición inducida por drogas
	  • Trimetoprima
	  • Cimetidina
	  • Fenofibrato

Factores que afectan la eliminación extra-renal de creatinina	• Diálisis • Disminución por inhibición de creatininasa intestinal por antibióticos • Incrementada por grandes pérdidas de volumen de fluido extra-celular
TFG más alto	Variabilidad biológica más alta en los determinantes no TFG en relación con la TFG • Mayor error de medición en SCr y TFG
Interferencia con prueba de creatinina	• Interferencias espectrales (por ej. Bilirrubina, algunas drogas) • Interferencias químicas (por ej. Glucosa, ketones, bilirrubina, algunas drogas)

Abreviaturas: LRA, lesión renal aguda; TFG, tasa de filtración glomerular; SCr, creatinina sérica.

El clínico debe estar consciente de salvedades sobre cualquier ecuación de cálculo que pueda influir en la precisión en un paciente individual dado.

Debido a las consideraciones fisiológicas y estadísticas en el desarrollo de las ecuaciones de cálculo de la TFG, los cálculos son menos precisos en niveles más altos de la TFG que en los niveles más bajos. En principio, las ecuaciones basadas en múltiples marcadores endógenos de filtración pueden superar algo de la imprecisión de los cálculos de la TFG en los niveles más altos, debido a la cancelación de errores no correlacionados de determinantes no-TFG.

En relación con la calibración de las pruebas, la recomendación 11 se redacta de esta manera con el fin de reconocer que la calibración de las pruebas es esencial para la interpretación de las medidas de la función renal. Esta recomendación está dirigida a los laboratorios con la intención de clarificar los detalles de dicha calibración y el uso de ecuaciones específicas para facilitar la estandarización internacional(82).

Existen numerosos métodos de pruebas de la creatinina para su uso en laboratorios clínicos. La variación en los valores asignados para la concentración de SCr entre los métodos es mayor en concentraciones bajas que corresponden a niveles altos de la TFG. La variación de las pruebas con concentraciones bajas de SCr contribuye a la imprecisión de los cálculos de la TFG en niveles altos del mismo.

Las pruebas disponibles en la actualidad encajan en dos categorías amplias, la prueba del picrato alcalino (Jaffé) y las pruebas enzimáticas. En general, las pruebas enzimáticas están menos sesgadas en comparación con un material de referencia estandarizado y son menos

susceptibles a las interferencias. Todas las pruebas están disponibles en varias plataformas.

Se recomienda que los laboratorios utilicen pruebas que son trazables para estándares de creatinina pura a través de una jerarquía de calibración válida y que sean específicas y con sesgo mínimo en comparación con los resultados del método de referencia de la dilución isotópica con espectrometría de masas (IDMS). Los resultados deben ser trazables con referencia a materiales y métodos enumerados en la base de datos del *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM). Idealmente, los laboratorios deben orientarse a las pruebas enzimáticas para la medición de la creatinina: como mínimo, el uso de las pruebas cinéticas tradicionales o pruebas de punto final de Jaffe debe cesar y deben reemplazarse por métodos Jaffe en la línea de IDMS.

En general, los sistemas de información de los laboratorios clínicos tienen acceso a la edad y al sexo del paciente y así pueden reportar la TFGe con base en la SCr por edad y sexo, dando así al médico clínico el resultado de las pruebas en unidades que son recomendadas para la interpretación. La TFGe se reporta ahora en conjunto con la SCr cuando la creatinina se ordena en más del 75 % de los laboratorios clínicos en los EEUU(83). En el Reino Unido, el 93 % de los laboratorios del National Health Service reportan la TFGe con la SCr(60), tal como sucede en el caso de Australia, Canadá y muchos países europeos.

La selección del uso de una única ecuación, en donde sea aplicable, facilitaría la comunicación entre los clínicos, pacientes, investigadores y funcionarios de la salud pública. Los criterios para la selección deben basarse en la precisión en comparación con la TFG medida y la utilidad de la atención clínica y de la salud pública.

La interpretación la TFG medida y estimada se basa en la comparación con valores normativos que se ajustan por el área de superficie corporal (BSA) debido a la correspondencia fisiológica de la TFG con respecto al tamaño del riñón que, a su vez, está relacionada con el BSA. El valor de 1,73m^2 refleja el valor promedio del BSA de hombres y mujeres de 25 años de edad en los EEUU en 1927(84). Aunque se sabe que las poblaciones modernas pueden tener valores normales diferentes para el BSA, el valor de 1,73m^2 se mantendrá con fines de normalización.

La dosificación de las medicinas debe basarse en la TFG que no está ajustada por el BSA. El efecto de la dosificación de las drogas con base en la TFG ajustada por BSA, en comparación con la TFG no ajustada por BSA, no se ha estudiado de manera rigurosa y no hay recomendaciones disponibles más precisas.

Señalar los valores disminuidos de la TFG puede alertar a los clínicos con respecto a la posibilidad de enfermedad renal aguda o de ERC, y puede indicar la necesidad de investigaciones o tratamientos adicionales, incluyendo el ajuste de las dosis de las drogas que son excretadas a través del riñón. Sin embargo, los valores para la TFG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m^2 disminuyen levemente en comparación con los valores usuales en personas jóvenes saludables. Así, es importante que los clínicos aprecien que los valores de la TFGe que no se han señalado por ser superiores a 60 ml/min/1,73 m^2 no son necesariamente normales.

En la práctica clínica puede haber un requerimiento para medir la TFG cuando se identifica la necesidad de un valor “más verdadero” más preciso (como en el caso de una donación de órganos o para la dosificación de drogas tóxicas). La intención de la recomendación 12 es reconocer que los centros especializados para la enfermedad renal, usualmente centros terciarios de remisión, deben tener la capacidad de medir la TFG utilizando marcadores exógenos de filtración. Se reconoce que esta capacidad no constituye en la actualidad la definición de centros especializados de remisión renal y que puede ser problemática, pero los recursos para asegurar la medición precisa deben estar disponibles. Dado que estas mediciones específicas requieren niveles de rigor y reproductibilidad similares a aquellas de los temas relacionados con la calibración clínica, los centros de especialistas serían el lugar correcto para sugerir que esas instalaciones estén disponibles.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Es importante que los profesionales de la salud entiendan los diferentes métodos para el cálculo y la medición de la función renal y las situaciones en las que métodos específicos pueden ser superiores en la toma de decisiones clínicas acerca del tratamiento y la remisión del paciente.

Las pruebas estandarizadas y las ecuaciones robustas son importantes en términos epidemiológicos y de planeación de modo que la política pública esté informada a través de cálculos más precisos de la ERC, que puede ser posible con la estandarización mejorada tanto de las pruebas como de las ecuaciones.

En diferentes partes del mundo se utilizan diferentes pruebas y las ecuaciones para el cálculo de la TFGe pueden diferir. Así, apreciar y entender los estándares locales es importante para los pacientes individuales que pueden viajar, y en términos de investigación comparativa en los países o regiones.

En el evento que un profesional de la salud requiera la medición de la TFG en lugar de una estimación, es importante conocer estos diferentes exámenes y su disponibilidad. Las situaciones en las que se requeriría la medición son probablemente muy poco frecuentes pero incluye la evaluación del donante en el trasplante de hígado y el uso de drogas tóxicas que tienen un rango terapéutico estrecho. Se reconoce que el desarrollo de drogas y los programas de observación clínica pueden no definir los diferentes umbrales con suficiente nivel de detalle (granularidad) para requerir mayor precisión que aquella provista por la $TFGe_{creat}$. La guía está evolucionando con respecto a la evaluación de la función renal durante los programas para el desarrollo de drogas(32).

Áreas de controversia, confusión o no consenso. El GDG de la guía KDIGO reconoce que ninguna ecuación de cálculo basada en la creatinina tendrá un desempeño óptimo en todas las circunstancias clínicas y que puede haber cambios en el desempeño de las ecuaciones de cálculo en el tiempo y en diferentes regiones. No obstante, en aras del reporte de la TFGe, es importante seleccionar una sola ecuación al interior de una región o país. En el momento de escribir este documento, en América del Norte, Europa y Australia, las ventajas de la ecuación CKD-EPI en la TFG más alta hacen que sea más aplicable que la ecuación del Estudio MDRD para la práctica general y para la salud pública.

En Colombia se realizó un estudio de correlación entre la ecuaciones CKD-EPI, MDRD y Cockcroft-Gault (CG), en 1 348 814 pacientes con ERC, hipertensión o diabetes mellitus. Los coeficientes de correlación de Lin fueron: 0,704 (IC 95 %: 0,703-0,705) entre CG y MDRD, 0,729 (IC 95 %: 0,728-0,730) entre CG y CKD-EPI y 0,855 (IC 95 %: 0,855-0,856) entre CKD-EPI y MDRD; los autores concluyeron que existe una buena correlación entre CKD-EPI y MDRD y que se deben tener en cuenta las variaciones entre ecuaciones tanto en la práctica clínica como en los programas de tamización, específicamente para estadios tempranos de la ERC(85). Estos autores están realizando el estudio de validación de la ecuación CKD-EPI para su uso en Colombia.

Es importante la recomendación de considerar pruebas confirmatorias o adicionales si es necesaria una determinación más precisa de la TFG. Existen otros marcadores en el laboratorio para calcular la TFG (por ejemplo, cistatina C) y existen datos acumulados que apoyan su uso en estas situaciones.

Aclaración de problemas y puntos clave. Es importante que los profesionales de la salud aprecien la necesidad de pruebas estandarizadas y ecuaciones estandarizadas para el reporte de la TFGe por parte de los laboratorios. Los cambios en las pruebas de laboratorio o los métodos de cálculo deben reportarse a los clínicos con el fin de evitar confusión cuando hacen seguimiento seriado de individuos. Esto debido a que los valores en un individuo pueden indicar un empeoramiento o mejoramiento en la TFGe que puede atribuirse a diferentes pruebas o métodos de cálculo, en lugar de ser reflejo de cambios verdaderos. Cuando se requiera información precisa acerca de la TFG, deben utilizarse la medición directa a través de métodos confiables.

4.4.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

Aunque en el documento original de la guía KDIGO se recomienda el uso de la Cistatina C en el diagnóstico confirmatorio de ERC, las recomendaciones sobre la estimación de la TFG a partir de la medición de cistatina C no fueron adoptadas por decisión del grupo de expertos asistentes al panel, después de dos rondas de votación y de considerar los valores y preferencias de los pacientes (ver anexo 4). Las razones para la no adopción fueron el costo de la tecnología, su escasa disponibilidad en los laboratorios del país y el uso de recursos para su implementación. Sin embargo se propuso realizar una recomendación de investigación sobre el costo-efectividad de esta tecnología en nuestro país.

4.4.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO recomendó el uso de la cistatina C en la confirmación del diagnóstico de de ERC. Como esta recomendación no fue adoptada por las razones presentadas en el punto anterior, el grupo de trabajo para la adopción de la guía decidió, presentarla como una recomendación de investigación:

¿Cuál es la costo-efectividad del uso de las cistatina C en adultos con una tasa estimada de filtración glomerular, basada en la creatinina, de 45 a 59 ml/min/1,73 m^2, quienes no tienen marcadores de daño renal, para confirmar el diagnóstico de la enfermedad renal crónica?

Se propone el uso de esta tecnología porque la ecuación CKD-EPI basada en creatinina puede llevar a malas clasificaciones cuando se obtiene un valor entre 50 y 60 ml/min: jóvenes sanos con importante masa muscular o con alto consumo de proteínas pueden ser clasificados como enfermos, mientras que ancianos y pacientes con baja masa muscular o amputacion pueden ser clasificados como sanos; esta mala clasificación implica la realización de intervenciones y seguimientos costosos, además de una alta carga emocional para el paciente que, sin tenerla, se diagnostica con ERC.

Teniendo en cuenta que la tecnología ha sido recomendada en guías de práctica clínica internacionales, se propone hacer una evaluación económica, utilizando datos locales para la estimación de los costos y para analizar el comportamiento de la enfermedad en nuestra población. Los datos de efectividad se obtienen de revisiones sistemáticas o estudios primarios para alimentar las estimaciones de probabilidad de los modelos de análisis. Con los resultados de esta evaluación se propondrán elementos de análisis al panel de expertos para recomendar o no el uso de esta tecnología para el país.

4.4.3. Evaluación de albuminuria

13. Se sugiere utilizar las siguientes medidas para la evaluación inicial de la proteinuria (en orden descendente de preferencia; en todos los casos se prefiere una muestra de orina tomada a primera hora de la mañana)

- relación albúmina creatinina en orina;
- razón proteína creatinina en orina;
- análisis de orina mediante tiras reactivas para proteínas totales con lectura automatizada;
- análisis de orina mediante tiras reactivas para proteínas totales con lectura manual.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

14. Se recomienda a los laboratorios clínicos reportar la relación albúmina creatinina y la razón proteína creatinina en muestras de orina no minutada además de la concentración de albúmina o concentraciones de proteinuria.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

15. Los médicos deben entender los escenarios que pueden afectar la interpretación de las mediciones de la albuminuria y deben ordenar pruebas confirmatorias tal como se indica:

- Confirmar la albuminuria y la proteinuria positiva según tiras reactivas mediante medición cuantitativa en laboratorio y expresarla, siempre que sea posible, como razón frente a la creatinina.
- Confirmar la relación albúmina creatinina mayor o igual a 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) en una muestra de orina aleatoria no minutada con una muestra posterior de orina tomada a primera hora de la mañana.
- Si se requiere una estimación más exacta de albuminuria o de proteinuria total, medir la tasa de excreción de albúmina o la tasa total de excreción de proteína en una muestra de orina minutada.

(*Sin Gradar*)

4.4.3.1. Resumen de la evidencia

¿Por qué se recomienda la medición de la albúmina en lugar de la proteína total? La medición de la albúmina en orina provee una medición más específica y sensible de los cambios en la permeabilidad glomerular que la proteína urinaria total(80, 86, 87). Existe evidencia sustancial que relaciona la albuminuria aumentada con los resultados de la ERC(15, 16) (por ejemplo, Prognosis Consortium(15, 33, 76, 88); Nord-Trøndelag Health Study [HUNT 2](89), Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease [PREVEND](90)).También existe evidencia en el sentido de que la albúmina urinaria es un examen más sensible para posibilitar la detección de patología glomerular asociada a algunas otras enfermedades sistémicas incluyendo diabetes, hipertensión y esclerosis sistémica(91-94).

En condiciones de buena salud, se pierden cantidades relativamente pequeñas de albúmina (< 30 mg/24 horas) en la orina. Debido a ello, y además porque las pruebas de proteína total son imprecisas y poco sensibles a las bajas concentraciones, pueden ocurrir incrementos relativamente considerables en la excreción de la albúmina en orina sin ocasionar un incremento significativo medible en la proteína urinaria total(80).

La medición de proteína total es problemática en la orina debido a: gran variación entre muestras en la cantidad y composición de las proteínas; concentraciones altas y variables de sustancias no proteicas que interfieren en relación con la concentración de proteína; y un alto contenido de iones inorgánicos. Todos estos factores afectan la precisión y exactitud de los diferentes métodos. En la actualidad, la mayoría de los laboratorios utilizan ya sea la turbidimetría o la colorimetría(95) para medir la proteína total, y así como sucede con el análisis mediante tiras reactivas en orina, estos métodos no proporcionan igual especificidad y sensibilidad analítica para todas las proteínas que pueden contribuir a diversos estimados de la prevalencia de la proteinuria(96, 97). La mayoría de los métodos tiende a reaccionar con más fuerza con la albúmina que con la globulina y otras proteínas

no albuminoides(41, 98-100). Existen interferencias significativas que ocasionan falsamente resultados altos(101-103). No hay procedimiento de medición de referencia y no hay material de referencia estandarizado para la proteína total en orina en la lista del *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM). La variedad de métodos y materiales calibradores en uso significa que existe variación inevitablemente significativa entre laboratorios(104-106). Debido a que se mide una mezcla variable de proteína, es difícil definir un material de referencia estandarizado.

¿Cómo debe medirse y reportarse la albúmina? La albúmina debe medirse utilizando pruebas inmunológicas capaces de cuantificar, específicamente y con precisión, la albúmina en bajas concentraciones y de producir resultados cuantitativos sobre el rango clínico pertinente. En la actualidad, y de manera predominante, la albúmina urinaria es medida por laboratorios de diagnóstico utilizando pruebas turbidimétricas(95). Hoy en día no hay procedimiento de medición de referencia ni material estandarizado de referencia para la albúmina urinaria en la lista del JCTLM, aunque el *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratoty Medicine* han establecido recientemente un comité conjunto para abordar estos asuntos(107). En la actualidad, la mayoría de las pruebas están estandarizadas con respecto a un material calibrador basado en suero (CRM 470) distribuido por el *Institute for Reference Materials and Measurement* (IRMM) de la Comisión Europea, tal como fue recomendado previamente por KDIGO(37).

La concentración de albúmina debe reportarse como una razón a la concentración de creatinina urinaria (mg/mmol o mg/g). Los resultados de la relación albúmina creatinina deben expresarse en un lugar decimal (mg/mmol) o en números enteros (mg/g). Tanto las pruebas enzimáticas como la de Jaffe son adecuadas para la medición de creatinina en orina. Se sugiere que el término “microalbuminuria” no se utilice más debido a que se puede llevar a confusión al sugerir que la albúmina puede ser pequeña o diferente de alguna manera. Las categorías propuestas de albuminuria A1-3 son una manera clínicamente más significativa para expresar la información acerca de la categorías dentro del continuo de los números reales de la excreción de albúmina.

Los dispositivos de tiras reactivas para diagnóstico inmediato con capacidad para medir las concentraciones bajas de albúmina también están disponibles y producen resultados tanto semi-cuantitativos como plenamente cuantitativos de la relación albúmina creatinina. Se ha demostrado un razonable desempeño analítico(108-110) y diagnóstico(111-113). Mientras que los estudios de estos dispositivos han estado más bien limitados por el tamaño, ellos demuestran su potencial para jugar un papel significativo en el protocolo de atención de pacientes de los que sospecha que tienen ERC.

¿Por qué se consideran los dispositivos de tiras reactivas para la medición de proteína menos precisos que la medición en laboratorio? Los dispositivos de tiras reactivas para la detección de proteinuria se han utilizado por más de 50 años. Como ya se discutió, un resultado positivo en tira reactiva también se asocia a resultados de la ERC. Tales dispositivos se han utilizado para apoyar programas de tamización en algunos

países(114-116) aunque parece que no hay evidencia que apoye dicha tamización en poblaciones no seleccionadas(117).

Aunque busque medir la proteína total, el material de la tira es más sensible a la albúmina(118-120). Existe evidencia de que las tiras de diferentes productores funcionan de manera diferente en la concentración de corte ("+") de 300 mg/l y los grados de "positividad" entre diferentes productores no siempre corresponden con la misma concentración nominal de proteína en la orina(87). Las orinas concentradas pueden dar un cambio de color en el rango positivo de un dispositivo de tira reactiva aunque la pérdida de proteína siga siendo normal y viceversa. Los resultados falso-positivos pueden ocurrir si la orina está alcalinizada (por ejemplo, debido a infección en el tracto urinario) o en presencia de compuestos de amonio cuaternario que alteran el pH de la orina. El funcionamiento de las tiras reactivas depende del operador(121) y se ve afectado por la presencia de compuestos de colores tales como la bilirrubina y ciertas drogas (por ejemplo, ciprofloxacina, quinina, y cloroquina)(122). Las tiras reactivas no pueden distinguir de manera confiable entre categorías de proteinuria(87, 120) y muestran una precisión diagnóstica relativamente pobre para la detección de la proteinuria(123, 124). En el estudio *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle* (AusDiab), una lectura en tira reactiva de +, o mayor, tenía una sensibilidad del 58 % y del 99 % para la detección de la relación albúmina creatinina ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) y ≥ 300 mg/g (≥ 30 mg/mmol), respectivamente. El 47 % de los individuos que tuvieron como resultado +, o más alto, tenían un relación albúmina creatinina ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) en pruebas de laboratorio(125).

Dispositivos automatizados capaces de leer los cambios de color de las tiras reactivas con espectrometría reflectante están disponibles. Estos reducen la variabilidad inter-operador y mejoran la precisión diagnóstica(113, 121, 126). Un test de almohadilla para la creatinina se ha añadido a algunos sistemas de tiras reactivas con el fin de posibilitar el reporte de una razón proteína creatinina y así reducir la variación intra-individual observada con recolecciones aleatorias de orina. Dichos dispositivos han demostrado ser adecuados para descartar proteinuria significativa (> 300 mg/24 horas) en un entorno de pacientes ambulatorios(112).

Corrección para dilución urinaria. Debido a que la excreción de creatinina en la orina es más bien constante a lo largo del período de 24 horas, la medición de la ACR (o de la razón proteína creatinina) permite la corrección para variaciones en la concentración urinaria(127, 128). La ACR es una alternativa adecuada para la medición cronometrada de pérdida de albúmina en orina(129-134). La razón proteína creatinina sobre muestras aleatorias o de primera hora de la mañana muestran buen desempeño diagnóstico y correlación con la recolección de 24 horas(123, 126, 135-141).

Expresar la albúmina como una razón con la creatinina reduce la variabilidad intra-individual: se ha reportado la más baja variabilidad para la ACR en muestras EMU en oposición a otras muestras no cronometradas o recolecciones cronometradas(107, 142). En un estudio, la variabilidad de la albúmina se redujo del 80 % al 25 % cuando se expresó como una ACR en lugar de hacerlo como concentración de albúmina(143). La variación biológica en el sujeto para la ACR urinaria en una muestra de orina temprana en la mañana se ha reportado en el 31 %, en comparación con el 36 % para la concentración del albúmina

urinaria(144). El mismo estudio reportó variabilidad en la ACR del 103 % y del 85 % en recolecciones aleatorias y cronometradas en 24 horas, respectivamente(144). La variación intra-individual para la pérdida de proteína también está reducida de manera significativa cuando se reportó como razón proteína creatinina en comparación con la concentración de proteína en muestras aleatorias de orina recolectadas a lo largo del día (una reducción media del 97 % al 39 %)(143).

¿Por qué y cómo debe confirmarse un hallazgo de albuminuria? Dada la alta variabilidad biológica y otras causas patológicas y fisiológicas de la albuminuria (Tabla 12)(129), se recomienda repetir las pruebas para confirmar la albuminuria, idealmente utilizando una muestra de orina de la mañana y pruebas de laboratorio (Figura 13).

Tabla 12. Factores que afectan el RAC urinario

Factor	Ejemplos del efecto
Factores pre analíticos	
Elevación transitoria de la albuminuria	Contaminación por sangre menstrual UTI sintomática(145) Ejercicio(146) Postura erguida (proteinuria ortostática)(147, 148) Otras condiciones que aumenten la permeabilidad vascular (por ejemplo, septicemia)
Variabilidad intraindividual	Variabilidad biológica intrínseca(144) Variabilidad genética(149)
Condiciones preanalíticas de almacenamiento	Degradación de la albúmina antes del análisis[a].
Causas no renales de variabilidad en la creatinina	Edad (menor en niños y en personas mayores) Raza (menor en caucásicos que en personas de raza negra Masa muscular (por ejemplo, más baja en personas con amputaciones, paraplejia, distrofia muscular) Género (menor en mujeres)
Cambios en excreción de creatinina	Estado no estable para la creatinina (LRA)
Factores analíticos	
Efecto de exceso de antígenos (“prozona”)	Muestras con concentraciones muy altas de albúmina pueden reportarse falsamente como bajas o normales utilizando algunas pruebas(87)

Abreviaturas: RAC, índice albúmina-creatinina; LRA, lesión renal aguda; UTI, infección del tracto urinario.
[a]Muestras para medición de albúmina en orina (o proteína total) pueden analizarse frescas, almacenadas a 4°C hasta por una semana, o almacenadas a -70°C para períodos más largos. La congelación a -20°C parece dar como resultado la pérdida de albúmina medible y no se recomienda. Cuando se analizan las muestras almacenadas, deben dejar que alcancen la temperatura ambiente y deben mezclarse cuidadosamente antes del análisis[142].

Ha habido mucha discusión en la literatura acerca de la muestra de orina apropiada a utilizar en la investigación de la pérdida de proteína. En general se reconoce que una muestra de 24 horas es el medio definitivo para demostrar la presencia de proteinuria. Sin embargo, se pueden usar muestras obtenidas durante la noche, en la primera evacuación en la mañana, en la segunda evacuación en la mañana, o de manera aleatoria. En una revisión sistemática se mostró que la razón proteína creatinina aleatoria tuvo mejor desempeño como prueba para descartar proteinuria significativa que como una prueba de “inclusión”; los autores sugirieron que los resultados positivos de la razón proteína creatinina pueden seguir requiriendo la confirmación con una recolección de 24 horas(150). Si un una muestra de

orina en la mañana temprana no está disponible, las muestras posteriores pueden proporcionar una indicación confiable de la pérdida de proteína en orina en 24 horas(138).

4.4.3.2. Razones para la recomendación

Se recomienda la medición de la albúmina urinaria debido a que está relativamente estandarizada y porque es la proteína más importante perdida en la orina en la mayoría de las enfermedades renales crónicas. El uso de la medición de la albúmina urinaria como examen preferido para la detección de la proteinuria mejorará la sensibilidad, calidad y consistencia al abordar la detección temprana y el manejo de la enfermedad renal.

Por el contrario, los exámenes de laboratorio que buscan medir la proteína urinaria total son generalmente defectuosos, siendo estandarizados con frecuencia contra la albúmina y son predominantemente sensibles frente a ella. Tienen mala precisión en las concentraciones bajas y demuestran una mala correlación entre laboratorios mientras que son poco sensibles, no específicos, y susceptibles a un rango de problemas de falsos positivos y falsos negativos. Ocasionalmente puede haber razones clínicas para que un especialista utilice la razón proteína creatinina en lugar de la relación albúmina creatinina para cuantificar y monitorizar niveles significativos de proteinuria (por ejemplo, en pacientes con gammapatías monoclonales).

Los dispositivos de tiras reactivas de uso común que miden la proteína total son insuficientemente sensibles para la detección confiable de la proteinuria, no se ajustan para la concentración urinaria, y son solamente semi-cuantitativos. Además, no existe estandarización entre los productores. El uso de dichas tiras debe desincentivarse a favor de las mediciones cuantitativas de albuminuria y proteinuria en el laboratorio. Cuando se utilizan, los resultados de las tiras reactivas deben confirmarse a través de exámenes de laboratorio (Figura 13).

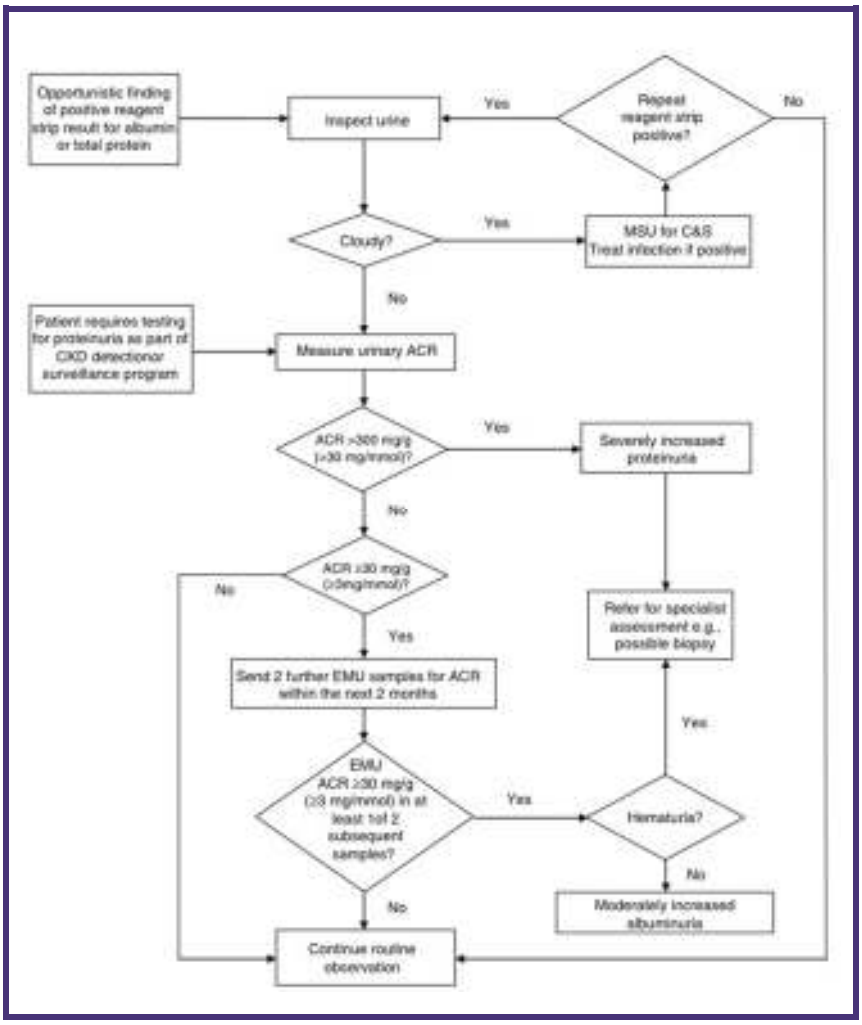


Figura 13. Protocolo sugerido para investigación adicional de un individuo que demuestra una prueba positiva con tira reactiva para albuminuria/proteinuria o albuminuria/proteinuria cuantitativa

Los resultados de los dispositivos de las tiras reactivas deben confirmarse mediante exámenes de laboratorio de la RAC en por lo menos dos ocasiones adicionales. Los pacientes con dos o más pruebas positivas (≥ 3 mg/g o ≥ 3 mg/mmol) en pruebas a primera hora de la mañana, con 1 o 2 semanas de diferencia, deben diagnosticarse con albuminuria persistente. La posibilidad de proteinuria postural debe excluirse mediante el examen EMU. La medición de la PCR puede sustituirse por la RAC pero es insensible en la detección de albuminuria/proteinuria con incremento moderado. La PCR equivalente a una RAC de 30 mg/mmol es 50 mg/mmol.

Abreviaturas: ACR, relación albúmina/creatinina en orina; C&S, cultivo y sensibilidad; ERC, enfermedad renal crónica; EMU, orina de la mañana temprana; MSU, chorro medio de orina; PCR, razón proteína-creatinina en orina. [a]Considere otras causas para la RAC aumentada (por ejemplo, contaminación menstrual, hipertensión no controlada, infección sintomática del tracto urinario, insuficiencia cardíaca, otras enfermedades transitorias y ejercicio extenuante), especialmente en el caso de diabetes tipo 1 presente por menos de 5 años. La presencia de hematuria puede indicar enfermedad renal no diabética. Esta figura fue publicada y adaptada de *Lamb EJ, Price CP (151). Kidney function tests (Exámenes de la Función Renal),* en Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Mollecular Diagnostics, eds Burtis CA, Ashwood E, Bruns DE, 5ª edición, páginas 669-2012. Derechos de Autor – Elsevier.

La combinación de tiras reactivas con dispositivos de lector automático puede mejorar la variabilidad inter-operador. Los dispositivos de tiras reactivas de lanzamiento más reciente capaces de producir resultados de albúmina o de proteína total como una razón a creatinina

urinaria requieren evaluación adicional para proporcionar evidencia que muestre que son equivalentes en sensibilidad y especificidad a los exámenes de laboratorio y que tienen ventajas desde el punto de vista económico.

Aunque el punto de referencia sigue siendo el espécimen de 24 horas cronometrado de manera precisa, está ampliamente aceptado que es un procedimiento difícil de controlar de manera efectiva y que las imprecisiones en la recolección de orina pueden contribuir a errores en el cálculo de las pérdidas de proteína. En la práctica, las muestras no cronometradas de orina son una primera prueba razonable para la determinación de la albuminuria. Se prefiere una muestra de orina de la mañana (“primer paso”) ya que se correlaciona bien con la excreción de proteína en 24 horas, tiene una variabilidad intraindividual relativamente baja y se requiere para excluir el diagnóstico de proteinuria ortostática (postural). Sin embargo, es aceptable una muestra aleatoria de orina si no hay una muestra de orina de la mañana disponible.

La concentración de proteína o albúmina en una muestra de sangre se verá afectada por la hidratación (por ejemplo, qué tan diluida o concentrada es una muestra de orina). Se considera que la excreción de creatinina es más bien constante a lo largo del día y se ha vuelto habitual el ajuste para la concentración urinaria expresando ya sea las concentraciones de proteína o de albúmina como un índice de la concentración de creatinina en la misma muestra.

Las recolecciones cronometradas de orina pueden utilizarse con fines confirmatorios pero no se requieren excepto en circunstancias en las cuales la relación albúmina creatinina en orina es menos precisa. Vale la pena anotar que la excreción de albúmina y proteína muestra considerable variabilidad biológica y puede verse aumentada debido a una variedad de factores patológicos y no patológicos. En consecuencia, se recomienda la confirmación de los índices aumentados de excreción.

Implicaciones para la Práctica Clínica y la Política Pública. Los costos directos de los reactivos de la medición de la proteína total son en general más bajos que aquellos de la medición de la albúmina, que requiere reactivos basados en anticuerpos. Con frecuencia se considera que los análisis con tiras reactivas son una opción más barata. Por lo tanto, algunos sistemas de salud pueden tener dificultades justificando las recomendaciones de esta guía.

El costo de las pruebas diagnósticas varía dependiendo de los acuerdos financieros locales entre los hospitales y los proveedores. En Inglaterra, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) hizo un muestreo aleatorio de un pequeño número de laboratorios y calculó el costo promedio de una ACR en £2,16 mientras que una razón proteína creatinina cuesta £1.42(152). Se reconoce que el uso mayor de las pruebas ACR puede reducir el costo unitario sobre la base de economías de escala. En Canadá se han citado costos de análisis de laboratorio (dólares canadienses): $2,81 para tira reactiva, $11,67 para razón proteína creatinina, y $29,23 para ACR(153). En relación con tiras reactivas específicas para albúmina, se ha reportado un costo de aproximadamente $4 para una prueba Micral II (Roche Diagnostics) en comparación con $2 para una ACR en laboratorio(154).

La efectividad, en términos de costo y clínicos, de un enfoque que utiliza pruebas con tiras reactivas seguido por medición en laboratorio en comparación con un enfoque en el que las muestras se envían directamente al laboratorio (sea para la medición de albúmina o proteína) se ha evaluado recientemente en un modelo basado en economía de la salud(152). El modelo favoreció abandonar el uso de tiras reactivas para la identificación de proteinuria.

Áreas de Controversia, Confusión o No Consenso. Algunos datos sugieren que la ACR es un predictor más pobre de la pérdida total de proteína en 24 horas que la razón proteína creatinina(155) y no tiene ninguna ventaja sobre esta como predictor de resultados renales y mortalidad en pacientes con ERC(156, 157). En la predicción de futuro rechazo de trasplante, se ha reportado que la razón proteína creatinina tiene igual utilidad que la ACR(153), aunque en un estudio separado se encontró que la ACR era un mejor predictor(158).

En el marco de preeclampsia, en general la proteinuria se define como igual o superior a 300 mg/24 horas o una razón proteína creatinina igual o superior a 300 mg/g (≥ 30 mg/mmol)(139). En la actualidad no existe suficiente evidencia para sustituir la medición de la albúmina en orina por proteína total en este marco(136).

La excreción de la creatinina está afectada por una variedad de influencias no renales (Tabla 14) y, por lo tanto, de ahí sigue que puedan requerirse diferentes puntos de corte para la ACR (y la razón proteína creatinina) en diferentes individuos(155, 159). Mientras que, en general, los puntos de corte relacionados con la edad no se han aplicado en la práctica clínica, los profesionales de la salud deben tener esto en cuenta cuando interpreten datos de la ACR en orina en personas mayores o aquellos con una muy baja masa corporal, ya que estos impactarán la excreción de la creatinina en orina.

Mientras que la mayoría de las guías están de acuerdo en que una ACR mayor a aproximadamente 3 mg/mmol (30 mg/g) es patológica en el marco de la diabetes, en la población no diabética se ha utilizado más comúnmente un umbral más alto para definir la proteinuria. En la guía NICE, en Inglaterra y Gales, la proteinuria en individuos no diabéticos se definió como ≥ 30 mg/mmol (≥ 300 mg/g), siendo un nivel más alto de proteinuria > 70 mg/mmol (> 700 mg/g)(152). Se recomendó la confirmación de los resultados que están entre 30 y 70 mg/mmol (300-700 mg/g)(152). Esta guía propone una definición menor de umbral en albuminuria para su uso en individuos diabéticos y no diabéticos.

Un estudio de Italia en diabetes tipo 2 ha reportado que, aunque la variación biológica intra-individual de la albuminuria es grande, una sola muestra (sea ACR o recolección cronometrada) puede clasificar a los pacientes con precisión en las categorías de albuminuria, rebatiendo la necesidad de múltiples recolecciones(142).

Algunos datos sugieren que una proporción significativa de albúmina presente en orina puede ser no inmunoreactiva(160-163) aunque este hallazgo se ha cuestionado(164, 165).

Existe literatura sustancial que utiliza el término microalbuminuria y muchas guías que existen utilizan este término, especialmente en el contexto de la diabetes y del riesgo cardiovascular, ya que su presencia significa riesgo. Sin embargo, el Grupo de trabajo de

la guía KDIGO cree que es importante promover, para esta guía internacional, las “mejores prácticas” y claridad de comunicación, y ya que el riesgo de eventos adversos es continuo en el espectro de la albuminuria, se promueve la adopción del término “albuminuria” con la subsecuente cuantificación del nivel o de la cantidad.

4.4.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

4.4.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la evaluación de la proteína albúmina. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

4.4.4. Evaluación de proteína tubular

16. Si se tiene sospecha significativa de proteinuria no albúmina, utilice pruebas para proteínas específicas de la orina (por ejemplo, α_1-microglobulina, cadenas monoclonales pesadas o livianas, [conocidas en algunos países como proteínas de “Bence Jones”]).

(*Sin Gradar*)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ Los laboratorios no deben volver a utilizar el término microalbuminuria**.**

4.4.4.1. Resumen de la evidencia

Ha habido preocupaciones en el sentido de que reemplazar la medición de la proteína total en orina por la medición de la albúmina puede ocasionar que la proteinuria no albuminuria (efectivamente tubular y la sobreproducción) se pase por alto. La proteína con bajo peso molecular es una característica definitoria en algunas enfermedades renales raras (por ejemplo, enfermedad de Dent)(166). Sin embargo, por algunas de las razones ya discutidas, las pruebas de proteína total también serán deficientes en la detección de proteinuria tubular. Cuando se investigan pacientes por proteinuria tubular, es aconsejable utilizar pruebas enfocadas en proteínas tubulares específicas.

En el estudio AusDiab, de aquellos con proteinuria (2,4 % de la población general, definido como una razón proteína creatinina superior a 23 mg/mmol [230 mg/g]), el 92 % tenía albuminuria (definida como una ACR > 3,4 mg/mmol [34 mg/g]); el 8 % tenía una ACR dentro del rango de referencia(167). Estos individuos tenían menor probabilidad de tener diabetes que aquellos con proteinuria y albuminuria, pero no hay información adicional disponible con respecto a la naturaleza de la proteinuria en estos individuos o su probable

significado. Los autores especulan que estos individuos podrían haber tenido proteinuria de cadenas ligeras o nefropatías intersticiales. El uso de pruebas de albuminuria para identificar la proteinuria tiene una especificidad del 95 %. El valor predictivo negativo fue 99,8 % y el valor predictivo positivo fue 32,4 %. Los autores concluyeron que se apoyaba el uso de las pruebas para albuminuria en lugar de aquellas para proteinuria.

Tal como se discutió con anterioridad, los incrementos muy significativos en la pérdida de albúmina urinaria deben ocurrir antes de que dicha elevación sea detectable en el trasfondo de una prueba de proteína total. La situación es incluso más extrema para las proteínas tubulares que, en estado de buena salud, están presentes en la orina en menores concentraciones que la albúmina (por ejemplo, las pérdidas diarias normales de la proteína fijadora de retinol, α_1-microglobulina y β_2-microglobulina son 0,08, 3,6 y 0,1 g/d, respectivamente)(168). Este problema se exacerbará por el hecho de que el reconocimiento de proteínas tubulares es pobre en algunas pruebas de proteína total(169).

En estados de enfermedad las concentraciones de proteínas tubulares, por lo menos colectivamente, pueden alcanzar niveles detectables por pruebas de proteína total. Por ejemplo, entre pacientes con enfermedad tubuloinstersticial pero sin insuficiencia renal, las concentraciones medias de α_1-microglobulina fueron 37 mg/l, con concentraciones de hasta 100 mg/l observadas; se observaron concentraciones más altas en pacientes con TFG disminuida(170). Entre un grupo de pacientes con necrosis tubular aguda que requieren tratamiento de diálisis, la concentración media de α_1-microglobulina fue de 35 mg/mmol de creatinina. No obstante, aunque la proteinuria tubular está caracterizada por un aumento relativo en las concentraciones de proteínas de bajo peso molecular, en general la albúmina sigue siendo un componente significativo de la concentración total de proteína. De hecho, se piensa que la enfermedad tubular da como resultado una elevación en la pérdida de albúmina como resultado de una menor reabsorción tubular de albúmina filtrada. Por ejemplo, se ha calculado que cuando la absorción tubular falla por completo, la pérdida de β_2-microglobulina aumenta a 180 mg/24 horas (aproximadamente 1800 veces más de lo normal) pero también habrá un incremento en la pérdida de albúmina urinaria de cerca de 360 mg/24 horas (aproximadamente 20 veces más de lo normal)(168). En una serie de pacientes con enfermedad de Dent, un desorden tubular clásico, 21 de los 23 pacientes que demostraron mayor pérdida de α_1-microglobulina y β_2-microglobulina urinaria también tenían una pérdida mayor de albúmina urinaria: aquellos que no tenían incrementos en el límite en pérdidas de proteína tubular que no habrían sido detectables haciendo uso de un enfoque de medición de proteína total(166). Los autores comentan que en esos pacientes en quienes la proteinuria era marcada (> 1 g/d), la pérdida de albúmina urinaria también era notoriamente mayor. En algunas situaciones, sin embargo, se ha reportado la proteinuria tubular en ausencia de albuminuria(171, 172).

4.4.4.2. Razones para la recomendación

Las pruebas para la proteinuria tubular utilizando un enfoque de la proteína total casi con seguridad tienen poca sensibilidad para la detección de la enfermedad tubular. Cuando se sospecha de una lesión tubular aislada, esto se puede investigar mejor al medir una

proteína tubular específica (por ejemplo, α_1-microglobulina) utilizando un enfoque de inmunoensayo.

Implicaciones para la Práctica Clínica y la Política Pública. La incidencia y la prevalencia de los desórdenes tubulares variarán geográficamente con el entorno clínico (por ejemplo, práctica para adultos o pediátrica) y factores tales como la exposición ocupacional. Los profesionales de la salud deben acordar un enfoque adecuado con sus laboratorios locales para la detección de proteinuria tubular y los laboratorios deben estar en capacidad de aconsejar acerca de procedimientos adecuados para el manejo de las pruebas. Se reconoce que muchos laboratorios no ofrecen en la actualidad pruebas de proteínas tubulares.

En pacientes con sospecha de mieloma, la proteína de cadenas monoclonales pesadas o ligeras (conocida en algunos países como Bence Jones) debe buscarse en orina concentrada utilizando electroforesis con inmunofijación de cualquier banda de proteína identificada de conformidad con las guías actuales para el mieloma(173). Se requiere la medición simultánea de albúmina cuando se sospeche de la posibilidad de la enfermedad por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina amiloidea (AL) o de cadenas ligeras.

También puede sospecharse de la proteinuria no-albúmina en pacientes con desórdenes de la función tubular (ver Tabla 2).

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Las pruebas para la proteinuria utilizando un enfoque de albúmina urinaria en lugar de un enfoque de proteína total de primera línea puede, en ocasiones, pasar por alto casos de proteinuria tubular pero el significado de este problema está probablemente sobre-estimado y debe ser sujeto de investigación adicional.

4.4.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía consideró que la recomendación que indica que los laboratorios no deben usar el término microalbuminuria, la cual no fue gradada por el GDG de la guía KDIGO, puede plantearse como un punto de buena práctica clínica puesto que no se requiere la conducción de investigaciones adicionales para sugerir este proceder clínico y es evidente el balance a favor de beneficios esperados con respecto a los posibles riesgos.

4.4.4.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO, en su sección de áreas de controversia, confusión o no consenso, sugiere investigar el uso de una aproximación a la evaluación de la proteinuria usando la proteína total de primera línea comparada con una aproximación basada en albúmina urinaria puesto que la segunda puede pasar por alto casos de proteína tubular.

El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

Material complementario El material complementario está en la versión en línea del documento en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/ckd.php

5. RECOMENDACIONES SOBRE IDENTIFICACIÓN Y PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ERC

5.1. Definición e identificación de la progresión de la ERC

5.1.1. Frecuencia de evaluación de la ERC

17. Evalúe la tasa de filtración glomerular y la albuminuria por lo menos anualmente en personas con enfermedad renal crónica. Evalúe la tasa de filtración glomerular y la albuminuria con más frecuencia en individuos con un riesgo más alto de progresión, y/o cuando la medición impacte las decisiones terapéuticas (ver la figura que aparece a continuación).

(Sin Gradar)

Guía sobre la Frecuencia de Monitorización (número de veces al año) por Categoría de la TFG y de al albuminuria				**Categorías de albuminuria persistente Descripción y rango**		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal a incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías TFG (ml/min/ 1,73 m^2)	G1	Normal o alto	≥90	1 si es ERC	1	2
	G2	Disminución leve	60-89	1 si es ERC	1	2
	G3a	Disminución de leve a moderada	45-59	1	2	3
	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44	2	3	3
	G4	Disminución severa	15-29	3	3	4+
	G5	Falla renal	<15	4+	4+	4+

Cuadro de la TFG y de la albuminuria para reflejar el riesgo de progresión por intensidad de color

Los números en las casillas son una guía con respecto a la frecuencia de la monitorización (número de veces al año). El verde refleja enfermedad estable, con mediciones de seguimiento anuales si hay ERC presente; el amarillo requiere precaución y mediciones por lo menos una vez al año; el naranja requiere mediciones dos veces al año; el rojo requiere mediciones 3 veces al año, en tanto que el rojo profundo puede requerir una monitorización más estrecha, aproximadamente 4 veces al año o más (por lo menos cada 1 a 3 meses). Estos son parámetros generales basados solamente en la opinión de expertos y deben tener en cuenta las comorbilidades subyacentes y el estatus de la enfermedad, así como la probabilidad de impactar un cambio en el manejo de cualquier paciente individual. Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica, TFG, tasa de filtración glomerular. Modificado con autorización de *Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.(16)The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. Kidney Int 2011; 80: 17-28: en* http://www.nature.com.uk/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html

5.1.1.1. Resumen de la evidencia

Existe variabilidad en la presencia de o tasa de disminución de la función renal en aquellos que tienen ERC. La tasa a la cual ocurre esta disminución también varía con base en la población subyacente, la causa de la ERC, la presencia de albuminuria/proteinuria, comorbilidades y la edad. El Grupo de Trabajo de la guía KDIGO revisó la literatura en busca de estudios longitudinales que evaluaran la disminución de la función renal. Tal como se muestra en la Tabla 13, las poblaciones de estudio incluyeron adultos sanos, aquellos con comorbilidad, así como un subgrupo de adultos de 65 años o más.

Tabla 13. Disminución de la función renal en varias poblaciones (solamente estudios longitudinales)

Referencia	Población	*N*	Disminución TFG
	Saludables		
Slack TK(174)	Donantes de riñón sanos	141	0,40 ml/min/año
Rowe JW *et al*.(175)	Hombres saludables	293	0,90 ml/min/1,73 m2/año (CrCl)
Lindeman RD(176)	Hombres saludables	254	0,75 ml/min/año (CrCl)
Halbesma N *et al*.(177)	Cohorte PREVEND (todos los participantes)	6894	0,,55 ml/min/1,73 m^2 / año
Imai E *et al*.(178)	Participantes del examen anual de salud en Japón	120,727	0,36 ml/min/1,73 m^2 / año
Matsuchita K *et al*.(179)	Riesgo de Arterioesclerosis en Cohorte de Comunidades	13,029	0,47%/año (media)
Kronborg J *et al*.(180)	Adultos saludables de Noruega	4441	1,21 ml/min/1,73 m^2/año (hombres) 1,19 ml/min/1,73 m^2/año (mujeres)
	Con comorbilidad		
Lindeman RD(176)	Hombres con enfermedad renal/de tracto urinario	118	1,10 ml/min/año (CrCl)
Lindeman RD(176)	Hombres con hipertensión	74	0,92 ml/min/año (CrCl)
Halbesma N *et al*.(177)	Cohorte de PREVEND – adultos con microalbuminuria (> 300 mg/24 horas)	86	1,71 ml/min/1,73 m^2/año
Halbesma N *et al*. (171)	Cohorte de PREVEND – adultos con función renal deteriorada (5 % CrCl/MDRD TFG más bajo)	68	0,05 ml/min/1,73 m^2/año
Imai E *et al*.(181)	Participantes en examen anual de salud con hipertensión en Japón	16.722	0,3 a 0,5 ml/min/1,73m^2/año
Imai E *et al*. (181)	Participantes en examen anual de salud con proteinuria en Japón (≥ 1 + tira reactiva para proteinuria)	2054	0,6 a 0,9 ml/min/1,73 m^2/año
	Adultos mayores		
Hemmelgan B *et al*.(182)	Hombres – edad > 65 con diabetes	490	2,7 ml/min/1,73 m^2/año
Hemmelgan B *et al*. (182)	Hombres – edad > 65 sin diabetes	2475	1,4 ml/min/1,73 m^2/año
Hemmelgan B *et al*. (182)	Mujeres – edad > 65 con diabetes	445	2,1 ml/min/1,73 m^2/año
Hemmelgan B *et al*. (182)	Mujeres – edad > 65 sin diabetes	3163	0,8 ml/min/1,73 m^2/año
Keller C *et al*(183)	Estudio de Salud Cardiovascular	4128	1,83 ml/min/1,73 m^2/año (con base en TFGe basada en cistatina C)

Abreviaturas: CrCl, aclaramiento de creatinina; TFG, tasa de filtración glomerular; MDRD, Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal; PREVEND, Prevención de Enfermedad Renal y Vascular Terminal.

Los datos del estudio de PREVEND, un estudio de cohorte y prospectivo basado en la población, provee información importante sobre la disminución en la función renal a nivel de la población(177). El estudio PREVEND evaluó 6894 personas en un período de 4 años y reportó una pérdida en la TFGe de 2,3 ml/min/1,73 m^2/4 años en la totalidad de la población, 7,2 ml/min/1,73 m^2/4 años en los participantes con macroalbuminuria (> 300 mg/24 horas) y 2.0 ml/min/1,73 m^2/4 años en participantes con función renal deteriorada. La disminución anual en la TFGe entre una población japonesa general en 10 años fue levemente más baja en 0,36 ml/min/1,73 m^2/año(181). La tasa de la disminución de la TFGe fue aproximadamente dos veces más alta en participantes con proteinuria, y cerca de 1.5 veces más alta entre los participantes con hipertensión(181). Entre los adultos con edades de 65 años o más, la progresión (seguimiento medio 2 años) varió según el sexo y la presencia de diabetes(182). En general, estos estudios sugieren índices de progresión de aproximadamente 0,3 a 1 ml/min/1,73 m^2/año entre participantes sin proteinuria o comorbilidad y tasas aproximadamente dos o tres veces más altas entre los participantes con proteinuria y comorbilidad. El hallazgo sorprendente de que la TFGe tenía tasas bajas de progresión en el grupo con función renal deteriorada en la línea basal(177) se ha mostrado en otros estudios(184) y puede relacionarse con el fenómeno estadístico de la regresión a la media. También hay un aspecto adicional en el sentido de que es difícil mantener la calibración consistente del ensayo de la SCr en el tiempo y los resultados de la progresión son altamente sensibles al cambio en el ensayo de la creatinina.

Los estudios que evalúan la tasa de disminución en la TFGe, específicamente entre poblaciones con ERC, se resumen en la Tabla 14 y demuestran normalmente una tasa levemente más rápida de disminución en este sub-grupo, requiriendo así una evaluación más frecuente de la TFG y de la albuminuria.

Tabla 14. Disminución en la función renal en poblaciones con ERC

Estudio	Población de estudio	N	TFG de base ml/min/1,73 m^2	Seguimiento Medio años	Disminución TFG Media (SD) o (IC de 95%) ml/min/1,73 m^2/año
Grupo de Estudio MDRD(185)	Estudio A : TFG 25-80 ml/min/1,73 m^2	28	Media (SD) 37,1 (8,7)	1,2	3,7 (7,6)
	Estudio B: TFG 7.5-24 ml/min/1,73 m^2	63	15,0 (4,5)		4,3 (4,7)
Klahr S *et al*.(186)	Estudio 1 : TFG 25-55 ml/min/1,73 m^2		Media (SD)	2,2 años	
	- Proteína usual, MAP usual	145	37,6 (9,0)		4,5 (3,7 – 5,3)
	- Proteína usual, MAP baja	149	38,2 (8,6)		3,3 (2,5 – 4,1)
	- Proteína baja, MAP usual	140	38,9 (8,8)		3,3 (2,5 – 4,2)
	- Proteína baja, MAP baja	151	39,7 (9,1)		2,3 (1,5 – 3,0)
	Estudio 2: TFG 13-45 ml/min/1,73 m^2				
	- Proteína baja, MAP usual	62	18,7 (3,1)		4,9 (3,8 – 5,9)
	- Proteína baja, MAP baja	67	18,8 (3,3)		3,9 (3,2 – 4,7)
	- Proteína muy baja, MAP usual	61	18,3 (3,7)		3,6 (2,8 – 4,4)
	- Proteína muy baja, MAP baja	65	18,4 (3,5)		3,5 (2,6 – 4,5)
Wright J *et al*. (187)	Afroamericanos con hipertensión y TFG 20-65 ml/min/1,73 m^2		Media (SD)	4 años	Media (SE)
	- MAP baja	380	46,0 (12,9)		2,21 (0,17)

	- MAP usual	374	45,3 (13,2)		1,95 (0,17)
Eriksen B(188)	Categorías TFG G3a y G3b (TFG 30-59 ml/min/1,73 m^2)	3047	Media (IQR) 55,1 (50,8 -57,9)	Media 3,7 años	Media
Jones C *et al*.(189)	Remisiones de nefrología con categorías TFG G3a-G5 (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2)	726	Media (IQR) 29 (18-38)	Media (IQR) 2,9 años (1,3-4,1)	Media 0,35 ml/min/m^2/año
Levin A *et al*.(190)	Remisiones de nefrología con categorías TFG G3a-G5 (TFG < 60 ml/min/1.73m^2)	4231	Media 33 ml/min/1,73m^2	Media (IQR) 2,6 años (1,6-3,6)	Media 2,65 ml/min/1,73m^2/año

Abreviatura: IC, intervalo de confianza; ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular; IQR, rango intercuartílico; MAP, tensión arterial media; MDRD, Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal; SD, desviación estándar; SE, error estándar.

Los datos del Estudio MDRD durante un seguimiento medio de 2,2 años mostraron que la tasa promedio de la disminución en la TFG oscila entre 2,3 y 4,5 ml/min/año, dependiendo de la TFG basal y de las asignaciones al tratamiento proteína/tensión arterial media(186). De manera similar, un estudio más reciente de 4231 pacientes con categorías TFG G3a-G5 (TFG < 60 ml/min/1,73 m2) remitidos a un nefrólogo mostraron una disminución media en la TFG de 2,65 ml/min/1,73 m^2/año(190), y una variabilidad en las tasas de disminución en esta cohorte a la que se hace referencia.

Tenga en cuenta que no ha habido estudios que evalúen la utilidad del monitoreo más o menos frecuente en cohortes con ERC.

5.1.1.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación está redactada de esta manera para recordar al médico que utilice la TFG y la albuminuria con el fin de evaluar la progresión y es consistente con la definición ofrecida en el capítulo 1 con respecto a las definiciones de ERC que incluyen ambos parámetros. Existe creciente evidencia que sustenta que ambos parámetros son valiosos. La TFG más baja y la albuminuria más elevada están asociados a una tasa mayor de progresión y son sinérgicos.

Deben considerarse mediciones más frecuentes de la TFGe y de la albuminuria en pacientes con una TFG más baja y con mayor albuminuria ya que estas personas tienen mayor probabilidad de progresar en la enfermedad. La frecuencia de la medición también debe individualizarse con base en la historia del paciente y la causa subyacente de la enfermedad renal.

En condiciones específicas (por ejemplo, glomerulonefritis o niveles mayores de albuminuria), la evaluación frecuente (cada 1-3 meses) puede orientar las decisiones terapéuticas. La monitorización regular de los pacientes estables puede incluir monitorización más frecuente, y no anualmente, pero esto será dictado por la historia de la causa subyacente, así como por los cálculos de los valores de la TFG y de la ACR obtenidos previamente.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Los médicos deben incorporar la categoría subyacente de la TFG y de la albuminuria, así como la causa de la enfermedad renal y las características del paciente individual en la determinación de la

frecuencia de la evaluación en curso. Las implicaciones para la práctica incluyen la incorporación de la monitorización regular tanto de la TFG como de la albuminuria en la atención clínica de los pacientes con ERC.

El grupo de trabajo KDIGO consideró que no existen implicaciones inmediatas de esta recomendación para la política pública.

Aclaración de asuntos y puntos clave

a) Debería evaluarse la TFG y la albuminuria para evaluar la progresión.
b) Se requiere evaluación más frecuente a medida que la enfermedad renal progresa.
c) No todos los individuos con ERC requieren vigilancia y monitorización estrechas; el contexto clínico sigue siendo un modificador importante para todas las recomendaciones.
d) Mientras que la causa de la ERC es un predictor importante de la progresión, son los valores de la TFG y de la albuminuria los que se utilizan para evaluar la progresión.

5.1.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a la frecuencia de evaluación de la ERC para su implementación en el contexto colombiano.

5.1.1.4. Brechas en la investigación

En su sección Áreas de controversia, confusión o no consenso, el GDG de la guía KDIGO propone realizar investigación sobre la frecuencia de la evaluación de la TFG y la albuminuria, de manera que esta pueda apoyar las estrategias encaminadas a la prevención de la progresión de la ERC y la muerte.

5.1.2. Definición de la progresión de la ERC

18. Defina la progresión de la enfermedad renal crónica con base en uno o más de los siguientes elementos:

- Disminución en la categoría de la tasa de filtración glomerular (≥ 90 [G1], 60-89 [G2], 45-49 [G3a], 30-44 [G3b], 15-29 (G4], < 15 [G5] ml/min/1,73 m^2). Un descenso incuestionable en la tasa estimada de filtración glomerular se define como un descenso en la categoría acompañado por una caída del 25 % o mayor en la tasa estimada de filtración glomerular a partir de la línea basal.
- La progresión rápida se define como como una disminución sostenida en la tasa estimada de filtración glomerular de más de 5 ml/min/1,73 m^2/año.

- La confianza en la determinación de la progresión aumenta con un número mayor de mediciones de creatinina sérica y la duración del seguimiento.

(Sin Gradar)

Puntos de buena práctica clínica

✓ Reconozca que las pequeñas fluctuaciones en la tasa de filtración glomerular son comunes y no indican necesariamente que hay progresión.

5.1.2.1. Resumen de la evidencia

Existen pocos estudios disponibles que orienten con respecto a la definición óptima de "progresión rápida". Dichos estudios requieren el seguimiento seriado de los pacientes con el fin de calcular el cambio de la TFG en el tiempo, con mediciones más frecuentes y mayor duración de seguimiento proporcionando estimaciones más precisas. El GDG de la guía KDIGO revisó estudios de cohorte en población general que han evaluado la progresión rápida de la función renal (Tabla 15).

Los enfoques para definir la disminución en la función renal incluyeron la tasa absoluta de pérdida(191-193) así como el cambio porcentual(179, 194). Los estudios demuestran de manera consistente que una tasa más rápida de pérdida de la función renal estaba asociada a un riesgo mayor de resultados clínicos adversos, incluyendo la muerte y eventos vasculares asociados. Estos estudios han estado limitados, no obstante, por relativamente pocos pacientes con un nivel de la TFG < 60 ml/min/1,73 m^2, pocas mediciones de SCr, y una duración relativamente corta del seguimiento para obtener estimaciones precisas de la tasa de disminución de la función renal. La precisión del cálculo de la pendiente depende de un número de factores incluyendo el número de mediciones de la función renal, la variabilidad biológica, error de medición y la duración del seguimiento. En general, se requieren por lo menos tres mediciones de la función renal para permitir una estimación de la pendiente(195).

Ninguno de estos estudios evaluó el impacto de la albuminuria sobre la "disminución rápida" de la función renal. Sin embargo, tal como se anotó en la recomendación 18, la presencia de proteinuria se ha asociado a una tasa más alta de disminución en la función renal en comparación con personas sin proteinuria(196-198). Dos de los mayores estudios prospectivos de cohorte han mostrado un incremento de casi el doble en la tasa de disminución de la TFG en presencia de proteinuria(177, 181). Se ha reportado evidencia adicional relacionada con los efectos adversos potenciales de la albuminuria en los resultados entre pacientes con diabetes. La tasa de excreción de albúmina es uno de los mejores indicadores del riesgo de nefropatía diabética en diabetes tipo 1 y tipo 2, y se ha reportado que pacientes con microalbuminuria tienen 200 % a 400 % de mayor riesgo de paso a proteinuria que los pacientes con albuminuria normal(199, 200). Los estudios de seguimiento a largo plazo también han demostrado el mayor riesgo de enfermedad renal

crónica en últimos estadios asociado a la albuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2(201, 202).

Dadas las limitaciones reconocidas en la definición de la progresión rápida, el Grupo de Trabajo de la guía KDIGO buscó proveer opciones para determinar la progresión con base en su utilidad clínica y facilidad de uso. Una aproximación incluyó una evaluación del cambio en la categoría TFG, en combinación con un porcentaje mínimo de cambio. Un criterio que requiere tanto un cambio en la categoría TFG (por ejemplo, cambio de G2 a G3a) como un cambio porcentual aseguraría que un cambio pequeños en la TFG, por ejemplo de 61 a 59 ml/min/1,73 m^2, el cual representa un cambio de categoría pero un mínimo cambio en la TFG, no se malinterpretaría como progresión. Un cambio inferior al 25 % en un par de cálculos de la TFG puede reflejar una variación fisiológica antes que una verdadera progresión.

Tabla 15. Estudios que evalúan la progresión rápida (solamente estudios con población general)

Estudio	Población de estudio	*N*	Categorías para disminución de función renal	Resultado	Seguimiento	Resultados (IC 95%)	
Al-Aly Z *et al.*(191)	Asuntos de Veteranos – Categorías TFG G3a y G3b (TFG 30-59 ml/min/1,73 m2) con mediciones de ≥ 2 TFGe	4171	Sin disminución: TFGe 0 ml/min/año Disminución leve: 0 a 1 Disminución moderada: 1 a 4 Disminución severa: > 4	Muerte	5,7 años (media)	HR (multivariado): Sin disminución: 1,15 (0,99-1,24) Leve: Referencia Moderada: 1,10 (0,98-1,30) Severa: 1,54 (1,30-1,82)	
Shlipak *et al.*(192)	Estudio de Salud cardiovascular – Edad 65+; mediciones de TFGe en inicio, años 3 y 7	4378	Disminución rápida: TFGe > 3 ml/min/1,73 m^2/año Disminución lenta: ≤ 3 ml/min/1,73 m^2/año	Incidente: Falla cardiaca IAM Derrame Cerebral PAD	8 años siguientes después de incluirse en el año 7	HR (multivariado): Falla cardiaca: 1,40 (1,20-1,65) IAM: 1,42 (1,14-1,76) Derrame cerebral: 1,11 (0,89-1,37) PAD: 1,67 (1,02-2,75)	
Matsushita *et al.*(179)	Estudio ARIC – mediciones de TFGe en inicio y 3 años	13 029	Cuartiles de % anual de cambio en TFGe: Q1 (-52,76 a -5,65) Q2 (-5,65 a -0,47) Q3 (-0,47 a -0,33) Q4 (-0,33 a 42,94)	Mortalidad por CHD y todas las casusas	Hasta enero 1, 2006 (Inicio 1987-89)	HR (multivariado): CHD Q1: 1,30 (1,11-1,52) Q2: 1,16 (1,00-1,35) Q3: Referencia Q4: 1,40 (0,90-1,22)	Mortalidad: Q1: 1,22 (1,06-1,41) Q2: 1-05 (0,92-1,21) Q3: Referencia Q4: 1,10 (0,96-1,27)
Cheng *et al.*(194)	Servidores públicos y profesores de colegio taiwaneses	7968	% disminución: < 20 % disminución ≥ 20 % disminución	Mortalidad por: todas las causas, CVD, CHD, y	Hasta Dic 31, 2005 (Inicio 1989-94)	HR (multivariado): Todas las muertes: 1,45 (1,13-1,86) Muerte por CVD: 2,48 (1,58-3,89)	

				Derrame cerebral		Muerte por CHD: 2,14 (1,07-4,29) Muerte por derrame cerebral: 2,79 (1,45-5,36)
Rifkin *et al*.(193)	Estudio de Salud cardiovascular – Edad 65 +, mediciones de TFGe al inicio, años 3 y 7	4380	Disminución rápida: TFGe > 3 ml/min/1,73 m^2/año Disminución lenta: < 3 ml/min/1,73 m^2/año	Mortalidad por todas las causas y por CVD	Media de seguimiento 9,9 años	HR: (multivariado): Todas las muertes: 1,73 (1,54-1,94) Muerte por CVD: 1,70 (1,40-2,06)

Abreviaturas: ARIC, Riesgo de Arterioesclerosis en las Comunidades; CHD, cardiopatía coronaria; IC, intervalo de confianza; ERC, enfermedad renal crónica; CVD, enfermedad cardiovascular; TFGe, tasa estimada de filtración glomerular; HR, cociente de riesgo; IAM, infarto del miocardio; PAD, enfermedad arterial periférica; año = año.

Se ha emprendido trabajo adicional para informar esta definición utilizando datos de la red *Alberta Kidney Disease Network (AKDN)*(203). Este análisis incluyó 598 397 adultos con al menos dos mediciones ambulatorias de SCr espaciadas por lo menos 6 meses entre sí. La progresión se definió como "cierta" (incremento o caída) si durante el tiempo mediano de seguimiento de 2,4 años hubo un cambio en la categoría TFG en combinación con un cambio igual o superior al 25 % en la TFG a partir de la medición en línea de base (constituyendo un incremento cierto o una caída cierta). Los participantes que cambiaron de categoría TFG pero no cumplieron con el criterio del 25 % de cambio en la TFG se categorizaron como incremento o caída "incierto(a)". El grupo de referencia estaba conformado por participantes que no cambiaron la categoría TFGe en el tiempo de seguimiento. Tal como se muestra en la tabla 16, en comparación con los participantes con TFGe estable, aquellos con una caída cierta tenían un incremento cercano al doble en el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 1,89; IC 95 %: 1,83-1,95)(204) y un incremento quintuplicado en el riesgo de enfermedad renal crónica en últimos estadios (HR: 5,11; IC 95 %: 4,56-5.71)(205). Un menor grado de riesgo estuvo presente en aquellos con una caída incierta (reflejando solamente un cambio en la categoría). Vale la pena anotar que, una vez que se da la progresión, la última TFGe que tiene un nivel más bajo contiene con frecuencia mucha de la información acerca del riesgo de enfermedad renal crónica en últimos estadios y la extrapolación de la progresión utilizando información de progresión previa y la TFGe más reciente es útil solamente si la información acerca de la progresión es precisa y la trayectoria del paciente es lineal.

Tabla 16. Progresión de la ERC y riesgo de mortalidad por todas las causas y ERSD utilizando la TFGe de base (primero)

Definición de progresión	Mortalidad por todas las causas HR** (IC 95%)	ESRD* HR** (IC 95%)
Aumento cierto	1,51 (1,46-1,56)	0,33 (0,26-0,42)
Aumento incierto	1,12 (1,08-1,16)	0,39 (0,30-0,51)
Estable (referencia)	Ref	Ref
Caída incierta	0,98 (0,95-1,01)	2,13 (1,84-2,47)
Caída cierta	1,89 (1,83-1,95)	5,11 (4,56-5,71)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; TFGe, tasa estimada de filtración glomerular; ESRD, enfermedad renal en fase terminal; HR, hazard ratio.
Datos de Turin *et al*.(204, 205)
*ESRD definido como condición que requiere terapia de trasplante renal.
**Ajustado para edad, género, hipertensión, diabetes, proteinuria, comorbilidades de Charlson y TFGe de base (primero).

La segunda aproximación para definir la progresión tiene en cuenta la tasa de cambio en la función renal con base en un análisis de la pendiente. En este enfoque, la tasa de pérdida está definida por la tasa absoluta de cambio y el cambio porcentual, como se ha determinado en una cohorte de 529 312 adultos que tenían por lo menos 3 mediciones ambulatorias de SCr en un período de cuatro años (bases de datos de la red *Alberta Kidney Disease Network*). Se estimaron dos índices de cambio en TFGe: la tasa absoluta anual de cambio (categorizada como: incremento, estable y -1, -2, -3, -4, y ≥ -5ml/min/1,73 m2/declinación-año); y el cambio porcentual anual (categorizado como: incremento, estable, -1 a -2, -3 a -4, -5 a -6, y ≥ -7 % de declinación/año). Se calculó el riesgo ajustado

de enfermedad renal crónica asociado a cada categoría de cambio en la TFGe, utilizando como referencia una TFGe estable (sin cambio en la TFGe). Los resultados se ajustaron de dos maneras: para la TFGe y covariables en el momento de la primera medición de la TFGe, y en el momento de la última medición de la TFGe. Tal como se presenta en la Tabla 17, el riesgo de enfermedad renal crónica en últimos estadios aumentó casi el doble para cada disminución de 1 ml/año en la TFGe, cuando se ajustó para las covariables en el momento de la primera medición de la TFGe. El riesgo siguió siendo significativo, pero fue pronunciado cuando se hicieron ajustes en el momento de la última medición de la TFGe. Esto sugiere que la extrapolación de la función renal más allá de la última medición de la TFGe sigue siendo de carácter informativo pero identifica un riesgo menor. Se obtuvieron resultados similares cuando el cambio en la TFGe estuvo definido por un porcentaje.

Tabla 17. Asociación entre cambio absoluto y porcentual en la función renal y en el riesgo de ESRD* con base en el ajuste de la TFGe en la primera y en la última medición

Tasa absoluta de cambio (sobre una media de 3.5 años)	**Ajustado para TFGe en la primera medición de creatinina HR** (IC 95%**	**TFGe ajustado en la última medición de creatinina HR (IC 95%)**
TFGe creciente	0,64 (0,48-0,86)	1,20 (0,90-1,61)
Estable (0 ml(min/1,73 m^2/año)	Ref	Ref
-1 ml/min/1,73 m^2/año	2,05 (1,56-2,69)	1,45 (1,11-1,90)
-2 ml/min/1,73 m^2/año	2,71 (2,08-3,53)	1,58 (1,21-2,06)
-3 ml/min/1,73 m^2/año	3,98 (3,06-5,17)	1,63 (1,25-2,13)
-4 ml/min/1,73 m^2/año	5,82 (4,45-7,61)	1,90 (1,45-2,48)
-5 ml/min/1,73 m^2/año o más	12,49 (10,04-15,53)	1,70 (1,36-2,12)
Cambio porcentual:		
Mayor	0,76 (0,55-1,07)	1,11 (0,80-1,55)
Estable	Ref	Ref
-1 a -2%/año	1,17 (0,81-1,68)	0,97 (0,67-1,40)
-3 a -4%/año	1,79 (1,25-2,56)	1,19 (0,83-1,71)
-5 a -6%/año	2,26 (1,55-3,29)	1,21(0,83-1,78)
-7%/año o más	11,30 (8,53-14,97)	2,17 (1,60-2,93)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; TFGe, tasa estimada de filtración glomerular; ESRD, enfermedad renal en etapa terminal; HR, cociente de riesgo.

*ESRD definida como condición que requiere terapia de trasplante renal.

**Ajustado para edad, género, hipertensión, diabetes, proteinuria, comorbilidades de Charlson y TFGe en la primera y en la última medición.

Con respecto al impacto de los cambios en la albuminuria en el tiempo, un estudio del *Ongoing Telmisartan Alone* y en combinación con investigadores del ensayo *Ramipril Global Endpoint* (ONTAR-GET) mostró que un incremento mayor que o equivalente al doble de la albuminuria desde el inicio hasta 2 años después estaba asociado a cerca del 50 % de mayor mortalidad (HR: 1,48; IC 95 %: 1,32-1,66), mientras que una disminución mayor que o equivalente al doble de la albuminuria estaba asociada al 15 % de menor mortalidad (HR: 0,85; IC 95 %: 0,74-0,98) en comparación con cambios menores en la albuminuria después del ajuste de la albuminuria del inicio, tensión arterial, y otras variables de

confusión. Los incrementos en la albuminuria también están asociados a resultados renales, definidos como enfermedad renal crónica en últimos estudios o duplicación de la SCr (HR: 1,40; IC 95 %: 1,11-1,78), mientras que una disminución en la albuminuria estaba asociada a una disminución del resultado renal combinado (HR: 0,73; IC 95 %: 0,57-0,95)(206). Sin embargo, el análisis preliminar de los estudios de cohorte está limitado y sugiere que se requiere investigación adicional para determinar con mayor precisión el cambio en la albuminuria asociado a un riesgo mayor de progresión de enfermedad renal.

Existe evidencia acumulada en el sentido de que las trayectorias de la disminución de la TFG no son lineales y pueden tomar un número de cursos diferentes en el tiempo. Entre más seguimiento se haga a una persona en el tiempo será más probable que experimente un cambio no lineal en la trayectoria(207, 208). La no linealidad de una trayectoria puede deberse a enfermedad intercurrente, cambios en la medicación, intrínsecos al proceso de la enfermedad, o a cualquier combinación de estos factores. Li *et al*(191) describieron las trayectorias individuales de progresión de la TFG en doce años de seguimiento entre participantes en el estudio *African American Study of Kidney Disease* (ASSK) (Figura 14). Los autores reportaron que el 41,6 % de los pacientes mostraban una probabilidad mayor al 90 % de tener una trayectoria no lineal; en el 66,1 % la no linealidad fue > 50 %.

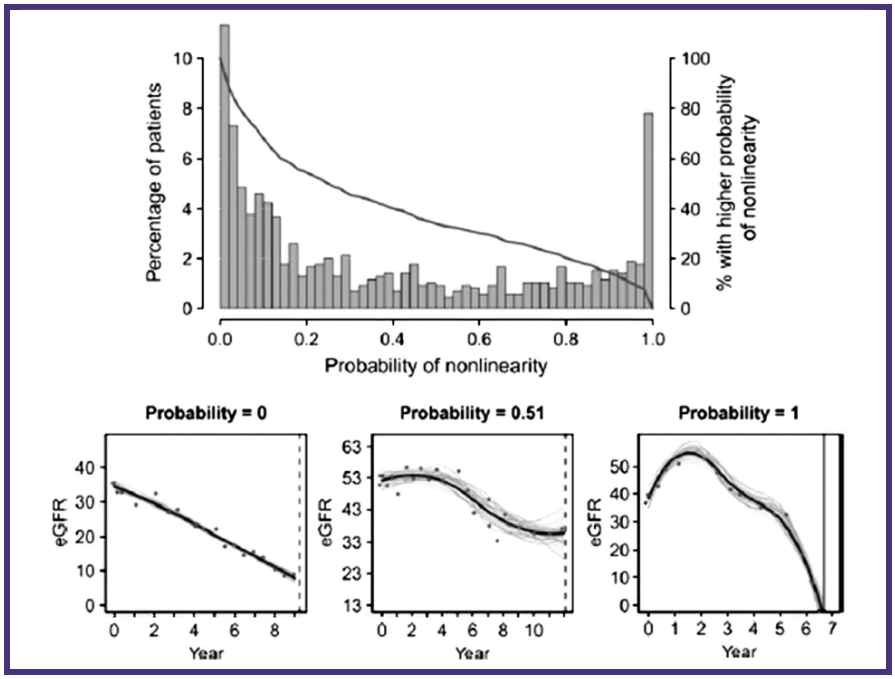


Figura 14. Distribución de la probabilidad de no linealidad

Se muestra la probabilidad de no linealidad (parte superior) con tres ejemplos de trayectoria que demuestran diferentes probabilidades de no linealidad (parte inferior). Reimpreso *de Li L, Astor BC, Lewis J, et al. Longitudinal Progression Trajectory of GFR Among Patients with CKD. Am J Kidney Dis 2012; 59: 504-512* con autorización de la National Kidney Foundation (191); en, http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS027263861101.pdf

5.1.2.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación se propuso para informar a los médicos que se requiere algún tipo de definición consistente acerca de la progresión y debería ser implementada con base en una apreciación de los valores basales para un individuo. Existe controversia considerable acerca de qué constituye la progresión normal de la ERC. El potencial de la variación biológica y analítica asociada al uso de mediciones de SCr debe tomarse en cuenta ya que representa fluctuaciones reversibles en la TFG que no son necesariamente indicadoras de progresión. Además, es importante reconocer que el grado de precisión con la cual la progresión puede calcularse depende mucho de dos factores: el número de mediciones de SCr utilizadas para definir la progresión y la duración del seguimiento. Calcular el riesgo de la enfermedad renal en últimos estadios con base en la extrapolación de la tasa previa de cambio en la TFG requería información sustancial (≥ 4 mediciones en ≥ 3 años en la mayoría de los casos) para añadirla a la información sobre riesgos en la TFG más reciente. Además, debe reconocerse que algunos tratamientos renoprotectores (por ejemplo, disminución de la tensión arterial y antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona) dan como resultado una más baja tasa de disminución de la TFG a largo plazo, pero con frecuencia dan una TFG más baja, en forma escalonada, como resultado de efectos hemodinámicos. Incluso reducciones sustanciales (5-25 %) en la TFG pueden ser protectoras, complicando la interpretación de la progresión en estos individuos. Por último, la actividad subyacente a la enfermedad debe considerarse cuando se evalúa la progresión de la disfunción renal en los pacientes.

La importancia de la determinación de la tasa de disminución en la función renal en el tiempo es la identificación de individuos que están progresando a una tasa más rápida de lo anticipado, lo que está asociado a una mayor morbilidad y mortalidad mayor. Debe abordarse a los individuos “que progresan rápido” para disminuir el ritmo de su progresión y los resultados adversos relacionados. La disminución progresiva de la función renal está influida por la categoría TFG de base y por la categoría de albúmina.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política publica. Los médicos deben monitorizar la TFG y la albuminuria en intervalos regulares para identificar tasas de disminución que superen las que se han demostrado normalmente. La tasa de disminución de la TFG puede ser relativamente constante en el tiempo en un individuo; sin embargo, la tasa de disminución de la TFG es altamente variable entre las personas y en los individuos en períodos largos de observación. Así, se estimula a los clínicos a evaluar los cambios en la TFG o en la albuminuria en el contexto de múltiples observaciones en el tiempo, y poniendo atención a eventos clínicos que pueden haber impactado el cambio. Algunos factores influyen la evaluación de la tasa de progresión, incluyendo la frecuencia y la duración de las mediciones de la TFG y de albuminuria, así como factores relacionados con el paciente (por ejemplo, TFG inicial, comorbilidades, edad, etc.)

El grupo de trabajo KDIGO consideró que no existen implicaciones inmediatas de esta recomendación para la política pública en este momento.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. El asunto práctico en la práctica clínica y en los ensayos clínicos es cómo definir la progresión (infiriendo el verdadero deterioro en la función renal) con umbrales que tengan sentido y que sean fáciles de entender para quien no es nefrólogo. Mientras que los cambios en la proteinuria pueden significar un cambio en la condición clínica, aún no hay datos que sugieren que el cambio en la proteinuria está en sí mismo asociado, de manera confiable, per se, a la progresión de la enfermedad renal. Esto puede ser confuso para los médicos ya que un cambio en la cantidad de proteinuria es una indicación para hacer una remisión.

Se recomienda realizar investigación para confirmar las tasas que pueden clasificarse como progresión baja, moderada o rápida de la enfermedad renal. La tasa para definir la "progresión rápida" puede variar dependiendo del resultado considerado, tal como falla renal versus mortalidad, por ejemplo. Será importante que los investigadores determinen métodos mediante los cuales puedan desarrollarse sistemas reproducibles de medición para la descripción de tasas de progresión. Existen más datos para sugerir la no linealidad de la enfermedad progresiva en muchos individuos. Esto hace que la extrapolación sea riesgosa y garantiza la evaluación continuada de la pendiente con regularidad.

Aclaración de asuntos y puntos clave. Pequeñas fluctuaciones en la TFG son comunes y no deben malinterpretarse para representar la disminución progresiva de la función renal. Muchos factores pueden ocasionar un pequeño cambio en la TFG, incluyendo los medicamentos, el estatus del volumen, el error de medición y la variabilidad biológica. La evaluación de la disminución progresiva en la TFG debe tener en cuenta el número de mediciones consideradas y el período de tiempo de la evaluación.

5.1.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

5.1.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la definición de la progresión la ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

5.1.3. Manejo inicial de pacientes con progresión de la ERC

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ En personas con progresión de enfermedad renal crónica, revise el manejo actual, examine causas reversibles de progresión, y considere la remisión a un especialista.

5.1.3.1. Resumen de la evidencia

La disminución en la TFG puede no ser constante, con una disminución aguda superpuesta a la ERC (ver el Capítulo 2.2 donde se analizan los factores asociados a la progresión de una naturaleza más crónica). Los factores de riesgo más comunes identificados para la disminución aguda del TFG en pacientes con ERC establecida incluyen: obstrucción del tracto urinario; disminución del volumen; uso de antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX2); agentes antimicrobianos selectivos como aminoglucósidos y amfotericina B; agentes de radiocontraste, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA)(209-212). Se remite también a los lectores al documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*(23) que contiene detalles adicionales pertinentes con respecto a los factores de riesgo en la progresión rápida y en la estrategias de manejo.

Una disminución sostenida rápida en la TFG también podría considerarse indicación para la remisión una vez que los factores potencialmente reversibles, como ya se ha mencionado, se hayan evaluado y tratado. Los principios que orientan la remisión incluyen información adicional por parte de un nefrólogo con respecto al manejo de la ERC y la preparación para la terapia de reemplazo renal, tal como aquella que podría requerirse ante una TFG en rápido descenso. Las guías NICE para la ERC también recomiendan la remisión para la “TFG de rápida disminución” aunque la definición de rápida disminución no se proporciona(152). La mayoría de los estudios que evalúan la remisión a nefrología se han centrado en la remisión temprana y no en la tardía, y no han considerado el impacto o implicación de la remisión a nefrología en situaciones asociadas a una rápida disminución en la TFG(213). La evidencia de que dicha remisión cambiará los resultados no es clara pero dado que los nefrólogos tienen acceso frecuente a la educación y a servicios especializados, que son esenciales en la preparación óptima para la terapia de reemplazo renal, se recomienda la remisión a un especialista. En el Capítulo 5 existe un análisis adicional acerca de cuándo considerar la remisión a un nefrólogo.

5.1.3.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación buscar tranquilizar a los pacientes y a los médicos en el sentido de que no todos los pacientes requieren necesariamente ser remitidos a los especialistas, pero esto debe considerarse en el caso en el que el paciente o el médico clínico requiera orientación adicional o información diagnóstica. La progresión de la ERC, contextualizada para la circunstancia individual, no siempre requiere una remisión, y las guías previas pueden no haber sido tan claras para establecer esto. Las trayectorias de progresión más rápidas o inusuales deben alertar al paciente y al médico para evaluar causas potencialmente reversibles de progresión.

La enfermedad renal progresiva necesita una evaluación y un tratamiento más agresivos que pueden incluir la remisión a un nefrólogo o especialista (si no están siendo manejados por un nefrólogo en la actualidad).

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Los médicos deben ser conscientes de los factores comunes de riesgo para la descompensación aguda en enfermedad renal que da como resultado una pérdida rápida de la función renal. El deterioro rápido y agudo en la función renal debe alertar al médico para evaluar estas posibles causas reversibles de progresión. Esta evaluación debería incluir una valoración de una potencial obstrucción del tracto urinario, así como una evaluación del volumen y una revisión detallada de la medicación.

Áreas de controversia, confusión, o no consenso. Se remite a los lectores al documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*(23) donde se encuentra un análisis detallado de los asuntos relacionados con la definición, diagnóstico, y tratamiento de la progresión rápida de la disfunción renal, tal como se define en la lesión renal aguda.

Aclaración de asuntos y puntos clave. No hay valores numéricos específicos para definir "pérdida rápida" ya que esta varía dentro y entre los estados de la enfermedad, individuos y poblaciones. El punto clave para los médicos es revisar de manera seriada las trayectorias individuales de los cambios en la función renal con el fin de determinar si hay estabilidad o no, identificar cambios en las trayectorias estables previas, y estar conscientes de la importancia de las circunstancias en las que la lesión renal aguda cambia el curso de la ERC. Se requieren estudios adicionales para determinar la tasa de pérdida de la TFG que constituye la pérdida rápida de la función renal.

5.1.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía consideró adecuado considerar como un punto de buena práctica clínica la conducta propuesta para el manejo de pacientes con ERC que está progresando. Este punto no implica la necesidad de realizar estudios adicionales; además son mayores los beneficios esperados que los riesgos, con la realización de esta conducta.

5.1.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre el manejo inicial de pacientes con ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

5.2. Predictores de la progresión

Punto de buena práctica clínica

- ✓ Identifique los factores asociados a la progresión de la enfermedad renal crónica para informar el pronóstico. Estos incluyen la causa de la enfermedad renal crónica, el nivel de la tasas de filtración glomerular, el nivel de albuminuria, edad, sexo, raza/etnia, tensión arterial elevada, hiperglucemia, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, historia de enfermedad cardiovascular, exposición continuada a agentes nefrotóxicos, y otros.

5.2.1. Resumen de la evidencia

Debido a que la progresión de la ERC se define como una disminución progresiva de la TFG o el incremento progresivo en la albuminuria, se debe considerar por separado si los diferentes factores podrían predecir estos dos componentes de la ERC de manera diferente. Esto no se analizará por separado dada la evidencia limitada. Sin embargo, es claro que un sujeto con una TFG más baja para empezar progresará con más rapidez hacia una TFG < 15 ml/min/1,73 m^2, así como un sujeto que ya tiene albuminuria elevada progresará con más rapidez a un ACR > 300 mg/g (> 30 mg/mmol). De manera similar, es bien conocido que un sujeto con una glomerulopatía membranosa tiene más probabilidad de progresar hacia un síndrome nefrótico, en tanto que un sujeto con enfermedad renal poliquística del adulto tiene más probabilidad de progresar hacia una enfermedad renal crónica en últimos estadios.

Aunque existen muchos estudios transversales que describen los factores asociados a la TFG baja y los factores asociados a una albuminuria alta, el número de estudios que evalúa qué factores están asociados a las enfermedades progresivas en la TFG y a incrementos progresivos en la albuminuria es más limitado. En general, puede argumentarse que la mayoría de los factores ya mencionados están asociados a un incremento más progresivo en la albuminuria y a una caída más progresiva en la TFG. Más recientemente, los estudios se han centrado en el desarrollo de puntajes de riesgo para la identificación de disminuciones progresivas en la TFG e incrementos progresivos en la albuminuria. Aun no se ha establecido qué fórmula de predicción podría utilizarse mejor. Algunas fórmulas son apenas medidas demográficas y clínicas, mientras que otras también incluyen exámenes de laboratorio. Algunas se desarrollaron para poblaciones de alto riesgo, tales como personas con una enfermedad cardiovascular subyacente conocida(214), con ERC en general(215), o con causas específicas de ERC, tales como nefropatía por IgA(216), nefropatía diabética(217), o estenosis de la arteria renal(218). Otras desarrollaron un modelo de predicción del riesgo en la población general(219). Este último modelo incluyó la edad, la raza, el género, y en una versión dicotomizada, la presencia de anemia, hipertensión, diabetes e historia de enfermedad cardiovascular. Más recientemente, dos estudios utilizaron parámetros de laboratorio más precisos además de características demográficas. El primer estudio fue en pacientes con una TFGe de 15-60 ml/min/1,73 m^2/año, e incluyó la edad, el género, la TFGe, la albuminuria, así como el calcio sérico, fosfato, bicarbonato y albúmina(220). El segundo estudio fue en sujetos de la población general e incluyó edad, TFGe, albuminuria, niveles medidos de tensión arterial y proteína C reactiva (CRP)(221). Los resultados de estos modelos predictivos requieren validación en estudios futuros pero demuestran el potencial y las capacidades de desarrollo de clasificación del riesgo que sea clínicamente significativa para pacientes individuales. Se requiere análisis adicional para establecer si las fórmulas de predicción pueden diferir para diferentes etnias.

5.2.2. Razones para la recomendación

La fundamentación para estimar el riesgo de la falla renal es importante, es que puede informar la remisión, los planes de atención, y otras estrategias terapéuticas, incluyendo la frecuencia de monitorización y seguimiento. Las guías anteriores no han estado en capacidad de sugerir ecuaciones de riesgo o riesgos relativos y absolutos de resultados específicos pero es posible hacerlo con los datos disponibles en la actualidad. Existen varios factores que influyen en la probabilidad y tasa de progresión de la ERC, incluyendo la TFG y la categoría de albuminuria, el grado de albuminuria, la causa de la enfermedad renal, la exposición continuada a agentes nefrotóxicos, obesidad, hipertensión, edad, raza/etnia, y parámetros de laboratorio tales como hemoglobina, albúmina, calcio, fosfato, y bicarbonato.

Debido a que estos factores de riesgo son modificables, éstos deben identificarse activamente y, si están presentes, tratarse ya que pueden impactar resultados a largo plazo, incluyendo condiciones cardiovasculares y la progresión de la ERC.

Todavía no es claro el peso relativo de cada uno de estos factores al predecir si un individuo tiene ERC progresiva.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Es importante darse cuenta que algunos factores que predicen la progresión de la ERC son modificables. Esto es cierto para mediciones del estilo de vida tales como la suspensión del tabaquismo y la prevención de la obesidad. También subyace a la disminución de la tensión arterial, disminución de la albuminuria y prevención de la hiperglicemia. Un factor adicional que puede ser modificable es la causa subyacente de la ERC. Debido a que varias causas pueden responder al tratamiento focalizado, encontrar la causa de la ERC es el punto de partida del trabajo de una persona con ERC. Si esta enfermedad causal es modificable, por ejemplo mediante tratamiento inmunosupresor, entonces dicho tratamiento es el primer paso a considerar. El manejo de los pacientes con ERC y la demora en la progresión se tratan en el Capítulo 3 y más plenamente en otras guías (ver *KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis*(222) y *KDOQI Clinical Practice for Diabetes and CKD: 2012 Update*(223)).

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Aunque hay ecuaciones de predicción disponibles que utilizan combinaciones de la TFGe, albuminuria, causa de la ERC, y algunas o todas las anormalidades en laboratorios ya enumeradas, hasta ahora no se han utilizado en la práctica clínica para orientar la terapia. Además, mientras que las anormalidades asociadas claramente incrementan en gravedad con el empeoramiento de la función renal, normalizarlas en algunos casos no ha cambiado la progresión hacia la ERC en últimos estadios. La necesidad de ecuaciones de predicción para tomar en cuenta los cambios en el tiempo (trayectorias), y la estabilidad o inestabilidad de factores específicos, ha sido manifestada por muchos. No obstante, la capacidad para determinar la progresión versus la estabilidad debe ser algo valioso para los pacientes y para los clínicos.

Aclaración de asuntos y puntos clave. Los clínicos deben intentar determinar la estabilidad o progresión de los pacientes con ERC con el fin de informar la atención. Se

requiere información adicional para determinar qué fórmula predice mejor quién tendrá incrementos progresivos en la albuminuria y disminuciones progresivas en la TFG. Los componentes clave de las ecuaciones de predicción para la ERC en últimos estadios pueden ser diferentes de las ecuaciones de predicción para los eventos cardiovasculares o para la muerte.

5.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

5.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la identificación de predictores de progresión de la ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

6. RECOMENDACIONES SOBRE MANEJO DE LA PROGRESIÓN Y DE LAS COMPLICACIONES DE LA ERC

La siguiente sección describe recomendaciones clave y orientación para las personas con ERC con respecto al retardo de la progresión de la ERC. Se proveen recomendaciones generales sobre el estilo de vida así como advertencias a aquellos con diabetes. También se aborda la reducción del riesgo cardiovascular, incluyendo el manejo de hipertensión, dislipidemia e hiperuricemia. A menos que se especifique lo contrario, el objetivo de la orientación son los adultos con ERC.

Para el clínico en ejercicio, trabajando idealmente con un equipo de profesionales de la salud, es importante instituir prácticas generales de modificación del estilo de vida en las personas que tienen ERC de modo que se puedan beneficiar de las mismas, además de estrategias específicas para los riñones. Con frecuencia estas medidas generales son ignoradas en las personas con ERC, así que su utilidad se enfatiza en este documento.

6.1. Prevención de la progresión de la ERC

El objetivo del manejo de la progresión de la ERC es abordar una variedad de factores que se sabe están asociados a la progresión. Existen medidas generales que han demostrado abordar la salud cardiovascular y la ERC en conjunto, o cada una por separado. Abordar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular puede impactar la progresión directa o indirectamente. Las estrategias incluyen medidas generales sobre el estilo de vida que mejoran la salud cardiovascular, control de la tensión arterial y la interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, también puede ser importante el control de otros parámetros metabólicos tales como el azúcar en la sangre, el ácido úrico, acidosis y la dislipidemia. Esta sección aborda el manejo de la tensión arterial, la interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el control glicémico y las manipulaciones del estilo de vida/dieta que se han revisado en el contexto del retardo de la progresión de la ERC.

6.1.1. Tensión arterial e interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El GDG de la guía KDIGO extrajo las siguientes recomendaciones del documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of Blood pressures in CKD*(224).

19. Individualice las metas y los agentes relacionados con la tensión arterial según la edad, enfermedad cardiovascular coexistente y otras comorbilidades, riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica, presencia o ausencia de retinopatía (en pacientes con enfermedad renal crónica y con diabetes), y tolerancia al tratamiento tal como se describe en la Guía *KDIGO 2012 Blood Pressure Guideline*.

(Sin Gradar)

20. Ajuste los regímenes de tratamiento de la tensión arterial en ancianos con enfermedad renal crónica considerando cuidadosamente la edad, las comorbilidades y otras terapias, con escalamiento gradual del tratamiento y atención cuidadosa a los eventos adversos relacionados con el tratamiento para la tensión arterial, incluyendo trastornos electrolíticos, deterioro agudo de la función renal, hipotensión ortostática, y efectos secundarios de los medicamentos.

(Sin Gradar)

21. Se recomienda tratar con medicamentos antihipertensivos a los adultos diabéticos y no diabéticos, con enfermedad renal crónica y con una excreción de albúmina urinaria inferior a 30 mg/24 horas (o equivalente*), cuya tensión arterial en consultorio sea consistentemente superior a 140 mm Hg (sistólica) o inferior a 90 mm Hg (diastólica), con el fin de mantener una tensión arterial que sea consistentemente menor o igual a 140 mm Hg (sistólica) y menor o igual a 90 mm Hg (diastólica).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

22. Se sugiere tratar con medicamentos antihipertensivos a los adultos diabéticos y no diabéticos, con enfermedad renal crónica y con una excreción de albúmina urinaria superior o igual a 30 mg/24 horas (o equivalente*), cuya tensión arterial en consultorio sea consistentemente superior a 130 mm Hg (sistólica) o superior a 80 mm Hg (diastólica), con el fin de mantener una tensión arterial que sea consistentemente inferior o igual 130 mm Hg (sistólica) e inferior o igual a 80 mm Hg (diastólica).

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

23. Se sugiere utilizar un bloqueador de los receptores de la angiotensina o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en adultos diabéticos con enfermedad renal crónica y una excreción de albúmina urinaria de 30-300 mg/24 horas (o equivalente*).

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

24. Se recomienda utilizar un bloqueador de los receptores de la angiotensina o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en adultos diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica y con una excreción de albúmina urinaria superior a 300 mg/24 horas (o equivalente*).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

25. No existe suficiente evidencia para recomendar la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina con un bloqueador de los receptores de angiotensina para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica.

(Sin Gradar)

*Los equivalentes aproximados para una tasa de excreción de albúmina por 24 horas –expresada como tasa de excreción de proteínas por 24 horas, relación albúmina creatinina, razón proteína creatinina y resultados de proteínas en tiras reactivas– se presentan en la tabla 4.

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ Indague acerca de vértigo postural y verifique con regularidad la hipotensión postural cuando esté tratando pacientes que tienen enfermedad renal crónica con medicamentos antihipertensivos.

6.1.1.1. Razones para la recomendación

KDIGO escribió estas recomendaciones con el fin de conservar la consistencia con el documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of Blood pressures in CKD*(224), en el que puede encontrarse la totalidad de la fundamentación y de la evidencia. Al detallar los objetivos de la tensión arterial, se reconoce que no se han elaborado recomendaciones o sugerencias relacionadas con los límites bajos de la tensión arterial. Los riesgos de un tratamiento excesivo deben considerarse específicamente al tomar decisiones acerca de la disminución de la tensión arterial y esto está encapsulado en las primeras dos recomendaciones de la guía.

6.1.1.2. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano..

6.1.1.3. Brechas en la investigación

Teniendo en cuenta que las recomendaciones adoptadas fueron tomadas de la *Clinical Practice Guideline for the management of Blood pressures in CKD* y que la primera recomendación remite al lector a dicha guía, el grupo de expertos temáticos consideró necesario plantear la elaboración de recomendaciones específicas en nuestro país. Se

tiene en cuenta además que la guía sobre hipertensión arterial para Colombia no presenta recomendaciones específicas para ERC excepto una recomendación sobre diagnóstico de nefropatía hipertensiva.

6.1.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de lesión renal aguda

26. Se recomienda considerar en riesgo mayor de lesión renal aguda a todas las personas con enfermedad renal crónica.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica, deben seguirse las recomendaciones detalladas en la guía *KDIGO LRA Guideline* para el manejo de aquellos en riesgo de lesión renal aguda durante enfermedad intercurrente, o cuando están participando en investigación y procedimientos que probablemente incrementen el riesgo de lesión renal aguda.

6.1.2.1. Resumen de la evidencia

La ERC se designa como un factor de riesgo de LRA debido a la asociación epidemiológica entre las dos(225, 226). Un número de estudios en una variedad de lugares reporta una asociación entre la ERC pre-existente y la LRA(227-233). La ERC es un predictor potente de la disminución aguda de la función renal después de la exposición a radiocontraste(234), y otras condiciones médicas(235).

Hsu *et al.*(17) compararon la TFG pre-hospitalización de 1764 miembros adultos del sistema de salud *Kaiser Permanente Northern California* que desarrollaron LRA durante la hospitalización con 600 280 individuos a los que no les sucedió esto. En comparación con una TFG de referencia de base igual o superior a 60 ml/min/1,73 m^2, una TFG basal de 45-59 ml/min/1,73 m^2 se asoció a un OR ajustado de LRA en hospital de 1,66 (IC 95 %: 1,40-1,97). Para los valores de la TFG de 15-29 ml/min/1,73 m^2, el OR ajustado para la LRA en hospital fue 20,42 (IC 95 %: 17,40-23,96). La presencia de diabetes, hipertensión y proteinuria aumentaron la probabilidad de desarrollar LRA en el hospital, con un OR ajustado de 1,99 (IC 95 %: 1,78-2,23), 1,55 (IC 95 %: 1,37-1,76), y 2,84 (IC 95 %: 2,52-3,19), respectivamente. Los autores concluyeron que la ERC es el principal factor de riesgo para la LRA durante la hospitalización. Un enfoque contrastante de Singh *et al*. definió la LRA como una falla renal aguda que requiere diálisis(236). Debido a que la decisión clínica de poner en diálisis a un paciente está influenciada frecuentemente por una SCr general más alta, la presencia de acceso a hemodiálisis, o la consideración de la progresión inevitable hacia una ERC en últimos estadios, esta definición de LRA podría sesgarse para capturar más casos de LRA en pacientes con ERC. Además, en pacientes con ERC

avanzada, la progresión hacia la ERC en últimos estadios a veces puede ser difícil de separar de la insuficiencia renal aguda descompensada. Un estudio de cohorte de Lafrance *et al.* hizo seguimiento a una población con ERC remitida en la Columbia Británica (mediana de 19,4 meses) después de llegar a una TFG ≤ 30 ml/min/1,73 m^2. El cuarenta y cinco por ciento 45 % tuvo por lo menos un episodio de LRA(237). En otro estudio de cohorte de 920 985 adultos en Alberta, Canadá, con por lo menos una medición ambulatoria de SCr y de proteinuria sin requerir diálisis crónica, el riesgo de admisión con LRA aumentó con proteinuria más pesada y con una TFG reducida(19).

6.1.2.2. Razones para la recomendación

Datos observacionales sugieren una fuerte asociación entre la ERC pre-existente y la LRA. La apreciación de que los pacientes con ERC pueden ser más susceptibles a la LRA es el propósito del conjunto anterior de recomendaciones. Sin embargo, los asuntos metodológicos tales como la manera en que la ERC y la LRA se definen en los estudios clínicos y los ajustes estadísticos de la no uniformidad de las comorbilidades entre varios estudios puede afectar la validez de las asociaciones observadas.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. La interpretación de los datos publicados que examinan la influencia de la ERC pre-existente en la incrementada probabilidad de LRA puede ser potencialmente confusa por un número de asuntos. Estos incluyen las comorbilidades asociadas a la ERC, influenciadas por la exposición repetida a varios factores nefrotóxicos adversos o errores en el hospital(47, 186), o primordialmente debido a la fisiología alterada de la ERC. También hay asuntos metodológicos: cómo se definen la ERC y la LRA en estudios clínicos y los variados ajustes estadísticos para las comorbilidades.

Un asunto adicional por aclarar es si la ERC pre-existente influye en el resultado de la LRA. En la actualidad no existe ningún biomarcador que pueda diferenciar la enfermedad renal “aguda” de la “crónica” y así ayudar a abordar el tema. Varios grandes estudios observacionales y de bases de datos reportan, de manera sorprendente, baja mortalidad de pacientes hospitalizados con LRA superpuesta a la ERC en comparación con los controles(238-243). Los datos del programa PICARD (*Program to Improve Care in Acute Renal Disease*) revelan baja mortalidad y estancia de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de sujetos con lesión renal aguda descompensada en comparación con pacientes que no tienen ERC pero sí LRA, aunque las tasas de diálisis después de la salida fueron más altas en las personas con ERC pre-existente(244).

Aclaración de asuntos y puntos clave. La LRA es relativamente común en poblaciones con ERC e impacta la progresión de manera adversa. Los clínicos deben tratar de minimizar los episodios evitables de LRA (ver el Capítulo 4 donde hay más detalles) como parte del enfoque holístico para el retardo de la progresión.

6.1.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

6.1.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO sugirió realizar estudios clínicos con una definición clara y uniforme de la ERC y de la LRA y ajustada a las comorbilidades con el propósito de establecer:

- frecuencia de eventos de LRA en una población con ERC;
- resultados de la LRA en pacientes con ERC;
- importancia de la proteinuria además de una TFG baja en el riesgo de LRA.

El grupo de trabajo para la adopción de la guía en Colombia consideró necesario disponer de recomendaciones específicas para el manejo de la lesión renal aguda en nuestro contexto, pues la recomendación adoptada sugiere consultar la guía elaborada por el grupo KDIGO. Se propone por lo tanto desarrollar una GPC para el tratamiento de la LRA en Colombia.

6.1.3. Ingesta de proteínas

27. Se sugiere disminuir la ingesta de proteínas a 0,8 g/kg/día en adultos con diabetes o sin diabetes y con un tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/ 1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5), mediante educación apropiada.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja (para adultos con diabetes) y moderada (para adultos sin diabetes))

28. Se sugiere evitar una alta ingesta de proteínas (> 1,3 g/kg/día) en adultos con enfermedad renal crónica en riesgo de progresión.

(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja)

6.3.1.1. Resumen de la evidencia

Un número de revisiones sistemáticas y de metanálisis han agrupado los datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados(245-249). Pedrini *et al.*(248) compararon una dieta baja en proteínas, definida como una ingesta de proteína en la dieta de 0,4 a 0,6 g/kg/día, con una dieta usual (5 ensayos, n=1413) en un período de seguimiento que oscila entre 18 y 36 meses en personas con ERC no diabética y con una TFG < 55 ml/min/1,73 m^2. Fouque *et al.*(245) actualizaron este análisis para incluir 8 ensayos en personas con ERC no diabética (n=1524). La ingesta de proteína en la dieta en su grupo bajo en proteínas estuvo entre 0,3-0,6 g/kg/día y el seguimiento osciló entre 12 y 24 meses (5 de los 8 estudios fueron en personas con categorías TFG G4-G5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m^2)). Robertson *et al.*(249) compararon sujetos diabéticos (8 estudios en diabetes tipo1, n=322; un estudio en diabetes tipo 2, n=263). La ingesta de proteína en la dieta en los sujetos con bajas proteínas fue de 0,3-0,8 g/kg/día y la ingesta usual de proteína osciló entre 1-2 g/kg/día. El seguimiento

medio osciló entre 4,5 meses y 4 años. En todos los estudios, el cumplimiento con una ingesta baja de proteína en la dieta fue pobre. No hubo evidencia convincente o concluyente en el sentido de que la restricción de proteínas a largo plazo retardara la progresión de la ERC.

El ensayo clínico aleatorizado más grande hasta ahora fue el estudio MDRD(186). Este estudio comparó los efectos de una dieta baja en proteínas y del control de la tensión arterial en la progresión de la ERC en más de 800 sujetos divididos en dos grupos. El estudio A comparó un ingesta de proteína en la dieta de 1,3 g/kg/día (ingesta usual de proteína) con 0,58 g/kg/día (dieta baja en proteínas) en 585 sujetos con una medición de la TFG de 25-55 ml/min/1,73 m^2 y las ingestas reales de proteína en la dieta fueron 1,11 y 0,73 g/kg/día, respectivamente. El estudio B aleatorizó 255 pacientes con una TFG medida de 13-24 ml/min/1,73 m^2 frente a una ingesta de proteína en la dieta de 0,58 g/kg/día (dieta baja en proteínas) o 0,28 g/kg/día complementada con ceto/aminoácidos, las ingestas reales de proteína fueron 0,69 y 0,46 g/kg/día, respectivamente. En cada uno de los grupos aleatorizados, se permitieron los IECA y los utilizaron el 32-44 % de los pacientes. El seguimiento medio fue de 2,2 años y la pérdida de la TFG se estimó por la pendiente de aclaramiento del I-iotalamato(92) medida en un período de 2 años. No hubo diferencia en la disminución de la TFG entre los grupos en el Estudio A y en el Estudio B. Aunque hubo una disminución más bien rápida en la TFG en el grupo asignado a dieta baja en proteínas en comparación con el grupo asignado a dieta muy baja en proteínas complementada con ceto/aminoácidos, esto no fue significativo.

Un estudio de seguimiento del estudio MDRD siguió a aquellos sujetos reclutados para el estudio B entre 1989 y 1993 hasta el año 2000. La duración mediana del seguimiento hasta la insuficiencia renal, la muerte, o el cierre administrativo fue de 3,2 años, y el tiempo mediano hasta la muerte fue de 10,6 años(250). Los autores concluyeron que la asignación a una sola dieta baja en proteínas no retarda la progresión hacia la insuficiencia renal, pero parecía aumentar el riesgo de muerte a largo plazo. La principal limitación de este estudio de seguimiento fue la falta de mediciones de la ingesta de proteína en la dieta y las mediciones nutricionales en el curso del período de seguimiento a largo plazo y, por lo tanto, no se sabe cuántos pacientes continuaron con la dieta baja en proteínas o la dieta muy bja en proteínas complementada con ceto/aminoácidos después de la conclusión del estudio.

Existe alguna evidencia que sugiere que las dietas con proteína más alta, por encima de la ingesta diaria recomendada, pueden acelerar la disminución de la función renal en personas con ERC temprana. En un estudio de 1624 mujeres que participaron en el estudio *Nurse's Health Study*, Knight *et al*.(251) describieron el efecto de la ingesta de proteína a lo largo de un período de 11 años en mujeres con una TFGe ≥ 80 ml/min/1,73 m^2 (función renal normal) en línea de base y aquellas con una TFGe de 55-80 ml/min/1,73 m^2(251). La ingesta de proteína en la dieta se midió dos veces durante el período del estudio en intervalos de 4 años utilizando un cuestionario semi-cuantitativo sobre frecuencia de alimentos que indagaba acerca de la ingesta promedio de alimentos y bebidas especificados durante el año anterior. En mujeres con función renal normal en la línea de base, la ingesta alta de proteína no estuvo asociada significativamente a cambios en la TFGe. Sin embargo, en aquellas con una TFGe de 55-80 ml/min/1,73 m^2 al inicio, la ingesta de proteína estuvo

asociada significativamente a un cambio en la TFGe de -1,69 ml/min por 1,73 m^2 (IC 95 %: -2,93 a -0,45 ml/min por 1,73 m^2) por incremento de 10g en la ingesta de proteína. El efecto fue el más alto en aquellos con la ingesta mayor de proteína de origen animal no láctea.

La restricción de proteína en la dieta inferior a 0,80 g/kg/día parece no ofrecer ventaja alguna y cualquier restricción de proteína en la dieta debe incluir la monitorización cuidadosa de los marcadores clínicos y bioquímicos de las deficiencias nutricionales. Una ingesta alta total de proteína, en particular un alto consumo de proteínas de origen animal no lácteas, pueden acelerar la disminución de la función renal en personas con ERC y por lo tanto debería evitarse.

6.3.1.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones están escritas con el fin de reflejar los beneficios y peligros potenciales de la variación de la ingesta de proteína en la dieta en personas con ERC. El exceso de proteína en la dieta conduce a la acumulación de toxinas urémicas; por el contrario, la ingesta insuficiente de proteína puede llevar a la pérdida de masa corporal magra y a la desnutrición (esto último es más frecuente en los ancianos). Los beneficios de la restricción de la proteína en la dieta incluyen la reducción de la acumulación de productos de desecho del metabolismo que pueden suprimir el apetito y estimular el desgaste proteico muscular. El papel de la restricción de la proteína en la dieta en el retardo de la progresión de la ERC es más controversial y la ERC avanzada está asociada a un síndrome de desgaste proteico que está correlacionado directamente con la morbilidad y con la mortalidad.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Los clínicos deben ser conscientes de las diferentes fuentes de proteína, y si la disminución de la proteína se recomienda, debe implementarse la educación y la monitorización de la desnutrición. La asesoría sobre la dieta en pacientes con ERC puede tener implicaciones relacionadas con el recurso de la atención en salud, aunque como parte de una estrategia combinada para manejar la obesidad, el consumo de sal, y la diabetes puede considerarse costo-efectiva sobre una base de población en ciertos países. Es importante evitar la desnutrición.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Los datos no son uniformes en relación con el valor de la restricción de las proteínas, los valores que pueden lograrse en poblaciones generales, y el nivel de la TFG en el cual deben instituirse. No obstante, el GDG de la guía KDIGO consideró que existen datos suficientes para sustentar una reducción de proteína en la dieta de individuos seleccionados. Es importante evitar este consejo en aquellos con evidencia de desnutrición o en riesgo de ella.

6.1.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

6.1.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la ingesta de proteínas en pacientes con ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

6.1.4. Control glucémico

29. Se recomienda un objetivo de hemoglobina glucosilada aproximado al 7,0 % (53 mmol/mol) con el fin de prevenir o retardar la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluyendo nefropatía diabética.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

30. No se recomienda tratar con un objetivo inferior al 7,0 % para hemoglobina glucosilada (< 53 mmol/mol) en pacientes en riesgo de hipoglucemia.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada)

31. Se sugiere ampliar el objetivo de hemoglobina glucosilada por encima de 7,0 % (53 mmol/mol) en personas con comorbilidades o expectativa de vida limitada y en riesgo de hipoglucemia.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica y diabetes, el control glucémico debe ser parte de una estrategia multifactorial de intervención que aborde el control de la tensión arterial y el riesgo cardiovascular, promocionando el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de la angiotensina, estatinas y terapia antiplaquetaria cuando sea clínicamente indicado.

La diabetes es la causa principal de la ERC en todo el mundo. La nefropatía diabética ocurre en el 25 % y 40 % de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 en un período de 20 a 25 años del inicio de la enfermedad y es un factor de riesgo independiente para la muerte temprana debido a enfermedad cardiovascular. La tasa de mortalidad en las personas con diabetes y ACR urinaria > 30 mg/g (> 3 mg/mmol) es más del doble que en aquellos con niveles normales de albúmina en orina.

El documento *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD*(223) de la *National Kidney Foundation* (NKF) se actualizó en 2012. Las tres primeras recomendaciones que aparecen a continuación se reproducen textualmente de esta guía.

6.1.4.1. Resumen de la evidencia

La evidencia para estas recomendaciones se revisa en el documento *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD:2012 Updat*e(223) de la NFK y no se reiterará aquí en su totalidad. Debe tenerse en cuenta que la evidencia de que el control glicémico intensivo reduce las complicaciones microvasculares de la diabetes se basa casi exclusivamente en la prevención del desarrollo de la albuminuria (ACR > 30 mg/g o > 3 mg/mmol) y en la prevención de la albuminuria mayor. La evidencia de los tres estudios más recientes, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Released Controlled Evaluation* (ADVANCE)(252), *Action to Control cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)(253), y *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT)(254), se resume en la Tabla 18.

Tabla 18. Control glicémico intensivo versus normal y resultado de albuminuria

Estudio	Objetivos de HbA_{1c} en el tratamiento intensificado versus el tratamiento normal	Resultado de albuminuria
ADVANCE(252)	6,5% (48 mmol/mol) versus 7,3% (56 mmol/mol)	9% ↓ en nuevo ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 30% ↓ en progresión de ACR a > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
ACCORD(253)	6,3% (45 mmol/mol) versus 7,6% (60 mmol/mol)	21% ↓ en nuevo ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 32% ↓ en progresión de ACR a > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
VADT(254)	6,9% (52 mmol/mol) versus 8,4% (68 mmol/mol)	32% ↓ en nuevo ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 37% ↓ en progresión de ACR a > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)

Abreviaturas: ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; RAC, relación albúmina7creatinina; ADVANce, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicros Modified Release Controlled Evaluation; HbA_{1c}, hemoglobina; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial.

Los estudios ADVANCE, ACCORD o VADT no mostraron beneficios significativos del control glicémico más intenso sobre los cálculos de la TFG basados en la creatinina. Sin embargo, en el estudio de seguimiento de los ensayos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT*)* y *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), el 1,4 % de los participantes en el grupo de tratamiento intensivo previo y el 3,6 % de aquellos en el grupo de tratamiento convencional previo desarrollaron concentraciones de SCr > 2,0 mg/dl (177 µmol/l) (P=0,01) y 0,6 % versus 1,9 % requirieron terapia de reemplazo renal (P <0,03)(255). Con respecto a pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento intensivo en el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) se asoció a una reducción del riesgo del 67 % para una duplicación de los niveles de creatinina en la sangre a los 9 años (0,71 % del grupo intensivo y 1,76 % del grupo convencional, P=0,027)(256).

6.1.4.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones se incluyen para reflejar la evidencia actual de que lograr un nivel de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de ~ 7,0 % (53 mmol/mol) es capaz de evitar las complicaciones microvasculares de la diabetes, aunque reconocer que el mayor riesgo para los pacientes que logran niveles de HbA_{1c} < 7,0% (< 53 mmol/mol) es la hipoglucemia, y que este riesgo será mayor en personas con niveles más bajos de función renal.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Los médicos deben promover el control glucémico en todas las personas con ERC y diabetes, incluyendo la remisión a sesiones educativas y atención especializada en los lugares en que estén disponibles. Las políticas de salud pública y las estrategias diabéticas deben incluir la tamización de ERC en poblaciones de alto riesgo tales como aquellas con diabetes, ya que la presencia de ERC conferiría un mayor riesgo de eventos adversos, y podría representar una oportunidad para una intervención intensificada con grandes implicaciones para la atención médica.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Las recomendaciones acerca del uso de medicamentos específicos para el control glicémico (por ejemplo, metformina y gliburida) siguen siendo variables dependiendo de diferentes perspectivas. Estas están cubiertas con más amplitud en el Capítulo 4 sobre la dosificación de la medicación y la LRA.

Aclaración de asuntos y puntos clave. El control glucémico mejora los resultados en personas con diabetes, con o sin ERC. Aquellos con diabetes y ERC tienen un riesgo mayor de resultados adversos y, por lo tanto, se presume un beneficio mayor a partir del control. Muchos agentes son excretados por el riñón y, por ende, los ajustes en las dosis pueden ser necesarios a medida que disminuye la TFG o si los pacientes están agudamente enfermos (ver el Capítulo 4 sobre la dosificación de la medicación).

El GDG de la guía KDIGO advierte a los clínicos estar conscientes de que las mediciones de la HbA_{1c} que informan el control glicémico se basan en una vida asumida para los glóbulos rojos de 90 días. En personas con ERC, el ciclo de vida de los glóbulos rojos se acorta, incluso si están recibiendo agentes estimuladores de la eritropoyesis. Como tal, la medición puede reflejar solamente el control glicémico en un período de tiempo más corto que el supuesto de 3 meses y, por lo tanto, las mediciones de la HbA_{1c} pueden ser falsamente bajas. Tener esto presente puede alterar la confianza de los clínicos en esta medición como medición a largo plazo(257-262). Las iniciativas de investigación en curso que comparan la HbA_{1c} con la albúmina glicada utilizando el monitoreo continuado de la glucosa sugieren que la albúmina glicada puede proveer un índice más confiable de control glucémico en personas con ERC avanzada.

6.1.4.3. Ajustes para a implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

6.1.4.4. Brechas en la investigación

El grupo de trabajo para la adopción de la guía consideró la necesidad de disponer de recomendaciones específicas, sobre el manejo de la diabetes en pacientes con ERC, en Colombia. Por lo tanto recomienda el desarrollo de una guía de práctica clínica para manejo de diabetes en esta población.

6.1.5. Ingesta de sal

> 32. Se recomienda disminuir la ingesta de sal a menos de 90 mmol de sodio por día (correspondiente a 5 g de cloruro de sodio) en adultos, a menos que esté contraindicado.
>
> ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)***

6.1.5.1. Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática que aborda el consumo de sal y la enfermedad renal busca establecer si las variaciones en el consumo de sodio en la dieta influyen en los resultados renales en personas con ERC(263). A pesar de la marcada heterogeneidad, la revisión sugirió que el mayor consumo de sal estaba asociado al empeoramiento de la albuminuria y a una mayor probabilidad de reducción de la TFG. Aunque la calidad de los estudios incluidos fue insuficiente para apoyar la hipótesis de los autores en el sentido de que un mayor consumo de sal es nefrotóxico, los resultados fueron lo suficientemente fuertes para sugerir que la abstinencia moderada de sal en la dieta debe promoverse en las personas con ERC, especialmente aquellas con hipertensión y/o proteinuria. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, sobre reducción de sal en 40 afrocaribeños hipertensos, una dieta restringida en sal (aproximadamente 5g diarios) redujo significativamente la excreción de proteína urinaria en un 19 % que llevó a una caída en la tensión arterial sistólica y diastólica de 8 mm Hg y de 3 mm Hg, respectivamente(264). La caída en la excreción de la proteína urinaria correlacionó con una reducción en la excreción del sodio urinario, no con la reducción de la tensión arterial. Los individuos con síndrome metabólico pueden ser especialmente sensibles a los efectos del consumo de sodio. Hoffman y Cubeddu examinaron el rol del consumo de sal en la tensión arterial incrementada en 109 sujetos con síndrome metabólico(265). La restricción de la sal de una ingesta usual ordinaria de 8,2 g/día a cerca de 2,3 g/día redujo el porcentaje de pacientes hipertensos del 23,8 % al 8,2 %. En un ensayo controlado de 6 meses, 110 pacientes con categorías TFG G4 o G5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m^2) siguieron una dieta baja en sodio (cerca de 1 g/día) como parte ya sea de una dieta baja en proteínas (0,6 g/kg/día) o de una dieta muy baja en proteínas complementada con aminoácidos esenciales (0,35 g/kg/día), o una dieta libre(266). La tensión arterial cayó significativamente en el grupo asignado a una dieta muy baja en proteínas de 143 ± 19/84 ± 10 a 128 ± 16/78 ± 7 mm Hg ($p< 0,0001$), a pesar de la reducción

de drogas antihipertensivas. La tensión arterial incrementada correlacionó con sodio urinario disminuido y los autores concluyeron que el efecto antihipertensivo se debía a la reducción del consumo de sal independientemente del consumo real de proteína. Por último, un ensayo clínico aleatorizado cruzado, en 52 sujetos no diabéticos con ERC, comparó los efectos de una dieta baja en sodio (meta de 50 mmol [1,15 g] de sodio por día) versus una dieta normal de sodio (meta de 200 mmol [4,60 g] de sodio por día) en la disminución de proteinuria a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona(267). La reducción de proteinuria mediante la adición de una dieta baja en sodio frente a la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina fue significativamente mayor ($p < 0,001$) que la adición del bloqueador del receptor de la angiotensina a la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina; de manera similar la reducción de la tensión arterial sistólica mediante la adición de una dieta baja en sodio fue significativamente mayor ($p=0,003$) que la adición del bloqueador del receptor de la angiotensina. Los autores concluyeron que la restricción del sodio a un nivel recomendado en las guías fue más efectiva que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina para la reducción de la proteinuria y de la tensión arterial en la nefropatía no diabética.

6.1.5.2. Razones para la recomendación

La excreción deteriorada del sodio se presenta con frecuencia en sujetos con ERC. El alto consumo de sodio aumenta la tensión arterial y la proteinuria, induce la hiperfiltración glomerular y mitiga el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Disminuir el consumo de sal no reduce solamente la tensión arterial sino que también disminuye la albuminuria. La importancia del consumo de sal en el manejo general de los pacientes con ERC no se puede exagerar, y por ello la necesidad de recomendaciones específicas aquí. Teniendo en cuenta que algunas condiciones en las que la restricción de la sal puede ser dañina, se incluyó la aclaración “a menos que sea contraindicada”. Estas condiciones incluyen las nefropatías por pérdida de sal y aquellas propensas a la hipotensión y a la contracción del volumen en quienes no tienen falla cardiaca

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. En los países más desarrollados, una reducción en el consumo de sal puede lograrse a través de una reducción gradual y sostenida en la cantidad de sal que la industria de los alimentos añade a las comidas. En otros países en los que la mayoría de sal consumida proviene de su adición durante la cocción o de salsas se requiere una campaña de salud pública para animar a los consumidores a utilizar menos sal. El rango de la ingesta de sodio con resultados mejorados a largo plazo se puede lograr fácilmente y puede tener el potencial de mejorar los resultados de salud en gran medida en pacientes con ERC alrededor del mundo.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Mientras que le restricción de la sal es benéfica en la población, y en la mayoría de las personas con hipertensión y ERC, puede haber condiciones individuales en las que la restricción de la sal podría ser dañina (por ejemplo, aquellos con trastornos tubulares de desgaste de la sal; aquellos que sean hipotensos en ausencia de insuficiencia cardíaca o aquellos propensos a contracción del

volumen). Así, mientras que esta recomendación general es aplicable a la mayoría de las personas, se requiere individualización con base en la circunstancia clínica.

6.1.5.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

6.1.5.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la ingesta de sal en pacientes con ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

6.1.6. Hiperuricemia

Aunque la guía KDIGO declara, en forma de recomendación sin gradar, que no existe evidencia suficiente para recomendar o no el uso de agentes que reducen la concentración de ácido úrico en pacientes con ERC, con el propósito de retrasar la progresión de la enfermedad a últimos estadios, esta recomendación no fue adoptada para la guía para Colombia.

El consenso de expertos, el día 23 de abril de 2016, decidió revisar la investigación realizada después de la fecha de publicación de las guías KDIGO, con el propósito de determinar si la evidencia actual permitiría generar o no una recomendación al respecto. En el apartado metodología se presentan el proceso seguido para la realización de esta revisión. Este proceso dio lugar a una recomendación de investigación. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

6.1.6.1. Resumen de la evidencia

Se identificaron dos revisiones sistemáticas de la literatura de calidad moderada (AMSTAR: 8/11) publicadas en 2015 y 2014(268, 269), sobre alopurinol; un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo publicado en 2016(270) y un ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgo publicado en 2015(271); ambos ensayos evaluaron el efecto del febuxostat.

En la revisión sistemática de la literatura de Zhang *et al* 2014(269) se buscó determinar el efecto de las terapias para la disminución del ácido úrico en la progresión de la enfermedad renal crónica. Los autores incluyeron 7 ensayos clínicos aleatorizados con 451 pacientes: 228 en el grupo tratamiento y 223 en el grupo control. La población incluida fue pacientes con edades promedio entre 45 y 72 años, TFG menor a 60 mL/min/1,73m^2 e hiperuricemia. Cuatro de estos estudios se publicaron en el idioma chino. La intervención evaluada fue alopurinol y la comparación fue placebo; el seguimiento varió entre 6 y 12 meses. Los desenlaces evaluados fueron: estabilidad en la función renal, progresión a estadios finales de la enfermedad, tasa de filtración glomerular, niveles de creatinina en suero, proteína

urinaria en 24 horas y eventos adversos. Las estimaciones para cada uno de estos desenlaces se basaron en evidencia de baja calidad.

En el grupo de pacientes que recibió alopurinol se observó una tasa más alta de función renal estable en comparación con los que recibieron placebo (RR: 1,73; IC 95 %: 1,44-2,09); así mismo fue menor la progresión o empeoramiento de la enfermedad renal (RR: 0,30; IC 95 %: 0,19-0,46). En relación con la TFG, esta fue mayor en el grupo intervención que el grupo control: diferencia de medias 5,65 (IC 95 %: 1,88-9,41) mL/min/1,73m^2. En el grupo intervención fue menor el nivel de creatinina en suero (diferencia de medias: -62,55; IC 95 %: -98,10 a -26,99). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de proteína urinaria en 24 horas (diferencia de medias: 0,13, p = 0,10). Se registraron 9 casos de eventos adversos inducidos por Alopurinol: 5 casos de erupción cutánea, 3 casos de síntomas gastrointestinales tipo diarrea y 1 caso de enzimas hepáticas elevadas; estos casos desaparecieron con el retiro del medicamento. En la tabla 47 del anexo 5 se presentan los perfiles de evidencia GRADE. Los desenlaces fueron calificados con calidad baja.

En la revisión sistemática de la literatura de Kanji *et al.* 2015(268) se evaluó el efecto de las terapias para la disminución del ácido úrico en desenlaces renales. Se incluyeron 19 ensayos clínicos aleatorizados con 992 pacientes. Los ensayos clínicos fueron realizados en diferentes partes (Estados Unidos, España, Dinamarca, Austria, Reino Unido, Francia, China, Italia, Irán y Grecia) e incluyeron pacientes con TFG menor a 60 mL/min/1,73m^2, con edades promedio entre 40 y 76 años. La intervención evaluada fue Alopurinol y el comparador fue no tratamiento. El seguimiento varió entre 4 y 24 meses. Los desenlaces evaluados fueron: incidencia de ERC en últimos estadios, TFG, creatinina en suero, ácido úrico en suero, proteinuria y eventos adversos. La evidencia para estos desenlaces tuvo una calidad baja o muy baja. En la tabla 48**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** del anexo 5 se presentan el perfil de evidencia GRADE.

Los autores de la revisión no encontraron suficientes datos sobre la incidencia de enfermedad renal crónica en los últimos estadios de la enfermedad. La tasa de filtración glomerular fue mayor en el grupo de pacientes que recibió alopurinol (diferencia de medias: 3,2 ml/min/1,73m^2; IC 95 %: 0,16-9,20); así mismo fue la creatinina en suero (diferencia de medias: 0,62 mg/dL; IC 95 %: 0,42-0,82). También se encontró una reducción en el ácido úrico en suero mayor a favor del alopurinol (Diferencia de Medias (DM): 2,8 mg/dL; IC 95 %: 2,3-3,4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en los niveles de proteinuria (DM: 0,23; IC 95 %: -0,02-0,496). Los autores de la revisión no encontraron suficientes datos sobre eventos adversos; en el estudio de Goicoechea 2010 se reportó una reducción significativa en la tasa de eventos cardíacos, después de 24 meses, en los pacientes que recibieron placebo (HR: 0,29; IC95 %: 0,09-0,86). No se reportaron eventos adversos serios en los estudios incluidos.

En el ensayo clínico realizado por Sircar *et al.*(270), en Kolkata (India), el cual fue evaluado con bajo riesgo de sesgos, se aleatorizó a 108 pacientes de 18 a 65 años, con TFG entre 15 a 60 mL/min/1,73m^2 y niveles de ácido úrico en suero mayores o iguales a 7mg/dL, a recibir tabletas de 40 mg de febuxostat una vez al día, o placebo, durante un período de seguimiento de 6 meses. El desenlace primario fue la proporción de pacientes con una

disminución mayor o igual al 10 % en la TFG desde la línea de base. Los desenlaces secundarios fueron cambios en la TFG entre la línea de base y el fin de la intervención, eventos cardiovasculares, desarrollo de ERC en estadio 5, cambio en el nivel de ácido úrico y desarrollo de eventos adversos.

En el grupo que recibió febuxostat, 17 de 45 pacientes (38 %) tuvieron una disminución de mayor o igual al 10 % en la TFG, comparados con 26 de 48 (54 %) que recibieron placebo; la diferencia entre estas proporciones fue estadísticamente significativa (p <0,004). En el grupo intervención la TFG promedio tuvo un incremento no significativo: 31,5 (DE: 13,6) a 34,7 (DE: 18,1) mL/min/1,73m^2, p = 0,3; en el grupo placebo se presentó una disminución significativa: 32,6 (DE: 11,6) a 28,2 (DE: 11,5) mL/min/1,73m^2, p= 0,003. En el grupo de intervención, 15 de 45 pacientes (33 %) tuvieron enfermedad cardíaca isquémica, versus 28 de 48 (58 %) en el grupo placebo. En relación con el progreso de la enfermedad, 6 pacientes quienes recibieron febuxostat (33 %) y 4 quienes recibieron placebo (8 %) alcanzaron TFG menores a 15 mL/min/1,73m^2. En relación con el nivel de ácido úrico se presentó una disminución significativa tanto en el grupo intervención (9,0 a 5,2 mg/dL, p <0,001) como en el grupo control (8,2 a 7,8, p <0,001), siendo mayor en el grupo intervención (diferencia de medias: -2,6; IC 95 %: -3,2 a -2,1). Dos pacientes tuvieron diarrea en el grupo intervención mientras que ningún paciente presentó algún evento adverso en el grupo placebo. El perfil de evidencia GRADE para estos desenlaces se presenta en la tabla 49 del anexo 5.

En el ensayo clínico realizado por Tanaka *et al*. 2015(272), en población japonesa, se aleatorizó a 45 pacientes con hiperuricemia (nivel de ácido úrico en suero mayor o igual a 7,0 mg/dL) y ERC (TFG: 30-59 mL(min/1,73m^2), a recibir febuxostat (25 pacientes) o tratamiento convencional (20 pacientes). La dosis inicial de febuxostat fue 10 mg al día y se permitió incrementarla hasta 40 mg al día; 10 pacientes habían recibido previamente alopurinol. En el grupo de tratamiento convencional 12 pacientes continuaron recibiendo alopurinol. El seguimiento fue realizado durante 3 meses. Los desenlaces evaluados fueron: cambio entre la línea de base y el seguimiento a las 12 semanas en nivel de ácido úrico en suero, TFG, tensión arterial, creatinina en suero, proteína urinaria. Este ensayo tiene alto riesgo de sesgo porque no hizo cegamiento de los participantes, personal o evaluadores, no describe el método empleado para hacer la asignación aleatoria y no se reporta si el análisis se hizo por intención a tratar.

El cambio en la TFG fue -1,3 mL/min/1,73 m^2 (DE 4,0) en el grupo que recibió febuxostat y -0,4 mL/min/1,73 m^2 (DE: 5,8) en el grupo que recibió tratamiento convencional. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,592). 2 de los pacientes asignados a febuxostat no continuaron la intervención debido a eventos adversos menores: erupción cutánea y disminución de la presión sistólica por debajo de 100 mmHg; no se mencionaron eventos adversos en el grupo de tratamiento convencional. El cambio en la creatinina en suero fue 0,04 mg/dL (DE: 0,14) en el grupo que recibió febuxostat y 0,00 mg/dL (DE: 0,15) en el grupo de tratamiento convencional; esta diferencia no fue significativa entre los grupos (p = 0,299). El cambio en el nivel de ácido úrico fue -2,2 mg/dL (DE: 0,8) en el grupo que recibió febuxostat y -0,3 mg/dL (DE: 1,0) en el grupo de tratamiento convencional; esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los grupos (p <0,001). El cambio en el

nivel de proteína urinaria fue -0,36 g/gCr (DE: 0,66) en el grupo que recibió febuxostat y 0,07 g/gCr (DE: 0,38) en el grupo de tratamiento convencional; esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los grupos (p <0,018). El perfil de evidencia GRADE para estos desenlaces se presenta en la tabla 50 del anexo 5.

Los resultados obtenidos en estos estudios, publicados luego de la revisión realizada por los autores de la guía KDIGO, permiten conluir que la evidencia no es suficiente para determinar la efectividad de los agentes que reducen la concentración del ácido úrico en la disminución de la progresión de la ERC a últimos estadios. Solo una revisión encontró un efecto a favor del alopurinol, pero el desenlace fue de baja calidad y fue evaluado en un corto tiempo de seguimiento (12 meses) con un bajo número de pacientes (451); la otra revisión, con un mayor número de pacientes (992) y un tiempo corto de seguimiento (24 meses) no encontró datos suficientes para evaluar este desenlace. Los dos ensayos encontrados incluyeron un bajo número de pacientes; solo uno de ellos incluyó el desenlace principal, sin encontrar un efecto a favor del febuxostat. Aunque la evidencia fue favorable para desenlaces débiles, esta fue de baja calidad.

6.1.6.2. Razones para la recomendación

Balance entre beneficios y riesgos. Teniendo en cuenta que los estudios revisados no mostraron evidencia suficiente para evaluar los desenlaces considerados críticos por el grupo desarrollador de la guía, progresión de la enfermedad a estadios finales y frecuencia de eventos adversos, medidos a largo plazo (más de dos años); pero sí la presentaron para desenlaces importantes y no importantes, medidos en corto plazo (entre 4 meses y dos años), se considera que el beneficio de los agentes para la reducción de las concentraciones de ácido úrico en sangre es pequeño y que el nivel de riesgos debe estudiarse aún más.

Los estudios realizados mostraron beneficio del alopurinol y del febuxostat solamente en desenlaces débiles medidos máximo en 24 meses: TFG, niveles de creatinina, ácido úrico, proteína urinaria. Aunque la revisión de Zhang *et al.* reportó el desenlace progresión o empeoramiento de la ERC, el cuerpo de evidencia en el que basó fue de baja o muy baja calidad y para este desenlace solo se incluyeron 132 pacientes en el grupo intervención y 135 en el grupo control, de estudios realizados en población china.

En relación con los eventos adversos, en la revisión de Kanji *et al*. que incluyó 19 estudios y 992 pacientes en estudios realizados en distintos países, se consideró que no había datos suficientes sobre eventos adversos para hacer un metanálisis y que los eventos presentados no fueron graves. La revisión de Zhang *et al*., que incluyó 4 estudios y 451 pacientes, tampoco incluyó estos datos en el metanálisis pero reportó 9 eventos adversos en el grupo asignado a alopurinol (4 %): erupción cutánea, síntomas gastrointestinales como diarrea, enzimas hepáticas elevadas. En relación con el febuxostat el ensayo de Sircar *et al* mencionan 2 eventos de diarrea en 45 pacientes en el grupo intervención (4,4 %) seguidos a los 6 meses, mientras que el ensayo de Tanaka *et al*, con seguimiento a 12 semanas se retiró el medicamento a 2 de 45 (4,4 %) pacientes quienes presentaron erupción cutánea y disminución de la tensión arterial sistólica.

Uso de recursos. No se encontraron estudios económicos sobre el uso de agentes para la reducción de las concentraciones de ácido úrico en sangre, en pacientes con ERC, con el propósito de disminuir el progreso de la enfermedad. Sin embargo, el grupo desarrollador de la guía considera que los costos del medicamento alopurinol no son elevados, aunque sí lo son para el febuxostat y que la implementación de estos agentes no requiere el uso de recursos adicionales en el sistema.

Valores y preferencias. Los pacientes, a quienes se pidió manifestar su grado de acuerdo con el uso o no de los agentes, teniendo en cuenta el balance de beneficios y riesgos, la falta de estudios para hacer una estimación precisa de los eventos adversos, en una escala tipo Likert (1: total desacuerdo, 5: total acuerdo), así como manifestar sus inquietudes (por medio de preguntas abiertas) consideraron que preferirían usar, en primer lugar, otras opciones para la disminución de las concentraciones de ácido úrico en sangre, las cuales tengan beneficios probados y se conozca su perfil de seguridad y este implica un bajo riesgo de eventos adversos. Sin embargo, si es necesario el medicamento para el control de estos desenlaces, consideraron que estarían dispuestos a recibirlo, aunque se conozcan pocos estudios que muestren cuáles son sus eventos adversos (sus calificaciones fueron intermedias en la escala tipo Likert para evaluar el grado de disposición).

Teniendo en cuenta que el beneficio de estos agentes no cuenta con evidencia suficiente y de alta calidad para el desenlace de disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica, pero sí cuenta con más evidencia para desenlaces intermedios como las mediciones de creatinina, tasa de filtración, ácido úrico y proteína urinaria, los pacientes prefirieron no recibir el tratamiento con estos agentes, pues no se observó un beneficio en el desenlace clínico más importante para ellos (sus calificaciones fueron las mínimas en la escala tipo Likert para evaluar el grado de disposición).

Los expertos temáticos consideraron además que el uso de estos agentes implica revisar los casos específicos porque el inicio de las dosis se puede activar la presencia de gota y en casos avanzados de la ERC puede empeorar la función del riñón.

Por lo tanto, a partir de las consideraciones anteriores, se observó variabilidad en relación con preferencias para el uso de los agentes para la reducción de los niveles de ácido úrico en sangre con el propósito de disminuir la progresión de la ERC.

Teniendo en cuenta los criterios anteriores, el grupo de expertos temáticos y metodológicos consideró no hacer alguna ***recomendación clínica***, pero sí una ***recomendación de investigación***. Estas son las razones para tomar esta decisión:

1. La evidencia obtenida es insuficiente para dos de los desenlaces críticos: progresión de la enfermedad y eventos adversos.
2. La evidencia obtenida fue de baja o muy baja calidad: se basó en estudios con fallas metodológicas, con un número de pacientes reducido y con tiempos de seguimiento cortos.
3. Aunque existe una tendencia al beneficio, por lo menos en desenlaces intermedios, no se conoce el verdadero riesgo de las intervenciones. Haciendo un análisis de los datos reportados se habla de eventos adversos por lo menos en el 4% de los pacientes.

4. Se presenta variabilidad en cuanto a preferencias y valores de pacientes y clínicos.

6.1.6.3. Brechas en la investigación

La recomendación de investigación se planteará de esta manera:

¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad del uso de agentes para la reducción de los niveles de ácido úrico en suero, para la disminución de la progresión de la enfermedad a últimos estadios, en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática?

El seguimiento de los estudios debe ser a largo plazo, incluir una muestra de pacientes representativa, y en la medida de lo posible, basarse en datos locales. En cuanto aspectos metodológicos se deberían considerar los tiempos hasta la presentación del evento (diálisis o trasplante).

6.1.6. Estilo de vida

33. Se recomienda estimular a las personas con enfermedad renal crónica para realizar actividad física compatible con la salud y la tolerancia cardiovascular (con una meta de por lo menos 30 minutos cinco veces a la semana), alcanzar un peso saludable (índice de masa corporal entre 20 y 25), y dejar de fumar.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)

34. Se recomienda que las personas con enfermedad renal crónica reciban asesoría e información de expertos con respecto a la dieta, en el contexto de un programa educativo, ajustado a la gravedad de la enfermedad renal crónica y a la necesidad de intervenir en la ingesta de sal, fosfato, potasio y proteínas cuando sea indicado.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

6.1.6.1. Resumen de la evidencia

Los pacientes con ERC tienen una capacidad reducida de ejercicio y una funcionalidad física deteriorada(273-275). Además, la actividad física reducida está asociada a mayor mortalidad y a una pobre calidad de vida en personas con ERC(276-278). El ejercicio regular lleva a una capacidad mayor para el ejercicio, menor morbilidad, y mejor calidad de vida relacionada con salud. Con respecto a la salud(279-281) el ejercicio puede reducir el riesgo cardiovascular a través de sus efectos benéficos para la tensión arterial, los triglicéridos, el colesterol de lipoproteína de alta densidad, resistencia a la insulina, y control glicémico. En la ERC en últimos estadios, el ejercicio ha demostrado que mejora la rigidez

arterial, la tensión arterial, la función cardiorrespiratoria, y la calidad de vida(282-288). Hay menos datos disponibles acerca de los efectos benéficos del ejercicio en la ERC temprana. Sin embargo, debido a que el riesgo cardiovascular aumenta gradualmente con un TFG más baja y con una ACR más alta, se espera que el ejercicio también ayude a evitar la enfermedad cardiovascular progresiva en ERC menos severa. De hecho, en personas con categorías TFG G3a a G4 (TFG 15-59 ml/min/1,73 m^2), el ejercicio a largo plazo mejoró el deterioro físico, la rigidez arterial, y la calidad de vida relacionada con la salud(289). Por lo tanto, se ha acordado que el ejercicio es imperativo en los pacientes con ERC(290) y que deben aplicarse los programas de apoyo que incluyen al auto-monitoreo, el refuerzo verbal y la motivación con la intención de evitar el alto riesgo cardiovascular en la ERC. Un estudio prospectivo comparó los beneficios de 6 meses de caminata regular en 40 pacientes en pre-diálisis con categorías TFG G4 a G5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m^2) (20 en un grupo de ejercicio y 20 pacientes que seguían con su actividad física usual para compararlos). Las mejoras se notaron después de un mes y se sostuvieron 6 meses en los 18 de los 20 que completaron el estudio del ejercicio. Esto incluyó mejoras en la tolerancia al ejercicio (esfuerzo reducido para lograr la misma actividad), pérdida de peso, reactividad cardiovascular mejorada, evitar un aumento de la medicación para la tensión arterial y mejoras en la calidad de la salud y de la vida, y cuantificaciones de síntomas urémicos evaluados a través de un cuestionario(291).

En ausencia de diabetes, hipertensión u otros factores de riesgo cardiovascular, falta evidencia para sustentar un enlace causal entre obesidad y ERC. Los estudios observacionales sugieren que la obesidad es factor independiente de riesgo para la ERC(292-294). La evidencia en estudios poblacionales se contradice: algunos estudios no han podio relacionar la obesidad con una TFG menor(295, 296) posiblemente debido a que el índice de masa corporal (IMC) aislado es una medida pobre, mientras que otros sugieren que la ERC está asociada de manera independiente al IMC(297). Se sabe desde hace algún tiempo que la obesidad está asociada a glomeruloesclerosis focal secundaria y segmental(298); sin embargo, las asociaciones significativas entre obesidad y ERC en grandes estudios observacionales, tales como el *Framington Heart Study*, desaparecen después del ajuste de la edad, género y factores de riesgo cardiovascular(299). Sin embargo, la revisión sistemática y el metanálisis de intervenciones para pérdida de peso en la ERC han mostrado que la pérdida de peso está asociada a una disminución significativa de la proteinuria y de la tensión arterial sistólica sin una disminución adicional en la TFG en personas con ERC durante un seguimiento promedio de 7,4 meses(300). Una revisión sistemática adicional obtuvo conclusiones similares. Las intervenciones para la pérdida de peso se asociaron a proteinuria y albuminuria disminuida en 1,7g (IC 95 %: 0,7-2,6 g) y 14 mg (IC 95 %: 11-17 mg), respectivamente (p<0,05)(301). Cada pérdida de peso de 1 kg se asoció a una disminución de 110 mg (IC 95 %: 60-160 mg); p < 0,001) en la proteinuria y 1,1 mg (IC 95 %: 0,5-2,4 mg; p = 0,011) en la albuminuria, respectivamente, independientemente de la reducción en la tensión arterial.

Múltiples estudios documentan una clara asociación entre tabaquismo y daño renal en la población general, en pacientes con diabetes e hipertensión(302). El tabaquismo está relacionado causalmente con eventos cardiovasculares en la población general y también

se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC(303-306). Todos los estudios que investigan los efectos benéficos de dejar de fumar sobre la función renal han sido positivos(307-311).

6.1.6.2. Razones para la recomendación

Las personas con ERC han auto-reportado función física disminuida y que no están aeróbicamente en forma como la población general. La fragilidad, el desempeño físico, la discapacidad y los síndromes geriátricos son comunes en adultos mayores incluso con enfermedad renal leve. La funcionalidad física reducida y la inactividad están asociadas a mayor mortalidad y a una pobre calidad de vida. La obesidad está asociada a mayor morbilidad, mortalidad y reducción en la expectativa de vida y lleva a un incremento en la incidencia de diabetes, hipertensión y dislipidemia. Las asociaciones entre el tabaquismo y la ERC sugieren que fumar aumenta el riesgo de la falla renal y que dejar de fumar disminuye dicho riesgo. Así, esta recomendación refleja la importancia de asegurar recomendaciones para el estilo de vida.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. La implementación de esta recomendación no tiene costo para la salud pública pero tiene el potencial de alcanzar ganancias de gran alcance en la salud pública relacionadas la salud de la población y los costos en economía de la salud.

6.1.6.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

6.1.6.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre modificaciones del estilo de vida para el manejo de la progresión de la ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

6.2. Complicaciones asociadas con la pérdida de la función renal

Las personas con ERC están propensas a desarrollar una variedad de complicaciones que reflejan la pérdida de la función endocrina o exocrina de los riñones. La incidencia y la prevalencia de estas complicaciones aumentan con la gravedad de la ERC tal como se define de manera predominante a través de las categorías TFG (Tabla 19).

Tabla 19. Prevalencia de complicaciones de la ERC según la categoría TFG* derivada de cohortes con ERC

Complicación	Categoría TFG (ml/min/1,73 m^2)					Referencia
	≥ 90	60-89	45-59	30-44	< 30	

Anemia[1]	4,0 %	4,7 %	12,3 %	22,7 %	51,5 %	366
Hipertensión[2]	18,3 %	41,0 %	71,8 %	78,3 %	82,1 %	366
25(OH) deficiencia de Vit D[3]	14,1 %	9,1 %	10,7 %		27,2 %	367
Acidosis[4]	11,2 %	8,4 %	9,4 %	18,1 %	31,5 %	366
Hiperfosfatemia[5]	7,2 %	7,4 %	9,2 %	9,3 %	23,0 %	366
Hipoalbuminemia[6]	1,0 %	1,3 %	2,8 %	9,0 %	7,5%	366
Hiperparatiroidismo[7]	5,5 %	9,4 %	23,0 %	44,0 %	72,5 %	366

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular

*Tenga en cuenta que la modificación de la prevalencia de acuerdo con los datos de la categoría de albuminuria no está disponible aún para informar esta tabla adecuadamente, aunque hay datos limitados para sugerir una mayor prevalencia de hipoalbuminemia, hipertensión, anemia, y acidosis en la medida en que aumenta la categoría de albuminuria.

[1]Definida como niveles de hemoglobina < 12 g/dl (120 g/l) para mujeres; < 13,5 g/dl (135 g/l) para hombres.

[2]Definida como una tensión arterial sistólica de ≥ 140 mm Hg, y una tensión arterial diastólica de 90 mm HG, o el uso auto-reportado de medicamentos antihipertensivos.

[3]Menos de 15 ng/ml [37 nmol/l)] (tal como se define en el Study for the Evaluation of Early Kidney Disease [SEEK])

[4]Definida como bicarbonato sérico inferior a 21 mEq/l

[5]Definida como fosfato sérico ≥ 4,5 mg/dl (≥ 1,5 mmol/l)

[6]Definida como albumina sérica inferior a 3,5 g/dl (35 g/l)

[7]Definido como niveles PTH ≥ 70 pg/ml; (≥ 7,4 pmol/l)

La descripción de cada una de las complicaciones y de las opciones de tratamiento propuestas para ellas supera el alcance de esta guía ya que la orientación para estas condiciones puede encontrarse en otros documentos; sin embargo, las complicaciones claves y el manejo de las recomendaciones para personas con ERC se abordan en esta sección.

Además de estas complicaciones, se han descrito estrategias para retardar la progresión de la ERC que son presentadas en la identificación y manejo de las complicaciones clínicas, metabólicas y hematológicas. Tenga en cuenta que no todas las personas con ERC tendrán todas las complicaciones y las complicaciones pueden no ocurrir al mismo ritmo o con el mismo grado en los individuos con categorías TFG o de albuminuria iguales. No obstante, el conocimiento acerca de las complicaciones comunes de las opciones de tratamiento es importante en el cuidado de la ERC.

6.2.1. Definición e identificación de anemia en personas con ERC

35. Diagnostique anemia en adultos con enfermedad renal crónica cuando la concentración de hemoglobina sea < 13,0 g/dl (< 130 g/l) en hombres y < 12,0 g/dl en mujeres.

(Sin Gradar)

La anemia es una complicación importante de la ERC porque contribuye de manera significativa a la pesada carga sintomática de la ERC. Tiene un gran impacto en las vidas de las personas con ERC pero es potencialmente reversible con tratamiento apropiado. Las recomendaciones de la guía incluidas aquí son consideraciones clave para las personas con ERC sin diálisis. Los lectores interesados se remiten al documento *KDIGO Clinical*

Practice Guideline for Anemia in CKD(312) donde encuentran orientación integral acerca de este tema.

6.2.1.1. Resumen de la evidencia

De manera convencional, la anemia se define como una concentración de Hb inferior al valor de corte definido por la OMS(313). Los diferentes grupos poblacionales biológicos tiene diferentes valores de corte de Hb por debajo de los cuales se afirma que hay anemia, que varían de 11 g/dl (110 g/l) para mujeres embarazadas, 12 g/dl (120 g/l) para mujeres no embarazadas, y 7 a 13 g/dl (130 g/l) para hombres (Tabla 20).

Tabla 20. Umbrales de hemoglobina para definir la anemia

Grupo etario o de género	Umbral de hemoglobina: g/dl (g/l)
Mujeres no embarazadas > 15 años	12,0 (120)
Mujeres embarazadas > 15 años	11,0 (110)
Hombre > 15 años	13,0 (130)

Reproducido con autorización de Organización Mundial de la Salud (OMS). *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anemia(314)*. En: de Benois B McLean e, Egli I y Cogswell M (editors), 2008; en http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/97892411596657_eng.pdf.

6.2.1.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones reflejan la necesidad de medir la Hb en las personas con ERC con el fin de detectar si hay anemia, dada su asociación con pobres desenlaces y su uso en los modelos de predicción. La anemia es una ocurrencia común en pacientes con ERC, aunque variable en su tiempo de presentación y gravedad en los individuos. Así, las guías enfatizan que la evaluación y el tratamiento de la anemia en personas con ERC debe llevarse a cabo como se hace en otros individuos, y subrayan que la anemia debida a la ERC es un diagnóstico de exclusión. Además, las guías destacan que los valores de laboratorio utilizados para el diagnóstico no implican umbrales o metas terapéuticas. Si se desea información detallada, consulte el documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD(312).*

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Los umbrales recomendados para el diagnóstico y la evaluación de la anemia no deben interpretarse como umbrales para el tratamiento de la anemia sino simplemente para la identificación de la complicación. Las preferencias en la práctica con respecto a las estrategias de tratamiento deben orientarse de acuerdo con los recursos locales.

6.2.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

6.2.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la identificación de anemia en ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

6.2.2. Evaluación de anemia en personas con ERC

36. Para identificar la anemia en personas con enfermedad renal crónica, mida la concentración de hemoglobina:

- cuando esté clínicamente indicado en personas con una tasa de filtración glomerular igual o superior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G1 a G2);
- por lo menos anualmente en personas con una tasa de filtración glomerular entre 30 y 59 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G3b);
- por lo menos dos veces al año en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5).

(Sin Gradar)

6.2.2.1. Resumen de la evidencia

La anemia, tal como se definió con anterioridad, se encuentra en personas con ERC, en proporción mayor a medida que la TFG disminuye. Esto se debe a un número de razones, incluyendo la pérdida de la eficacia de la hormona eritropoyetina, producción, deficiencia del sustrato (con más notoriedad el hierro) y otras condiciones que pueden contribuir a la falta de eritropoyesis efectiva. Si desea ver una descripción completa de la evidencia que subyace a esta recomendación, consulte el documento KDIGO *Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD(312)*.

6.2.2.2. Razones para la recomendación

La recomendación de que los pacientes se evalúen por lo menos anualmente se apoya en observaciones de ensayos clínicos en los que (en ausencia de agentes estimulantes de eritropoyesis) la historia natural de anemia en pacientes con ERC es una disminución gradual en la concentración de Hb en el tiempo(315-317). La frecuencia exacta del monitoreo de la concentración de Hb estará influenciada por la función renal, el proceso subyacente de enfermedad, la concentración inicial de Hb, y el índice de cambio en la concentración de Hb. Esta última también se verá influenciada por si la anemia está siendo tratada o no y el tipo de tratamiento que se está haciendo. Las recomendaciones abordan específicamente la necesidad de medir las concentraciones de Hb en una frecuencia

mínima, y no están orientadas a disuadir al clínico de hacer mediciones más frecuentes según lo requieran las circunstancias individuales.

La evaluación inicial de la anemia en la ERC está orientada a la exclusión de causas que no sean aquellas directamente relacionadas con la enfermedad renal (hierro relativo y deficiencia de eritropoyetina); consulte el documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemi*a en CKD(312) donde encontrará información detallada.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. La anemia está asociada a mayor morbilidad, mortalidad y consumo de recursos de la atención médica. Las mayores consecuencias para la salud incluyen resultados pobres en el embarazo, desarrollo físico y deterioro cognitivo y menor productividad en personas laboralmente activas.

Tratamiento de la anemia en la ERC. En los últimos 30 años se ha visto una gran transición en el enfoque del tratamiento de la anemia en personas con ERC empezando con la introducción de terapia de eritropoyetina en la práctica clínica y el posterior resurgimiento del interés en las terapias con hierro. La promesa de una intervención temprana para el tratamiento de la anemia en personas con ERC sin diálisis, sugerida por estudios observacionales, ha sido moderada teniendo en cuenta la realidad de los riesgos de resultados cardiovasculares adversos en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, el tratamiento de la anemia con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis tiene un papel positivo por jugar en las vidas de las personas con ERC. Para el tratamiento de anemia en personas con ERC, sugerimos a los clínicos que consulten el documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD* donde encontrarán detalles adicionales(312).

Los puntos clave que los médicos deben recordar incluyen lo siguiente:

1. Las pruebas diagnósticas en la ERC deben incluir la evaluación de causas secundarias incluyendo la deficiencia de hierro.
2. El reemplazo de hierro es efectivo con frecuencia en la anemia de la ERC como terapia inicial y las vías iniciales de administración (intravenosa u oral) las determinarán los clínicos, las preferencias del paciente y los recursos disponibles a nivel local.
3. La terapia de agentes estimuladores de eritropoyesis (ESA) no se recomienda para quienes tienen malignidad activa, o historia reciente de malignidad.
4. En la mayoría de las persona con ERC, los ESA no deben utilizarse para aumentar de manera intencional la concentración de Hb por encima de 11,5 g/dl (115 g/l).

6.2.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

6.2.3.4. Brechas en la investigación

El grupo de trabajo para la adopción de la guía para Colombia consideró que además de la evaluación de la anemia se requieren recomendaciones sobre su manejo, por lo que

propone investigación sobre estrategias de manejo adecuadas y la elaboración de guías de práctica clínica para esta condición. La pregunta de investigación planteada para resolver por medio de una GPC, es:

¿Cuáles son las estrategias más efectivas para el manejo de la anemia en pacientes con diagnóstico de ERC?

6.3. Enfermedad metabólica ósea en pacientes con ERC que incluye anormalidades en laboratorio

Los cambios en el metabolismo del mineral óseo y la alteración de la homeostasis del calcio y del fosfato ocurren muy al inicio de la ERC y evolucionan a medida que la función renal decae. Estos cambios se agrupan bajo el concepto trastorno mineral y óseo asociado a la ERC (*Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*) que incluye la osteodistrofia renal y la calcificación extraesquelética (vascular) relacionada como anomalías del metabolismo mineral óseo. La osteodistrofia renal es el componente del trastorno mineral y óseo asociado a la ERC que se identifica y cuantifica a través de la histomorfometría de la biopsia ósea (hiperparatiroidismo), osteomalacia, y enfermedad ósea adinámica.

La evidencia sobre la cual las guías existentes recomendaron metas de tratamiento para concentraciones séricas de calcio, fosfato y de hormona paratiroidea (PTH), y las estrategias para lograr esas metas, son exclusivamente observacionales y problemáticas por esa razón. Además, muy poca de la evidencia se deriva de pacientes con ERC sin diálisis. No obstante, el grupo de trabajo de la guía KDIGO considera que es importante incluir aquí algunas de las recomendaciones clave relacionadas con anomalías del metabolismo mineral en pacientes con ERC sin diálisis del documento *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MDB)* publicado en 2009(318).

6.3.1. Evaluación de calcio, fosfato, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina

37. Se recomienda medir los niveles séricos de calcio, fosfato, hormona paratiroidea y actividad de fosfatasa alcalina por lo menos una vez en adultos con una tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5) con el fin de determinar los valores en línea de base e informar las ecuaciones predictivas en caso de utilizarlas.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

6.3.1.1. Resumen de la evidencia

Existen estudios observacionales que describen las anomalías de cada uno de estos parámetros en valores relativamente altos de la TFGe en general y en cohortes de poblaciones de alto riesgo(319-321). De manera importante, las anomalías de calcio y de

fosfato parecen ocurrir relativamente más tarde en el curso de la ERC que las anomalías en valores de $1,25(OH)_2D$, 25(OH)D, y PTH. Así, la recomendación es evaluar estos parámetros relativamente pronto en la trayectoria de la ERC, como evaluación de la carga de la enfermedad. En pacientes con diálisis, los mayores riesgos para la mortalidad se han reportado con combinaciones altas de fosfato sérico y calcio en conjunto ya sea con PTH alta (RR: 3,71; IC 95 %: 1,53-9,03; P = 0,004) o PTH baja (RR: 4,30; IC 95%, 2,01-9,22; P = 0,001) en comparación con la combinación de PTH alta con calcio sérico y fosfato normal que tuvieron la mortalidad más baja y se usó como categoría índice(322). Es probable que la importancia de examinar las combinaciones de parámetros de metabolismo mineral no sea diferente en pacientes con ERC menos grave pero esto no ha sido probado en poblaciones sin diálisis.

También existen diferencias raciales en los parámetros del metabolismo mineral. En una cohorte de múltiples instituciones de 227 personas de raza negra y 1633 pacientes que no lo eran y que tenían ERC en etapa inicial, las personas de raza negra tenían niveles similares de $1,25(OH)_2D$ en comparación con los que no eran de raza negra, y niveles significativamente menores de 25(OH)D con mayores niveles de calcio, fosfato y PTH, y tenían mayor probabilidad de tener hiperfosfatemia que las personas de otras razas(323). En el análisis multivariable, ajustando por edad, género, TFGe, IMC, y diabetes, las personas de raza negra tenían niveles significativamente más bajos de 25(OH)D y mayores niveles de PTH que quienes no eran de raza negra. Al examinar las relaciones entre 25(OH)D y PTH en 8415 participantes adultos (25 % e raza negra negros y 24 % mexicano-americanos) en la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2003-2004 y 2005-2006, y la relación entre 25 (OH)D y la densidad mineral ósea en 4206 participantes (24 % negros y 24 % mexicano-americanos) en la muestra del NHANES 2003-2004, Gutiérrez *et al*. encontraron diferencias raciales significativas(324). Las personas de raza negra y los mexicano-americanos tenían concentraciones significativamente más bajas de 25 (OH)D y más altas de PTH que los blancos (P<0,01 para ambos). La densidad mineral ósea disminuyó de manera significativa (P<0,01) ya que el consumo de plasma 25(OH)D y de calcio disminuyó entre las personas de raza blanca y los mexicano-americanos, pero no entre los de raza negra (P = 0.2).

6.3.1.2. Razones para la recomendación

A medida que disminuye la función renal, progresan las anomalías del calcio sérico, fosfato, y hormonas circulantes relacionadas con la ERC relacionada con enfermedad metabólica ósea. Estas incluyen PTH, 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D$), y otros metabolitos de la vitamina D, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23); y hormona del crecimiento. A nivel de los tejidos, existe una regulación por disminución de receptores de la vitamina D y resistencia a las acciones de la PTH. Las anomalías inmunohistoquímicas en los huesos también ocurren de manera temprana y en general preceden cambios en la homeostasis mineral. La calcificación extraesquelética puede surgir de metabolismo mineral y óseo alterado, y de terapias utilizadas en un intento de corregir estas anomalías. Las asociaciones entre los trastornos del metabolismo mineral y la CVD han ampliado el punto focal de la ERC relacionada con densidad mineral ósea para incluir el metabolismo mineral

anormal, hueso anormal, y calcificación extraesquelética. Una vez que los valores iniciales se han obtenido, la frecuencia posterior de las pruebas se determinará individualmente según el valor real y cualquier intervención que pueda introducirse.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Dado que no hay una recomendación clara con respecto a los valores 'esperados' en la ERC ni consenso sobre los umbrales relacionados con el tratamiento, la prueba de la PTH y los parámetros de vitamina D podrían llevar a costos sustanciales para el sistema de salud. Los valores anormales llevan a repetir las pruebas. No existen datos que sugieran qué tan efectivo o útil es la monitorización repetida de los valores anormales, ni cuál es el intervalo aceptable de monitorización que deba informar la atención. Las pruebas de laboratorio para el fosfato y el calcio son relativamente baratas, pero el tratamiento y el monitoreo continuado pueden ser costosos. En la actualidad, las recomendaciones sobre la frecuencia de las pruebas puede ser problemática para la práctica clínica.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. La interrelación de calcio, fosfato, y PTH, y el impacto potencial de estos metabolitos minerales y la calcificación extraesquelética siguen siendo un área de investigación y debate entre los médicos clínicos. La investigación más reciente sobre el rol del FGF-23, una molécula importante en el fosfato, PTH, y la homeostasis de la vitamina D, han llevado a que muchos cuestionen el anterior punto focal sobre los valores de la PTH que consideran fueran de lugar. Quedan por responder las preguntas acerca de si las terapias de vitamina D son tóxicas en algunos o en todos los pacientes, y qué valores del fosfato son patológicos.

6.3.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

6.3.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre evaluación de enfermedad metabólica ósea en ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

6.3.2. Evaluación de densidad mineral ósea

38. No se sugiere realizar pruebas de densidad mineral ósea de manera rutinaria en aquellos con tasa de filtración glomerular estimada inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5), ya que la información puede ser confusa o inútil.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

6.3.2.1. Resumen de la evidencia

La masa ósea disminuida y los cambios en la microarquitectura ósea ocurren muy pronto en la ERC y empeoran con la progresión de la enfermedad de modo que los pacientes con ERC están en mayor riesgo de fractura ósea(325). La fortaleza ósea se determina por la densidad y calidad del hueso. La absorciometría de rayos X con doble energía (DXA) mide la densidad del hueso pero no puede determinar la calidad del mismo (microarquitectura cortical y trabecular). Los estudios que utilizan tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) demuestran anomalías en la microarquitectura cortical y trabecular de los pacientes con ERC temprana en comparación con pacientes sanos de control(326). Aunque las anomalías de la DXA y de la HR-pQCT se asocian a fracturas en pacientes con ERC, el análisis de la curva característica receptor-operador sugiere que ninguna de las dos técnicas predice la fractura (área bajo la curva < 0,75), aunque esto mejoró para los pacientes con ERC de mayor duración(327). En un estudio transversal, la combinación de estas dos técnicas de imágenes con marcadores de volumen óseo mejoró la predicción de fractura(328).

6.3.2.2. Razones para la recomendación

Mientras que no existe una apreciación en el sentido de que la densidad mineral ósea se mida en muchos ancianos, la intención de esta recomendación es resaltar para el clínico el hecho de que la información obtenida a partir de la densidad mineral ósea en aquellos con una TFG reducida pueda ser falsa, llevando ya sea a un subtratamiento o sobretratamiento. Aunque los índices de fracturas y mortalidad relacionada con las fracturas sean elevados en la ERC, la densitometría ósea no predice de manera confiable el riesgo de fractura en pacientes con una TFG < 45 ml/min/1,73 m^2 y tampoco predice el tipo de osteodistrofia renal. Así, las mediciones de la densidad mineral ósea no proveen la información que se busca usualmente a partir de dichas pruebas que es usualmente la base de las intervenciones.

Implicaciones para la práctica clínica y política pública. Un gran componente del riesgo de fractura está relacionado con el riesgo de caídas, así que la reducción en el riesgo de caídas puede lograrse estableciendo programas para su prevención. Dichos programas incluyen la revisión de la medicación, la prevención de hipotensión postural; el ritmo cardíaco, donde sea apropiado; la evaluación de peligros en el hogar y modificaciones; el fortalecimiento y el reentrenamiento de los músculos; y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Áreas de controversia, confusión y no consenso. La combinación de mediciones del grosor óseo, la densidad mineral ósea del cuello femoral, y una historia de fractura pueden ser útiles para identificar pacientes con ERC que podrían beneficiarse de estrategias para la prevención de fracturas. Se requieren estudios prospectivos para evaluar la utilidad de estos parámetros para la predicción de fracturas en la población con ERC.

Las alteraciones del calcio, fosfato, vitamina D y PTH se desarrollan pronto durante el curso de la ERC y están asociados a resultados adversos. Los estudios de estos y otros marcadores de metabolismo mineral óseo han mejorado el conocimiento acerca de los

mecanismos de la enfermedad que gobiernan los resultados adversos de la ERC relacionada con enfermedad metabólica ósea, pero los estudios clínicos aún tienen que indicar si la manipulación de estos marcadores mejora o no los resultados a nivel del paciente. Al hacer las recomendaciones para los objetivos terapéuticos de las anomalías minerales metabólicas, KDIGO ha sido cuidadoso en no ir más allá de la evidencia.

6.3.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

6.3.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre evaluación de densidad mineral ósea en ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

6.3.3. Manejo de niveles de fosfato sérico y hormona paratiroidea

39. En personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5), se sugiere mantener las concentraciones de fosfato sérico en el rango normal de acuerdo con los valores locales de referencia de laboratorio.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

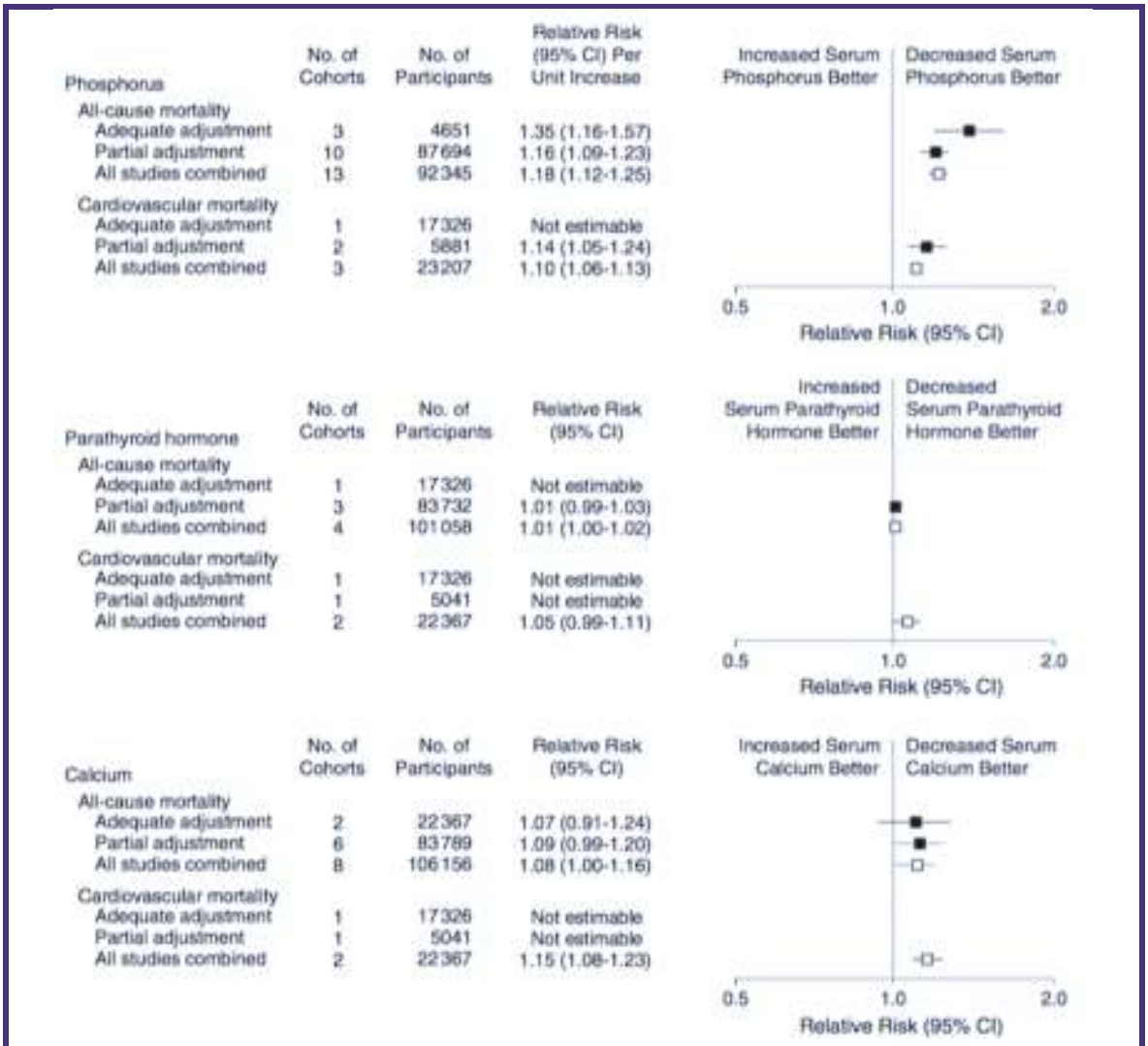
40. No se conoce el nivel óptimo de hormona paratiroidea en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3b a G5). Se sugiere que las personas con niveles de hormona paratiroidea intacta por encima del límite superior de la prueba se evalúen en primer lugar para hiperfosfatemia, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)

6.3.3.1. Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática de las concentraciones séricas de calcio, fosfato y PTH y el riesgo de muerte y CVD en personas con ERC mostró que el riesgo de muerte aumentaba 18 % por cada incremento de 1 mg/dl (0.33 mmol/l) en la concentración de fosfato sérico (RR 1,18; IC 95 %, 1,12-1,25)(329). No se vio asociación alguna de la PTH o del calcio sérico con la mortalidad por todas las causas (Figura 15). De los 327 644 sujetos incluidos en la revisión, solamente 16 247 no recibieron diálisis, y de ellos solamente 8990 personas con una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 no recibieron terapia de reemplazo renal. En estos sujetos,

el riesgo de mortalidad por todas las causas por cada incremento de 1 mg/dl (0,33 mmol/l) en la concentración de fosfato sérico fue muy similar (RR 1,290; IC 95%, 1,12-1,48). Así como con los sujetos incluidos no había evidencia de una asociación entre la concentración de calcio sérico y la mortalidad por todas las causas en personas con ERC que no recibían terapia de reemplazo renal (RR 1,02; IC 95%, 0,81-1,29). Los datos para las asociaciones de calcio, fosfatos y PTH con la muerte cardiovascular estuvieron disponibles solamente en uno de los estudios incluidos.



Abreviaturas: PTH, hormona paratiroidea. Reimpreso con autorización de *Palmner SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 305(11): 1119-1127 (329)*. Derechos de Autor © American Medical Association. Todos los derechos reservados.
En: http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/18301/jrv15003_1119_1127.pdf

Figura 15. Resumen de estimaciones para los riesgos de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular asociada a niveles de fósforo, PTH y calcio en suero

En el estudio *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), las asociaciones de las concentraciones de fosfato sérico con la calcificación vascular y valvular se examinaron en 439 personas con una TFG <60 ml/min/1,73 m^2. Cada incremento de 1 mg/dl (0,33 mmol/l) en la concentración de fosfato sérico se asoció a una mayor prevalencia del 21% (P = 0,002), 33 % (P = 0,001), 25 % (P = 0-16), y 62 % (P = 0.007) de calcificación de la arteria coronaria, torácica, válvula aórtica, y válvula mitral, respectivamente(330). La fortaleza de las asociaciones no difirió por edad, raza o diabetes. El ajuste para las concentraciones séricas de PTH y $1,25(OH)_2D$ no alteró la fortaleza de las asociaciones.

Los factores que afectan la absorción gastrointestinal del fosfato incluyen $1,25(OH)_2D$, contenido de alimentos, biodisponibilidad de fosfato, y aglutinantes del fosfato (naturales y recetados). Las fuentes del fosfato dietético son alimentos ricos en proteínas, incluyendo productos lácteos, carne y pescado, así como legumbres, nueces, chocolates y aditivos inorgánicos de fosfato tales como aquellos que se encuentran en las bebidas carbonatadas. En una dieta occidental no vegetariana, cerca de la mitad del consumo dietético de fosfato proviene de la proteína animal. Aunque el contenido del fosfato derivado de las plantas es más alto que aquél derivado de los animales, su biodisponibilidad en términos de absorción gastrointestinal es más bajo(331). Los aditivos de fosfato inorgánico tienen la biodisponibilidad más alta. Un número de estudios clínicos detallan el beneficio del fosfato dietético y del control de proteínas en términos de hiperparatiroidismo secundario y progresión de la ERC en personas con una ERC moderada(332). Pocos estudios han evaluado el impacto de la restricción del fosfato dietético en la enfermedad ósea o la calcificación vascular, y solamente uno ha abordado la supervivencia. En personas en hemodiálisis, un análisis *post hoc* sugirió que el fosfato dietético prescrito con más rigurosidad estaba asociado a índices más pobres de estatus nutricional y a una mayor necesidad de suplementos nutricionales(333). Hubo una tendencia gradual hacia mayor supervivencia con una prescripción más liberal de fosfato, que alcanzó significación estadística entre sujetos a los que se les prescribieron de 1001 a 2000 mg/d y aquellos que no tenían una restricción específica del fosfato, lo que llevó al surgimiento de preguntas acerca de desnutrición energético-proteínica con la restricción del fosfato dietético. Por lo tanto, el medio utilizado para lograr la restricción del fosfato puede ser importante.

La Tabla 21 detalla las comparaciones de costo relativo de los aglutinantes del fosfato que se utilizan a nivel clínico en la actualidad para los cuales existen datos observacionales o de pruebas de estudio que demuestran su eficacia. No están disponibles los datos relacionados con los resultados a nivel de los pacientes (tales como la mortalidad). Existe un número de agentes disponibles para aglutinar el fosfato que se enumeran en la tabla en orden de costo relativo.

Tabla 21. Agentes aglutinantes del fosfato en la práctica clínica de rutina y su costo clasificado

Agente	Dosis/ día	Experiencia clínica y base de experiencia	Costo Clasificado
Hidróxido de aluminio	1,425-2,85 g	Amplia experiencia clínica en ERC y ESRD, no comparación de ECA versus el placebo. El aluminio se acumula en los huesos y en el tejido neuronal con uso a largo plazo, evita calcio	1
Citrato de calcio	1,5-3 g	Evidencia limitada en pruebas para ESRD. Reducción en fosfato y elevación en calcio dependiente de dosis	2
Carbonato de magnesio	0,7-1,4 g (más carbonato de calcio 0,33-0,66 g)	Evidencia ECA de corto plazo en ESRD, menos hipercalcemia	3
Combinación de Acetato de calcio y Carbonato de magnesio	Acetato de calcio 435 mg más Carbonato de magnesio 235 mg, 3-10 tabletas al día	Evidencia ECA de corto plazo en ESRD, menos hipercalcemia	3
Carbonato de calcio	3-6 g	Amplia experiencia clínica en ERC y en ESRD, evidencia limitada ECA versus placebo. Reducción en fosfato y elevación en calcio dependiente de dosis	4
Acetato de calcio	3-6 g	Amplia experiencia clínica en ESRD; evidencia en comparación de otros aglutinantes. Reducción en fosfato y elevación en calcio dependiente de dosis pero inferior que con carbonato de calcio.	4
Carbonato de lantano	3 g	Amplia prospectiva de evidencia en cohortes Amplia prospectiva de evidencia en cohortes, Potencial para acumulación en huesos y otros tejidos, evita calcio	5
Sevelámero-HCl	4,8-9,6 g	Amplia prospectiva de evidencia en cohortes, Amplia prospectiva de evidencia en cohortes, resultados sustitutos y centrados en pacientes, evite calcio	6
Carbonato de sevelámero	4,8-9,6 g	Evidencia ECA comparada con otros aglutinantes de fosfato; estudios de equivalencia comparados con Sevelámero-HCl, evite calcio	6

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; ESRD, enfermedad renal en fase terminal; ECA, ensayo clínico aleatorizado.

*El costo promedio anual del hidróxido de aluminio en el Reino Unido es, por ejemplo, £51/año equivalente a US$84/año. El costo del lantano y del sevelámero en el Reino Unido es de 38-42 veces más alto que el costo del calcio y de aglutinantes basados en magnesio, 5-7 más alto que el hidróxido de aluminio (Todos los costos de las drogas derivados de la lista de precios British National Formulary).

Un metanálisis de Navaneethan *et al. c*onsideró 60 ensayos clínicos aleatorizados o estudios cuasi experimentales (7631 participantes) que evaluaron los efectos de diferentes aglutinantes del fosfato en adultos con ERC(334). Los autores concluyeron que todos los aglutinantes del fosfato reducían las concentraciones del fosfato sérico en comparación con el placebo, pero los datos a la fecha no sustentan la superioridad de los nuevos agentes aglutinantes que no son de calcio para resultados a nivel de pacientes tales como la mortalidad por todas las causas y los resultados cardiovasculares en la ERC.

6.3.3.2. Razones para la recomendación

Más altas concentraciones de fosfato sérico están asociadas con mortalidad y los datos experimentales sugieren que la concentración de fosfato sérico está directamente

relacionada con la enfermedad ósea, la calcificación vascular y la CVD. Las concentraciones de fosfato sérico, calcio y PTH están todas interrelacionadas en los pacientes con ERC. Hacen falta estudios aleatorizados que relacionen la modificación manipulación de estos parámetros y los resultados clínicos, pero la revisión sistemática indica que el control del fosfato más temprano puede ayudar a reducir las consecuencias clínicas iniciales de la ERC realacionada con la enfermedad metabólica ósea. De manera similar, no hay evidencia suficiente en el sentido de que algún aglutinante impacte de manera significativa los resultados a nivel de los pacientes.

Implicaciones para la práctica clínica y para la política pública. Los datos existentes sustentan la prevención de la hiperfosfatemia y del hiperparatiroidismo secundario en la ERC. En ausencia de hipercalcemia, no hay indicación para recetar aglutinantes de fosfato que son menos costo-efectivos que los agentes basados en calcio. Los datos actuales son insuficientes para hacer recomendaciones acerca de metas de niveles de calcio en sangre o de concentraciones de PTH que deben lograrse con el fin de reducir la mortalidad o la morbidez cardiovascular en personas con ERC que no requieren diálisis. La variabilidad del ensayo de PTH y de la vitamina D sigue siendo problemática y este asunto supera el alcance de este documento. Se recomienda al médico y a los administradores que aprecien este problema en el desarrollo de metas para la atención o umbrales para el tratamiento.

Áreas de controversia, confusión no consenso. Con respecto a los anteriores comentarios, los datos para sustentar los niveles de valores en laboratorio para la intervenciones, tipos de intervenciones, y valores objetivo sieguen siendo problemáticos. Por lo tanto, las recomendaciones para la terapia siguen siendo igualmente problemáticas y la práctica varía dependiendo de la localización y disponibilidad de los recursos. La probable correlación de síntomas con valores en sangre y el abordaje de las anomalías en laboratorio en ese contexto es un enfoque pragmático en la actualidad. Se solicita al no especialista que busque asesoría de expertos locales en busca de la mejor opinión para individuos específicos.

6.3.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

6.3.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO considera que se necesitan ensayos clínicos que comparen las estrategias tales como el reemplazo de la vitamina D, la restricción del fosfato dietético, los aglutinantes del fosfato, comparados entre ellos o contra placebo para abordar los desenlaces a nivel del paciente tales como la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en personas con ERC.

6.3.4. Suplementación de vitamina D y bifosfonatos en personas con ERC

41. No se sugiere prescribir de manera rutinaria suplementos de vitamina D o análogos de vitamina D, en ausencia de deficiencia sospechada o documentada, para suprimir concentraciones elevadas de hormona paratiroidea en personas con enfermedad renal crónica que no están en diálisis.

(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia moderada)

42. No se sugiere prescribir tratamiento con bifosfonatos en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m2 (Categorías TFG: G4 a G5) sin una fundamentación clínica sólida.

(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia moderada)

6.3.4.1. Resumen de la evidencia

Existe una cantidad sustancial de datos para sustentar la deficiencia de 25(OH)D en la población general y en las poblaciones con ERC(319, 335) que es probablemente multifactorial. Además de la deficiencia de 25(OH)D, se ha notado que existe un incremento progresivo en la prevalencia de la deficiencia de $1,25(OH)_2D$ con menor categoría de TFG, que ocurre antes de la deficiencia de 25(OH)D (Figura 16).

No se evidenció ninguna relación entre los niveles de 25(OH)D y $1,25(OH)_2D$, pero había una asociación fuerte entre la deficiencia de $1,25(OH)_2D$ y la concentración de PTH. Es importante mencionar que una ACR en orina más alta se asoció a niveles más bajos de $1,25(OH)_2D$ en valores TFG de < 60 ml/min/1,73 m^2.

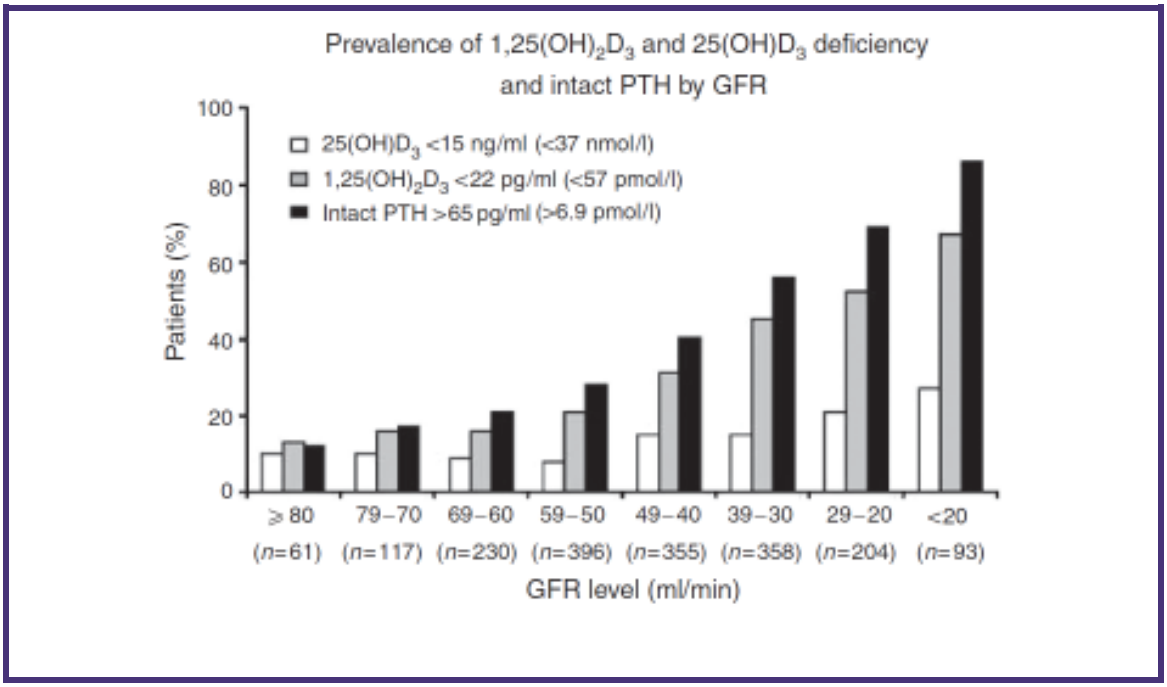


Figura 16. Prevalencia de la deficiencia de 1,25(OH)2D3, 25(OH)D3, e hiperparatiroidismo por intervalos según la TFG.

Abreviaturas: GFR, tasa de filtración glomerular; PTH, hormona paratiroidea. Adaptado con autorización de *Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levin A, Bakris, GL, Molitch M, et al.(319) Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronis kidney disease: results of a study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007; 71: 31-38*; en http://www.nature.com/ki/journal/v7/n1/pdf/5002009a.pdf

La importancia potencial de estas deficiencias se ha ilustrado en un número de estudios que examinan la relación entre los niveles bajos de 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$D y la mortalidad por todas las causas y cardiovascular en diferentes cohortes(335, 336).

A pesar de las asociaciones con la mortalidad, la revisión sistemática de los datos publicados a la fecha que evalúa los suplementos de vitamina D en pacientes con ERC, que no están en diálisis, ha mostrado solamente una mejoría en los desenlaces bioquímicos. Una serie de publicaciones(337, 338) han intentado resumir la eficacia de la terapia con vitamina D sobre los desenlaces bioquímicos, óseos, cardiovasculares y la mortalidad en personas con ERC que no requieren diálisis. No se encontró alguna formulación, ruta o esquema de vitamina D compuesta que altere el riesgo de mortalidad o la necesidad de diálisis aunque la vitamina D compuesta disminuyó de manera significativa las concentraciones de PTH en sangre. Ninguno de los estudios evaluó los resultados reportados en relación con la CVD, la enfermedad ósea, o la mortalidad.

Los bifosfonatos incrementan la densidad mineral ósea, reducen la pérdida ósea y reducen el riesgo de fracturas por fragilidad. La biodisponibilidad de las formulaciones intravenosas de bifosfonatos es del 100 % pero la biodisponibilidad de la formulación oral es apenas del 1-5 %. Cerca del 50-80 % del bifosfonato disponible es tomado por el hueso y el 20-50 % restante se excreta en la orina sin haberse metabolizado. Aunque los bifosfonatos orales

no han mostrado que afectan la función renal de manera adversa en personas con una TFG tan baja como de 15 ml/min/1,73 m^2, en el análisis *post hoc* de datos clínicos de pruebas no se ha validado evaluado bien su seguridad y eficacia en TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m^2 y los bifosfonatos intravenosos se han visto implicados en nefrotoxicidad, especialmente cuando se inyectan rápidamente (Tabla 24)(318, 339, 340). Así, desde la perspectiva de la seguridad del paciente, la recomendación sirve para limitar la exposición a este tipo de agentes en aquellas personas con de aquellos con función renal anormal.

6.3.4.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones tienen la intención de resaltar la falta de datos robustos para sustentar ya sea la medición o el tratamiento de la deficiencia de vitamina D en poblaciones con ERC que no estén en diálisis. Por lo anterior la recomendación le pide al clínico que evalúe la situación individual más a fondo. La definición internacionalmente aceptada de deficiencia de vitamina D es una concentración en sangre de < 20 ng/ml (< 50 nmol/l). Los niveles bajos de 25(OH)D son comunes en pacientes con ERC no dependiente de diálisis; las concentraciones de < 15 ng/ml (< 37 nmol/l) ocurren en por lo menos 12-15 % de los pacientes con ERC y son más prevalentes en niveles más bajos de la TFG, en individuos institucionalizados, en extremos etarios, y en ciertos grupos raciales. La deficiencia de 25(OH)D incrementa el riesgo de fractura y está asociado a una mayor mortalidad. A medida que la ERC evoluciona, los niveles de $1,25(OH)_2D$ caen progresivamente y están estrechamente asociados a concentraciones mayores de PTH. En personas con deficiencia de vitamina D, la suplementación con vitamina D incrementa la enfermedad mineral ósea y la fortaleza muscular, reduce los riesgos de fractura y caídas, y reduce la PTH. En ausencia de deficiencia, el tratamiento con vitamina D y compuestos relacionados no ha mostrado mejorar ni la mortalidad ni los resultados cardiovasculares.

El balance riesgo-beneficio de los bifosfonatos no se ha estudiado bien en las poblaciones con ERC. Las indicaciones para la terapia con bifosfonatos incluyen osteoporosis, terapia con corticosteroides, enfermedad maligna y enfermedad de Paget. En personas con ERC y categorías TFG > 60 ml/min/1,73 m^2 con osteoporosis y/o riesgo alto de fracturas, y en personas con una TFG entre 30-60 ml/min/1,73 m^2 con PTH normal, la osteoporosis y/o alto riesgo de fractura, el tratamiento debe ser el mismo que para la población general (aunque la modificación de la dosis puede ser necesaria, ver Tabla 22).

Tabla 22. Datos de resumen para bifosfonatos y ERC

Agente	Indicaciones	Dosis, frecuencia y vía de administración	Consideraciones especiales para ERC y notas a la prueba clínica
Alendronato	Osteoporosis post-menopaúsica Uso corticosteroide	10 mg al día. Oral 70 mg a la semana, oral	TFG < 35 ml/min/1,73 m^2: no recomendado No reportó eventos adversos específicos de ERC
Clodronato	Enfermedad ósea relacionada con malignidad	1,6-3,2 g al día, oral	TFG < 10 ml/min/1,73 m^2: contraindicado TFG 10-30 ml/min1,73 m^2: reducir dosis el 50 %

Agente	Indicaciones	Dosis, frecuencia y vía de administración	Consideraciones especiales para ERC y notas a la prueba clínica
Etidronato	Osteoporosis post-menopaúsica Uso corticosteroide Enfermedad de Paget	400 mg al día 14 días – oral 5-10 mg/kg al día hasta 6 mes	Deterioro renal leve: reducir dosis Deterioro renal moderado a severo: evitar No hay datos en ERC
Ibandronato	Enfermedad ósea relacionada con malignidad Osteoporosis post-menopaúsica	150 mg al mes, oral 3 mg c/3 meses, intravenoso	TFG < 30 ml/min/1,73 m^2: no recomendado No reportó eventos adversos específico de ERC
Pamidronato	Enfermedad ósea relacionada con malignidad Enfermedad de Paget	15-60 mg dosis única, intrav. 30 mg semanal por 6/sem, intravenoso	TFG < 30 ml/min/1,73 m^2: evitar LRA reportada
Risedronato	Osteoporosis post-menopaúsica Uso corticosteroide Enfermedad de Paget	5 mg al día, oral 35 mg semanal, oral	TFG < 30 ml/min/1,73 m^2 : contraindicado No reportó eventos adversos específico de ERC
Tiludronato	Enfermedad de Paget	400 mg al día por 3 meses	CrCl < 30 ml/min: contraindicado No hay datos para ERC
Zoledronato	Enfermedad ósea relacionada con malignidad Osteoporosis post-menopaúsica Enfermedad de Paget	4-5 mg dosis única, intravenoso	TFG < 30 ml/min/1,73m^2: evitar TFG < 60 ml/min/1,73m^2: reducción gradual dosis No hay datos para ERC, LRA reportada en no ERC

Abreviaturas: LRA, lesión renal aguda; ERC, enfermedad renal crónica; CrCl, aclaramiento de creatinina; TFG, tasa de filtración glomerular.

En personas con ERC en categorías más bajas de la TFG (< 30 ml/min/1,73 m^2), el diagnóstico correcto de osteoporosis se hace más complejo y otras formas de osteodistrofia renal requieren estrategias alternativas de tratamiento diferentes a la de la osteoporosis, deben excluirse antes de considerar el tratamiento con bifosfonatos. En personas con enfermedad ósea renal adinámica, con mayor probabilidad en categorías TFG más bajas, falta evidencia sobre beneficio o daño de los bifosfonatos en la fortaleza ósea o en la calcificación vascular.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Los suplementos de vitamina D mejoran los desenlaces bioquímicos de forma similar a los análogos de la vitamina D activa, con una carga menor de costos y efectos secundarios. La medición de la 25(OH)D es costosa y en la población con ERC y con deficiencia de vitamina D, la reposición de la vitamina D simple es la intervenció indicada hasta que haya nueva evidencia. Excepto para

fines educativos o investigativos, no es necesario medir los niveles de vitamina D en la práctica general. Dado el uso difundido de los bifosfonatos en los países desarrollados, especialmente en mujeres mayores que también tienen probabilidad de tener algún tipo de disfunción renal, la cesación de los bifosfonatos en ese grupo puede ser problemática. Es necesario monitorear la práctica clínica y entender las implicaciones de esta recomendación para poblaciones grandes que pueden estar beneficiándose o no de estos agentes.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Queda por determinar la dosis y la formulación apropiada de vitamina D, el rango objetivo del tratamiento, la frecuencia, vía de administración y la seguridad en diferentes niveles de gravedad de la ERC.

A pesar de estas preocupaciones, los datos de la atención primaria en los EEUU sugieren que la prescripción de bifosfonatos es común en las personas con ERC. Incluso en el subgrupo de personas con una TFG < 30 ml/min/1,73 m^2; el uso de los bifosfonatos fue similar al de la población sin ERC(341). Las personas con ERC en este estudio tuvieron siete veces más de probabilidad de recibir un bifosfonato que vitamina D activa. Se demostró incertidumbre similar acerca de la eficacia y seguridad de dicho tratamiento para personas con ERC en un estudio de personas bajo el cuidado de una unidad renal del Reino Unido[342]. La mitad de todas las personas a quienes se les recetaron bifosfonatos tenían una TFG < 30 ml/min/1,73 m^2 y, sin embargo, al 50 % de las personas con una TFG más alta y osteoporosis documentada no se les recetaron bifosfonatos.

6.3.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

6.3.4.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO considera que se requieren estudios adicionales para dilucidar si los bifosfonatos, a través de la reducción de la pérdida ósea en personas con estados pre-existentes bajos de pérdida ósea, se verían beneficiados o no con respecto a la calcificación ósea y vascular.

6.4. Acidosis

43. Se sugiere administrar tratamiento con suplementos orales de bicarbonato a personas con enfermedad renal crónica y concentraciones de bicarbonato sérico inferiores a 22 mmol/l, con el fin de mantener el bicarbonato sérico dentro del rango normal, a menos que esté contraindicado.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

La prevalencia y gravedad de la acidosis metabólica en personas con ERC crece progresivamente a medida que la TFG cae (Tabla 20). Las adaptaciones del riñón en la

excreción de ácidos previenen inicialmente una caída en la concentración de bicarbonato sérico pero a medida que la TFG sigue bajando por debajo de 40 ml/min/1,73 m^2, es normal que se desarrolle la acidosis metabólica.

6.4.4.1. Resumen de la evidencia

La acidosis metabólica crónica está asociada a un mayor catabolismo de proteínas, enfermedad ósea urémica, desgaste muscular, inflamación crónica, homeostasis deteriorada de la glucosa, función cardíaca deteriorada, progresión de ERC y mayor mortalidad(343-352). La sugerencia de que el tratamiento de la acidosis puede ser benéfico la hizo Richard Bright(353) por primera vez, después fue asumida de manera entusiasta por Arthur Osman(354) y explorada más por Lyon *et al.* quienes adelantaron un estudio cruzado de la suplementación con bicarbonato en 17 personas con falla renal moderada y sugirieron que al tratamiento con álcalis podría preservar la función renal(355). Rustom *et al*. describieron una reducción en el catabolismo tubular renal proximal y marcadores de lesión tubular después de $NaHCO_3$ oral, en 11 personas con deterioro renal leve/moderado (media Cr-EDTA TFG 46,2 ± 6,0 ml/min/1,73 m^2) y proteinuria (3,2 ± 0,8 g/24 horas)(356). Ellos sugirieron que el bicarbonato de sodio oral puede proteger el túbulo renal proximal y ayudar a demorar la progresión de la enfermedad renal. Mahur *et al.* aleatorizaron 40 sujetos con ERC leve a moderada a bicarbonato oral (1,2 mEq/kg de peso corporal) o placebo por tres meses y sugirieron que la corrección de la acidosis metabólica significativamente atenúa el aumento de la úrea en sangre(357). Un estudio aleatorizado más grande asignó 134 adultos con ERC moderada a grave (CrCl 15 a 30 ml/min/1,73 m^2/año) y bicarbonato en suero 16 a 20 mmol/l a suplementos de bicarbonato de sodio oral (1,82 ± 0,80 g/día) o cuidado estándar por dos años(358). Los desenlaces primarios fueron la tasa de disminución de la función renal, la proporción de sujetos con disminución rápida de la función renal (43 ml/min/1,73 m^2/año) y de ERC en últimos estadios (CrCl o10 ml/min [< 0,17 ml/s]). Los desenlaces secundarios fueron ingesta de proteína en la dieta, aspecto del nitrógeno proteico normalizado, albúmina en suero y la circunferencia media del brazo.

El bicarbonato sérico incrementó significativamente en el grupo bicarbonato pero, a pesar de la carga de sodio asociado, no hubo diferencias en el control de la tensión arterial, prescripción de antihipertensivos y diuréticos u hospitalización por falla cardíaca en comparación con el grupo control. La disminución en CrCl fue significativamente más lento en el grupo de bicarbonato comparado con los controles (5,93 versus 1, ((ml/min/1,73 m2, p < 0,0001), rápida progresión fue menos prevalente (9 versus 45 %, RR 0,15; IC 95 % 0,06-0,40; p < 0,001), y más pocos sujetos desarrollaron ERC en últimos estadios (6,5 versus 33 %, RR 0,13; IC 95 % 0,04-0,040; p < 0,001). Los parámetros nutricionales también mejoraron significativamente con el suplemento de bicarbonato. En un estudio no aleatorizado los efectos del suplemento de 1 mmol de bicarbonato equivalente por kg de peso corporal por día durante dos años usando citrato oral de sodio en 30 sujetos con nefropatía hipertensiva se comparó con 29 sujetos de control(359). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos iniciales, tensión arterial sistólica, niveles venosos de bicarbonato, o parámetros de función renal entre los dos grupos. Todos los sujetos estaban recibiendo inhibición de la enzima convertidora de angiotensina a lo

largo del estudio y la tensión arterial se controló a niveles similares en ambos grupos en un período corrido de 6 meses antes del inicio del estudio. En aquellos tratados con citrato de sodio oral, la excreción de la endotelina-1 en la orina y *la* N-acetil-*beta*-D-glucosaminidasa fueron, cada una, significativamente inferiores mientras que el índice de la disminución de la TFG fue significativamente más lenta después de 24 meses de tratamiento en comparación con el grupo de control.

6.4.4.2. Razones para la recomendación

Las concentraciones de bicarbonato sérico inferiores a 22 mmol/l están asociadas a un riesgo mayor de progresión de la ERC y a mayor riesgo de muerte. Por el contrario, las concentraciones de bicarbonato sérico mayores a 32 mmol/l están asociadas a un riesgo mayor de muerte independientemente del nivel de la función renal. Pequeños estudios sobre el uso de complementos de álcalis han demostrado una reducción en la progresión de la ERC y una mejoría en la condición nutricional de las personas con ERC. Esta recomendación es, por ende, redactada para reflejar los beneficios potenciales del bicarbonato oral para mantener las concentraciones de bicarbonato sérico dentro del rango normal, pero la palabra “sugiere” en la recomendación refleja la falta de evidencia robusta sobre la cual sustentarla(355).

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. El uso de bicarbonato de sodio o de carbonato de calcio como fuente de álcalis no debe presentar dificultades financieras en la mayoría de las prácticas o jurisdicciones.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Un interés potencial relacionado con el tratamiento de pacientes con ERC con bicarbonato de sodio o citrato de sodio es la posible carga asociada de sodio. Un estudio híbrido de 200 mmol/día (17 g/día) de bicarbonato de sodio versus 220 mmol/día (12 g/día) de cloruro de sodio en 10 sujetos con ERC severa (CrCl 2,5-16,8 ml/min [0,04-0,28 ml/s] en una dieta extremadamente baja en sodio mostró que el cloruro de sodio, y no el bicarbonato de sodio, producía un aumento de peso y de tensión arterial(360). Un estudio posterior de seguimiento sugirió que si los consumos dietéticos de cloruro de sodio están cerca de la tolerancia máxima, entonces los suplementos de bicarbonato de sodio debe acompañarse de una reducción en el consumo de cloruro de sodio para mantener el equilibrio del sodio(361). Dada la carencia de ensayos clínicos grandes y a largo plazo, muchos no están convencidos todavía de que esta es una recomendación razonable y es por lo tanto controversial.

6.4.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

6.4.4.4. Brechas en la investigación

El grupo de trabajo para la adopción de la GPC para Colombia consideró necesario contar con los valores de concentraciones séricas de bicarbonato en regiones como Bogotá, pues los usados para elaborar la recomendación de la guía KDIGO son obtenidos con

poblaciones ubicadas a nivel del mar. Los resultados obtenidos permitirán ajustar el nivel propuesto (<22 mmol/l), en caso de requerirse, para iniciar el tratamiento para la acidosis. Por lo tanto se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los valores normales de las concentraciones de bicarbonato en suero para regiones diferentes a las ubicadas en el nivel del mar en Colombia?

7. RECOMENDACIONES SOBRE OTRAS COMPLICACIONES DE LA ERC: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, DOSIS DE MEDICAMENTO, SEGURIDAD DEL PACIENTE, INFECCIONES, HOSPITALIZACIONES

Esta capítulo recoje una serie de temas importantes que impactan los desenlaces de personas con ERC. Está orientado a la enfermedad cardiovascular (CVD), interpretaciones de pruebas para la CVD, infecciones, vacunaciones, hospitalizaciones, medicamentos y la seguridad del paciente. Estas recomendaciones permiten a los médicos apreciar los matices específicos relacionados con las pruebas y la administración de medicamentos en este tipo de pacientes alertándolos sobre el hecho de que muchas pruebas comunes no pueden ser útiles en personas con ERC para su diagnóstico o tratamiento. Estuvo más allá del alcance de la guía y de la revisión de evidencia evaluar totalmente la sensibilidad y especificidad de todas las pruebas en diferentes grupos de pacientes con ERC. Sin embrago, el estudio realizado puede ser puesto en consideración para futuras investigaciones.

7.1. Enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular

En estudios poblacionales se demostrado un riesgo creciente de muerte y mortalidad cardiovascular cuando la TFG cae por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2 o cuando la albumina se detecta en el análisis de orina. Esto no se explica mediante un aumento en los factores de riesgo tradicionales. Existen factores de riesgo específicos de la ERC asociados con una ERC más avanzada que impulsan altas tasas de mortalidad y morbilidad incluso en edades tempranas. Las personas con ERC tienen mayor probabilidad de experimentar un evento cardiovascular que evolucione hacia la ERC en últimos estadios, un diagnóstico peor con una mortalidad más alta luego de un infarto agudo de miocardio, y un riesgo mayor de infarto agudo del miocardio recurrente, insuficiencia cardíaca y muerte cardíaca repentina. El manejo de factores de riesgo cardiovasculares, tales como la tensión arterial mejorada y el control de diabetes, también reduce la progresión de la ERC.

7.1.1. Riesgo de enfermedad cardiovascular

> 44. Se recomienda considerar en riesgo creciente de enfermedad cardiovascular a todas las personas con enfermedad renal crónica
>
> ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)***

7.1.1.1. Resumen de la evidencia

Los grandes estudios de cohorte han demostrado la fuerte e independiente asociación entre la CVD (síndrome coronario agudo (ACS), derrame cerebral, insuficiencia cardíaca y muerte

cardíaca repentina) y la ERC por categoría de la TFGe, después del ajuste de factores de riesgo de CVD conocidos, la historia de eventos de CVD y la proteinuria. En aquellos con una TFGe de 45-49 ml/min/1,73 m^2, el riesgo crece en 43 % y en aquellos con una TFGe por debajo de 15 ml/min/1,73 m^2, el riesgo aumenta en 343%(48). Aunque la gente con la categoría G5 de la TFG (TFG < 15 ml/min/1,73 m^2) está en el riesgo más alto de un evento CVD, habrá más eventos en personas con categorías G3a-G3b (TFG de 30-59 ml/min/1,73 m^2) debido a la prevalencia más alta de estas categorías(362). Estos eventos ocurren en personas jóvenes con ERC, lo que sugiere que la ERC promueve la CVD a una tasa acelerada(363). Este pronóstico después de un evento agudo se relaciona con el nivel de la TFG con un aumento significativo en la mortalidad cuando la TFGe cae por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2(364-366).

La albuminuria se asocia con la duración y gravedad de la hipertensión, un perfil de lípidos adverso con niveles más altos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas totales y bajos niveles de HDL-C(367) y anormalidades de coagulación. La presencia de niveles más altos de proteinuria incrementan el riesgo de mortalidad y de infarto agudo del miocardio independientemente del nivel de la TFGe(368). Muchos estudios han demostrado bajos niveles de albumina urinaria asociada con el riesgo creciente de CVD en personas con diabetes independiente de la función renal; sin embargo, los estudios poblacionales de individuos no diabéticos han confirmado que incluso pequeñas cantidades de albuminuria se asocian con un riesgo mayor de CVD. En el estudio de *Third Copenhagen*, en personas con microalbuminuria, el riesgo de enfermedad coronaria se incrementó independientemente de la edad, sexo, función renal, diabetes, hipertensión y lípidos del plasma(368). El *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* demostró que en cohortes de práctica general había un aumento en la mortalidad cardiovascular cuando la ACR (relación de albumina creatinina) es mayor que 30 mg/g (3 mg/mmol)(15). El análisis de datos del estudio *Heart Outomes Prevention Evaluation* (HOPE) demostró que cualquier grado de albuminuria es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares en individuos con o sin diabetes(369). La falta de un umbral de albuminuria para riesgo cardíaco también se confirmó en el estudio HUNT 2(370) y el estudio *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE) en pacientes con LVH (hipertrofia ventricular izquierda)(371). La albuminuria y la baja TFGe fueron factores de riesgo de mortalidad cardiovascular sinérgica en el estudio HUNT 2 y usando tanto la ACR como la TFGe mejoró la estratificación de riesgo cardiovascular en todos los niveles de edad, pero en particular en personas con 70 o más años(370).

En el estudio de cohorte MDRD de pacientes con categorías de G3A-G4 (TFG 15-59 ml/min/1,73 m^2), el nivel de cistatina C se asoció fuertemente con mortalidad por todas las causas y por causa cardiovascular particularmente en la vejez(372). El análisis de datos de MESA y el *Cardiovascular Health Study* (CHS), demostraron que el peor pronóstico de CVD, insuficiencia cardíaca y ERC progresiva se encontró en sujetos con ERC diagnosticada usando la ecuación basada en cistatina C(373).

La LVH es común en la ERC, se conoce por reflejar el daño en el órgano blanco y se asocia con un aumento en la mortalidad cardiovascular en la ERC(373). También es importante considerar el papel de los factores de riesgo específicos de la ERC, particularmente en

pacientes con la ERC más grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m^2) y corregirlos donde sea posible. Se ha considerado que la anemia cumple un papel particular en el desarrollo temprano de la CVD en personas con ERC. Aunque el tratamiento de la anemia se asocia con bienestar mejorado y capacidad de ejercicio mayor, los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados de corrección de anemia han sugerido que la corrección total de la anemia no es aconsejable en personas con TFG menor (< 60 ml/min/1,73 m^2). Un metanálisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados comparando diferentes niveles de Hb objetivo sugiere un aumento en la mortalidad y peor control de tensión arterial con objetivos de tratamiento mayores, independientemente de la categoría de la TFG(374, 375). Aquellos pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (LVH) en la línea base, un indicio del daño del órgano objetivo, el cual se presentó en 47 % del estudio *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta Trial* (CREATE), tuvieron resultados cardiovasculares significativamente peores cuando fueron tratados con los objetivos más altos(376).

Se encontraron anormalidades de metabolismo mineral con baja 1,25-dihidroxivitamina D y hormona paratiroidea que ocurrían temprano en la ERC en el estudio *Study for the Evaluation of Early Kidney disease* (SEEK), a pesar de que el calcio y el fosfato séricos usualmente fueron normales hasta que la TFGe cayó por debajo de 40 ml/min/1,73 m^2(319). Una asociación entre un fosfato sérico elevado y mortalidad cardiovascular se demostró en un estudio prospectivo de personas con ERC, esto también se consideró asociado con bajos niveles de vitamina D(377).

7.1.1.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación se formula de esta manera para reflejar las fuertes e independientes asociaciones entre la TFG y las categorías de albuminuria y el riesgo de CVD en personas con ERC.

7.1.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

7.1.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

7.1.2. Manejo de enfermedad cardiovascular

45. Se recomienda ofrecer el mismo nivel de atención para cardiopatía isquémica en pacientes con ERC independientemente de la comorbilidad renal.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

46. Se sugiere ofrecer tratamiento con agentes antiplaquetarios a los adultos con enfermedad renal crónica, en riesgo de eventos arterioescleróticos, a menos que haya un riesgo mayor de hemorragia que debe confrontarse con los posibles beneficios cardiovasculares.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

7.1.2.1. Resumen de la evidencia

El mantenimiento de la salud cardiovascular a la larga impacta la "salud renal" dados los vínculos entre la función cardíaca, la perfusión renal, la ateroesclerosis y la glomeruloesclerosis. Los detalles de esta biología compleja están más allá del alcance de esta GPC, pero pueden encontrarse en las referencias clave más adelante.

Existe evidencia en la población general que el dejar de fumar se asocia con una reducción del riesgo cardiovascular. En la ERC hay evidencia de que el fumar se asocia con la progresión de la enfermedad renal, aunque no existen datos que apoyen el dejar de fumar y el retraso de la progresión(378).

Las personas con ERC han reducido los niveles de fuerza muscular y actividad aeróbica. En aquellas que no están en diálisis, se muestra que el entrenamiento en ejercicio mejora la capacidad funcional y la tensión arterial(379).

La pérdida de peso en los pacientes con ERC obesos puede reducir la tasa de declinación en la función renal, la proteinuria y la tensión arterial(300).

El estudio *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP)(380) es el ensayo clínico aleatorizado más largo en personas con ERC hasta la fecha. Los resultados demuestran que una estrategia de reducción de lípidos que incluyó dosis fija de simvastatina y ezetimiba resultó en una reducción de 17 % en los eventos de ateroesclerosis, cuando se comparan con placebo. El estudio incluyó a aquellos con una TFGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2, edad mayor a 40 años; este es un estudio internacional que incluyó más de 9000 sujetos alrededor de todo el planeta. La estrategia de disminución de lípidos fue efectiva y segura. Las metas de niveles de lípidos no se han establecido específicamente para personas con ERC. Las estrategias de tratamiento deben implementarse de acuerdo con las recomendaciones actuales para poblaciones de alto riesgo.

La guía *KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease(381)* recomendó tratamiento con estatinas o terapia combinada de estatinas y ezetimiba en adultos con edad mayor a 50 años y TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2, no tratados con diálisis o trasplante (G3a a G5); en adultos de 50 años o más con ERC y una TFGe igual o superior a 60 ml/min/ m^2 (G1 a G2) recomendó tratamiento con estatinas; en adultos con edad entre 18 y 49 años con ERC que no han iniciado diálisis o terapia de reemplazo renal sugirió tratamiento con estatinas en personas con uno o más de estos factores: enfermedad coronaria conocida, diabetes mellitus, accidente isquémico; para adultos con ERC dependientes de diálisis no sugirió iniciar terapia con estatinas o terapia

combinada de estatinas y ezetimiba; si los adultos ya estaban recibiendo terapia con estatinas o terapia combinada de estatinas y ezetimiba en el tiempo de inicio de la diálisis sugirió su continuación; y, en receptores de trasplante renal, sugirió tratamiento con una estatina.

Los beneficios de la aspirina en personas con ERC e hipertensión se demostraron en un análisis *post hoc* del ensayo *Hypertension Optimal Treatment* (HOT)(382). Jardine *et al.* reportaron que entre cada 1000 personas con una TFGe < 45 ml/min1,73 m^2 tratadas por 3,8 años, se evitarán 76 eventos cardiovasculares mayores y 54 muertes por todas las causas, mientras que ocurrirán 27 sangrados mayores en exceso. Llegaron a la conclusión que un aumento del riesgo de hemorragia grave parece estar superado por los beneficios sustanciales. El clopidogrel se utiliza como alternativa a la aspirina, pero se ha demostrado que la ERC se asocia con un aumento en la reactividad plaquetaria y hay resistencia al clopidogrel en personas con ERC, diabetes, y CVD(383). El ensayo *Clopidogrel for Reduction of Events During Observation* (CREDO) concluyó que el clopidogrel en la ERC leve o moderada puede no tener el mismo efecto benéfico en comparación con personas sin ERC. Los sujetos con función renal normal que han recibido 1 año de clopidogrel tuvieron una marcada reducción en muertes, infarto del miocardio o derrame cerebral en comparación con los que recibieron placebo (10,4 % contra 4,4 %, P < 0,001), mientras que aquellos con ERC leve y moderada no tienen una diferencia significativa en los resultados con la terapia de clopidogrel versus placebo (leve: 12,8 % contra 10,3 %, P = 0,30; moderada: 13,1 % frente a 17,8 %, P = 0.24). El uso de clopidogrel se asoció con un mayor riesgo RR de hemorragia mayor o menor, pero este riesgo aumentado no fue diferente con base en la función renal(384).

7.1.2.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones se formulan de esta forma para reflejar el cuerpo creciente de evidencia que sugiere que el tratamiento de los factores de riesgo tradicionales en los pacientes con ERC es benéfico, y que los intentos por modificar o descartar investigaciones y terapias usuales no son necesarios en los pacientes con ERC. En la medida que las poblaciones con ERC han sido poco estudiadas, aunque de manera probablemente inadvertida incluidas en estudios poblacionales más grandes, los fundamentos para la modificación de factores de riesgos son similares a los de la población general. La modificación de los factores de riesgo incluye:

1. Dejar de fumar.
2. Practicar ejercicio.
3. Reducción de peso hasta los niveles óptimos.
4. Modificación de lípidos reconociendo que la reducción de riesgos asociada con la terapia de estatinas en adultos con ERC es relativamente constante a lo largo de una amplia gama de los niveles colesterol de línea base de lipoproteínas (LDL-C) de baja densidad.
5. Control óptimo de diabetes HbA_{1C} < 7% (53 mmol/mol).
6. Control óptimo de tensión arterial hasta < 140/90 mm Hg o < 130/80 mm Hg en aquellos con ERC y dependiendo del grado de proteinuria (vea recomendaciones 3.1.4 y 3.1.5)

7. La aspirina se indica para prevención secundaria pero no para prevención primaria.
8. Corrección de anemia para blancos individualizados (vea *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in ERC)(312).*

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Una evaluación completa del riesgo de CVD en una persona con ERC debe incluir una estimación de la TFG y una evaluación cuantitativa de la albuminuria. El aspecto clave de estas recomendaciones es asegurar que las personas con ERC no sean privadas de las estrategias de tratamiento que, se sabe, son eficaces en la población general.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Muchas de las herramientas tradicionales de evaluación del riesgo cardiovascular no se ajustan a la presencia de ERC temprana. Cualquier herramienta también debe ajustarse al nivel de la TFGe debido al riesgo creciente asociado con niveles más bajos de la función renal. La ecuación de riesgo de Framingham subestima hechos reales en una población con ERC, pero en la actualidad no existen herramientas diferentes validadas que cuantifiquen mejor el riesgo cardiovascular o la mortalidad en poblaciones con ERC.

La proteinuria se considera como un signo de daño en órganos objetivo y por lo tanto se asocia con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, la evaluación del riesgo debe incluir también la presencia de albuminuria. Existen pocos estudios que demuestran que apuntar a la reducción de la proteinuria se relaciona con una reducción del riesgo cardiovascular, aunque varios estudios que han apuntado a la interrupción del sistema renina angiotensina aldosterona (y en los que también se ha demostrado la disminución de proteína en la orina) han demostrado un beneficio.

Debe contarse con una herramienta de evaluación de riesgos adecuada para evaluar el riesgo en personas con ERC. La adición de la presencia de ERC a los factores de riesgo convencionales en la población de Reykjavik aumentó la discriminación, pero no aumentó el riesgo al mismo grado que el tabaquismo o la diabetes(385). En el *Framingham Heart Study*, la TFG categoría 3b (TFG 30-44 ml/min/1,73 m^2) se asoció con la enfermedad cardiovascular, pero no equivalente a la anterior CVD(386).

La modificación del estilo de vida no se ha estudiado en ensayos de gran tamaño en las personas con ERC, aunque dejar de fumar, el logro de peso óptimo, el ejercicio regular y la restricción de sal deben verse como objetivos razonables.

7.1.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

7.1.2.4. Brechas en la investigación

El grupo de trabajo para la adopción de la guía para Colombia consideró necesario disponer de recomendaciones específicas para el manejo de la dislipidemia en pacientes con ERC

por lo que sugiere el desarrollo de una guía de práctica clínica para el manejo de estas condiciones.

7.1.3. Manejo de falla cardíaca

47. Se sugiere ofrecer la misma atención para la falla cardíaca a las personas con enfermedad renal crónica como la que se ofrece a las personas sin enfermedad renal crónica.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica y falla cardíaca, cualquier escalamiento en la terapia y/o deterioro clínico debe llevar a la monitorización de la tasa de filtración glomerular estimada y de la concentración del potasio sérico.

7.1.3.1. Resumen de la evidencia

En un contexto ambulatorio, la TFG normal es inusual en la insuficiencia cardíaca. Un estudio de la *Alberta Heart Function Clinic* encontró que en las personas con una fracción de eyección del ≤ 35 %, las categorías G3a y G3b (TFG 30-59 ml/min/1,73 m^2) de la TFG estaban presentes en 40 %, y 16 % de las personas eran categorías G4 o G5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m^2) de la TFG(387). Este estudio demostró un aumento del 1 % en la mortalidad asociada con cada caída de 1 ml/min en la CrCl, lo que es una prueba de la clara relación entre la función renal y el desenlace para las personas con ERC e insuficiencia cardíaca. El metanálisis de 16 estudios realizado por Smith *et al.* con más de de 80.000 personas con insuficiencia cardíaca mostró que la insuficiencia renal estuvo presente en el 63 % de las personas y se asoció con un aumento de la mortalidad en todo el rango de la función renal, con un HR ajustado de 1,56 (IC 95 %: 1,53-1,60)(388). En el programa *Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) con candesartán en insuficiencia cardíaca, 36 % de los sujetos tenían TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 que se asoció con un aumento de la mortalidad y la hospitalización, independientemente de la fracción de eyección(389). El *Digitalis Intervention Group* (DIG) identificó una TFG de 50 ml/min como un umbral de riesgo para el aumento de riesgo de mortalidad en personas con insuficiencia cardíaca(390). Smith *et al.* Demostraron que la mortalidad a 1 año después del ingreso por insuficiencia cardíaca fue de 29 % en personas con función renal normal, pero de 52 % en aquellos con deterioro renal moderado a grave(391). Anand *et al.* también demostraron una asociación independiente entre la presencia de proteinuria de tira de reactiva presente en 8 % de los sujetos y la mortalidad creciente en insuficiencia cardíaca(392).

En el estudio *Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease* (APPROACH) de las personas con insuficiencia cardíaca relacionados con la enfermedad de arterias coronarias (CAD), 39 % tenían CrCl < 60 ml/min (< 1 ml/s). Este estudio también

demostró que el nivel de la función renal era un mejor indicador de pobres resultados que la anatomía cardíaca(393). En personas admitidas en el hospital con insuficiencia cardíaca, el aumento de la concentración de SCr se asocia con una estancia hospitalaria más prolongada y un peor resultado(394).

La hipertrofia ventricular izquierda (LHV) está presente en el 40 % de las personas con ERC(395), aumentando progresivamente a medida que la función renal declina(396). Ha *et al*. Demostraron la hipertrofia ventricular izquierda en 87 % de las personas con ERC previa a la diálisis(397). Parfrey *et al.* en un estudio de 432 personas que se encontraban antes de la diálisis, encontraron que sólo 16 % tenía un ecocardiograma normal, mientras que 41 % tenían LVH concéntrica, 16 % disfunción sistólica y 28 % dilatación ventricular izquierda(398). La LVH se relacionó con mayor carga de trabajo causada por la rigidez arterial y la hipertensión, y en los niveles más bajos de la TFG, sobrecarga de volumen. Las alteraciones en el equilibrio de electrolitos, la anemia, el metabolismo óseo, la uremia, el estrés oxidativo, la inflamación y otros mecanismos inflamatorios juegan un papel(399).

La mayoría de las personas con ERC desarrollan hipertrofia concéntrica del miocardio(397) con la fibrosis intersticial y la miocardiopatía asociada a la ERC, lo que lleva a la rigidez ventricular izquierda(395). Esto se traduce en insuficiencia cardíaca diastólica; las personas con ERC tienen mayor mortalidad por insuficiencia cardíaca diastólica que falla cardíaca sistólica(400), la insuficiencia cardíaca diastólica es más común en mujeres mayores con hipertensión y/o diabetes(401).

La hipertrofia ventricular izquierda se asocia particularmente con anemia, y una caída de la Hb a menos de 12.8 g/dl (128 g/l) se asocia con el crecimiento del ventrículo izquierdo en pacientes con ERC temprana(402). Los niveles inferiores de Hb se asocian con un mayor riesgo de muerte y hospitalización en la insuficiencia cardíaca(403). Otras afecciones cardiovasculares, por ejemplo infarto de miocardio y fibrilación auricular, son más comunes en la ERC y puede exacerbar la insuficiencia cardíaca.

Es importante tener en cuenta que en un estudio de una población de mayor edad (edad > 64 años), la insuficiencia cardíaca fue un predictor independiente de la rápida disminución de la función renal(404).

La terapia estándar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica incluye un IECA o ARA y un beta bloqueador beta con indicación de uso para insuficiencia cardíaca como bisoprolol o carvedilol. El metanálisis de 25 ensayos de bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) en personas con ERC o proteinuria demostró una reducción en el riesgo de insuficiencia cardíaca y la reducción en resultados cardiovasculares(405). El análisis de subgrupos para el ensayo *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) demostró el efecto beneficioso de valsartán en personas con ERC, y que el valsartán redujo la TFGe en la misma cantidad en personas con y sin ERC(392). El candesartán también fue clínicamente efectivo en el estudio CHARM independientemente de la función renal subyacente(389) mientras que el irbesartán se asoció con una reducción de 23 % en la admisión hospitalaria relacionada con la insuficiencia cardíaca en personas con nefropatía debida a diabetes tipo 2(406). Los análisis de datos sobre bisoprolol en el estudio *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II* (CIBIS II)(407) identificaron 32 % de sujetos

con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2. Estos sujetos tenían más probabilidades de morir o ser ingresados en el hospital que aquellos con TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m^2. Sin embargo, mostraron un beneficio similar con el tratamiento con bisoprolol. Un análisis *post hoc* de los datos sobre el carvedilol en los ensayos del control de supervivencia post-infarto del carvedilol en la disfunción ventricular izquierda (CAPRICORN) y de supervivencia acumulada aleatorizada prospectiva de carvedilol (COPERNICUS) identificó 60,8% de los participantes con una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m^2(408). El carvedilol fue bien tolerado por los pacientes con ERC y disminuyó la mortalidad por todas las causas, por cardiovascularidad y por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, surgieron dudas sobre los beneficios en caso de que la TFGe ≥ 45 ml/min/1,73 m^2.

Antagonistas de la aldosterona se incluyen en el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca, por lo general además de un IECA o ARA, lo que lleva a asuntos relacionados con el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en personas con las TFG inferiores. En un estudio de la terapia de espironolactona en insuficiencia cardíaca grave, Pitt *et al.*(409) incluyeron sujetos con concentraciones de SCr hasta 2.5 mg/dl (221 µmol/l). Hubo una reducción de 30 % en la mortalidad con espironolactona y la incidencia de hiperpotasemia fue baja. Sin embargo, una revisión de la práctica en el mundo real demostró un aumento significativo en la hiperpotasemia con la combinación de bloqueo de RAAS y un antagonista de la aldosterona, destacando la necesidad de vigilar atentamente con la introducción de la terapia combinada(410).

En el estudio APPROACH sobre el tratamiento especializado de la insuficiencia cardíaca, los sujetos con enfermedad arterial coronaria y ERC, a pesar de estar en alto riesgo, eran menos propensos a tomar los IECA, betabloqueadores, estatina y aspirina. Este estudio demostró que esos sujetos que tomaban beta bloqueadores tenían menor mortalidad, sin embargo, los IECA sólo fueron benéficos cuando la TFGe fue > 60 ml/min/1,73 m^2(393).

7.1.3.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación está formulada de esta manera para hacer conscientes a los médicos clínicos de que las personas con ERC e insuficiencia cardíaca deben recibir por lo menos igual beneficio de la terapia para la insuficiencia cardíaca dada a las personas sin ERC, pero que los tratamientos para la insuficiencia cardíaca (en particular, aumento del bloqueo del RAAS y tratamiento con diuréticos) puede conducir a cambios significativos en las concentraciones de la TFG y el potasio sérico. Esto no implica que dicha terapia deba evitarse, sino sólo que los médicos sean conscientes de esta posibilidad, la supervisen, y la entiendan en el contexto de los riesgos y beneficios individuales.

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo que puede ser causada por cualquier trastorno cardíaco estructural o funcional que perjudique la función de bombeo del corazón y tiene una alta mortalidad. Dentro de la población general, las causas más comunes de insuficiencia cardíaca son la enfermedad isquémica cardiaca de corazón isquémico que causa la disfunción sistólica ventricular izquierda y la enfermedad cardíaca hipertensiva con hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica. Así, las personas con ERC tienen un riesgo mayor a ambas enfermedades. Los medicamentos basados en

evidencia para la insuficiencia cardíaca impactan en la TFG por lo que los médicos tienen que estar alerta a ello. Los cambios en la TFG son a menudo transitorios y una tendencia al descenso en la TFG no se sostiene si todos los otros aspectos de la atención y el estado clínico son estables. Se requiere monitorización y el seguimiento cercano.

Implicaciones para la práctica clínica y política pública. El síndrome cardio-renal, una deficiencia de la función renal en presencia de enfermedades del corazón, es un marcador de peor diagnóstico. Además de la TFG, la presencia y la gravedad de la albuminuria y la anemia ayudan en el pronóstico y tratamiento(411).

En el caso en que el vínculo entre la LVH y la insuficiencia cardíaca en la ERC es tan fuerte y el resultado pobre para las personas con LVH, se deben hacer esfuerzos para optimizar la atención particularmente la PS. Hay una falta de evidencia sólida para el tratamiento médico óptimo de la insuficiencia cardíaca, específicamente en personas con ERC; sin embargo, la prevalencia de personas con ERC temprana es tan alta en los ensayos de insuficiencia cardíaca que podemos aplicar el tratamiento estándar a estas personas. Para aquellas personas con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2, la situación es menos clara(408, 412).

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Existen dificultades para hacer el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en personas con ERC, específicamente la insuficiencia cardíaca diastólica. Los biomarcadores tales como péptido natriurético tipo-B (BNP) pueden estar anormalmente elevados en la ERC, pero pueden o no pueden ser tan sensibles al tratamiento o diagnóstico preciso en las personas con ERC (véase el capítulo 4.2). Hay poca evidencia para guiar el tratamiento de la disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con ERC y la evidencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica generalmente es insuficiente. Sin embargo, hay evidencia de que los medicamentos para mejorar los resultados de las personas con insuficiencia cardíaca son subutilizados en las personas con ERC.

7.1.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

7.1.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO considera que el manejo adecuado de las complicaciones metabólicas de la ERC que pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca debe aclararse y sugiere la realización de estudios clínicos sobre el papel de la terapia de dispositivos en personas con ERC (por ejemplo, marcapasos, desfibriladores, etc.).

7.2. Advertencias cuando se interpretan exámenes de CVD en personas con ERC

7.2.1. BNP/N-Terminal proBNP (NT-proBNP)

48. En personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5), se recomienda interpretar las concentraciones séricas de péptidos natriuréticos BNP/NT-proBNP con cautela y en relación con la tasa de filtración glomerular con respecto al diagnóstico de la falla cardíaca y la evaluación de la situación del volumen.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

A medida que disminuye la TFG, la prevalencia y gravedad de las anomalías cardiovasculares aumentan y son aceptadas como las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con ERC. La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en personas con ERC expresa un diagnóstico peor que cualquier condición aislada. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y el tratamiento agresivo de la ICC son altamente deseables. Varios biomarcadores cardíacos (es decir, los péptido natriuréticos BNP y las troponinas cardíacas) parecen tener importancia clínica creciente y facilidad incrementada para la detección y la estratificación de la ICC. El estímulo para la secreción de estos biomarcadores es la carga hemodinámica (es decir, estiramiento de miocardio) y su secreción se relaciona con la gravedad de la ICC y el grado de disfunción ventricular izquierda. Por tanto, son marcadores útiles para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en pacientes con función renal normal. Sin embargo, cuando la TFGe es inferior a 60 ml/min/1,73 m^2, la precisión de los niveles plasmáticos de BNP y NT-proBNP para la detección y la estratificación de la ICC se vuelven poco fiables y el grado de respuesta al tratamiento no se conoce.

7.2.1.1. Resumen de la evidencia

Los péptidos natriuréticos pertenecen a una familia de hormonas peptídicas circulatorias ya sea de origen celular de miocardio (péptido natriurético atrial [ANP] y BNP) o de origen de células endoteliales (tipo C)(412, 413) y juegan un papel importante en la regulación de tensión arterial y volumen de fluidos corporales por su acciones natriuréticas y diuréticas, dilatación arterial, e inhibición del RAAS(414). Los péptidos natriuréticos para el diagnóstico de la ICC han sido un gran avance de diagnóstico en cardiología, donde la determinación de su concentración en el suero puede ayudar a identificar a los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda(415, 416).

Las concentraciones de péptidos natriuréticos aumentan en personas con ICC y otras enfermedades cardiovasculares, como consecuencia de la sobrecarga de presión y volumen(417, 418). Entre las personas con LVH progresiva, las concentraciones de NT-proBNP son típicamente elevadas en proporción al grado de aumento de masa ventricular izquierda.

En general, los niveles de BNP proporcionan un mejor índice de masa y carga ventricular izquierda que los niveles de ANP, y los BNP han surgido como un biomarcador superior al ANP para aplicaciones clínicas que implican a la ICCICC y disfunción ventricular izquierda(412-419). La NT- proBNP puede tener ventajas analíticas sobre el BNP a causa de una mayor estabilidad debido a una vida media más larga. La causa de un nivel de BNP elevado es de origen multifactorial y puede reflejar disfunción cardíaca y/o cambios en la función renal(420). Dado que se mostró que la disfunción renal afecta intrínsecamente los niveles de BNP en algunos estudios, se ha cuestionado el valor diagnóstico de los niveles de BNP en presencia de ERC(421, 422).

En las primeras investigaciones se planteó la hipótesis de que la medición de los péptidos natriuréticos podría ser de utilidad en el monitoreo del exceso de volumen de líquidos y el peso seco de las personas que requieren diálisis(423), pero esto no ha sido demostrado y la importancia de los péptidos natriuréticos plasmáticos y su papel clínico en la diálisis permanece poco claro(412).

Aunque varios estudios revelaron niveles mayores de BNP cuando se redujo la TFG, los resultados de otros estudios sugieren que la relación entre la función renal y los niveles de BNP puede ser más fuertemente dependientes de factores cardíacos y relacionados con el volumen(424-426). Para probar esta hipótesis, Tagore *et al*. estudiaron los niveles de BNP en una cohorte de 143 sujetos clínicamente euvolémicos con ERC en quienes la ausencia de enfermedad cardíaca se validó clínicamente, validados y encontró que los niveles plasmáticos de BNP fueron independientes de la TFG(424). Suresh y Farrington(427) estudiaron personas con diálisis y concluyeron que los niveles de BNP fueron predictivos de la presencia de disfunción ventricular izquierda, eventos cardíacos, y la supervivencia en la presencia de enfermedad renal terminal, lo que sugiere que los niveles de BNP pueden ser de carácter informativo a través de la gama completa de la función renal e incluso en su ausencia. Según lo establecido por varios estudios, el nivel de la NT-proBNP es un fuerte marcador de pronóstico tanto en la población general(428) como en diversos estados de enfermedad, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva y aguda(429, 430), enfermedades coronarias(431, 432), e hipertensión(433).

7.2.1.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación tiene la intención de recordar a los médicos que a pesar de la prevalencia de la sobrecarga de fluidos y el aumento de la insuficiencia cardíaca con menores categorías de la TFG, el BNP se vuelve menos fiable como un predictor de la sobrecarga de líquidos y la insuficiencia cardíaca a TFG inferiores. A pesar de que se asocia con peores resultados, los valores de corte indicativos de la insuficiencia cardíaca en la población en general pueden o pueden no ser apropiados, y los cambios en los valores con tratamiento pueden o no tener el mismo significado.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Dado que las personas con ERC en últimos estadios y niveles elevados de péptidos natriuréticos BNP tienen un riesgo relativo mayor de muerte, este biomarcador puede utilizarse como un marcador de riesgo

individual, con el objetivo de identificar los de alto riesgo. La correlación clínica es de suma importancia para asegurar un diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado.

Estudios para comprender la variabilidad del BNP por categorías de la TFGe y la ACR de orina, dentro y entre las personas a través del tiempo, así como la respuesta a la terapia deben llevarse a cabo a fin de informar mejor a los médicos.

Áreas de controversia, confusión o no consenso

Aún se desconoce la relación entre la función renal y el BNP, el papel de los péptidos natriuréticos como marcadores de sobrecarga de fluidos y como factores predictivos de mortalidad, y la utilidad de la monitorización seriada de los niveles de la BNP/NT-proBNP en las personas con ERC, junto con la capacidad de respuesta a la terapia.

7.2.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

7.2.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO considera necesario la realización de estudios para comprender la variabilidad del BNP por categorías de la TFGe y la ACR de orina, dentro y entre las personas a través del tiempo, así como la respuesta a la terapia para proporcionar mejor información clínica a los médicos.

7.2.2. Troponinas

> 49. En personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5), se recomienda interpretar las concentraciones séricas de troponina con cautela con respecto al diagnóstico de síndrome coronario agudo.
>
> ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***

En los últimos años, nuevos marcadores de daño miocárdico se han introducido en la práctica clínica(434, 435), entre estos, las troponinas cardíacas han demostrado ser marcadores específicos de daño al miocardio(436, 437). Las troponinas cardíacas se han considerado la prueba bioquímica estándar de oro para el diagnóstico de daño al miocárdico porque tienen casi absoluta especificidad del tejido del miocardio, así como una alta sensibilidad, lo cual refleja incluso zonas microscópicas de necrosis miocárdica(435-438). Por otra parte, el aumento de la evidencia indica que las mediciones de troponina anormales identifican un subgrupo de pacientes que tienen un mayor riesgo de graves eventos cardíacos(439-443) y que la medición de troponina cardíaca T (cTnT) antes de iniciar el reemplazo renal es un predictor independiente significativo de supervivencia(444). Sin embargo, estos marcadores se excretan por vía renal y se encuentran a menudo que son

altos en las personas con ERC, independientemente de la sintomatología específica. Por lo tanto, existe incertidumbre en cuanto a la importancia clínica de sus diferentes magnitudes de elevación en la ERC.

7.2.2.1. Resumen de la evidencia

La cTnT y la cTnI son proteínas de peso molecular bajo que forman parte del complejo de troponina y son componentes integrales del aparato contráctil miofibrilar del corazón(445). La pérdida de la integridad de las membranas del miocito cardíaco provoca la liberación de troponinas cardíacas hacia la circulación, que pueden ser detectadas por ensayos altamente sensibles desarrollados para la cTnT y la cTnI para diagnosticar el ACS(439).Un potente estímulo para la liberación o la producción de péptidos natriuréticos es el estiramiento mecánico(446), mientras que la cTnT de plasma refleja específicamente y con sensibilidad lesión miocárdica y se considera que es una señal de un cambio irreversible del miocardio(439). Además, los niveles de cTnT pueden predecir la enfermedad arterial coronaria de vasos múltiples en personas que requieren diálisis(447). Sin embargo, es cuestionable la importancia de la detección de las personas con ERC respecto a la enfermedad arterial coronaria utilizando estos biomarcadores cardíacos(448), ya que el aumento en la concentración de troponina cardíaca en suero pueden ocurrir en ausencia de un ACS(449).

La mayoría de estudios(435, 450-462) se han centrado en las personas con ERC en últimos estadios, donde se han observado aumentos en las concentraciones séricas de cTnT en el 20 %-90 % de sujetos(457), pero generalmente mucho menor cuando se midió la cTnI . La información sobre las troponinas cardíacas y su relación con la comorbilidad es escasa en las personas con ERC que no están recibiendo tratamiento de diálisis(444, 445, 463, 464). El aumento de las concentraciones de troponina cardíaca puede ocurrir temprano en la ERC, incluyendo las categorías de la TFG de 30-59 ml/min/1,73 m^2, y más comúnmente conforme avanza la ERC.

Potentes datos pronósticos que salen de la población en diálisis demuestran que el aumento de las concentraciones de troponinas cardíacas reflejan un daño miocárdico subclínico causado por la isquemia silenciosa o la remodelación del miocardio en el desarrollo de la LVH(462, 465).

Los niveles elevados de cTnT medidos con ensayos altamente sensibles, muy por debajo del rango de detección de ensayos estándar, han demostrado estar asociados con anormalidades estructurales cardíacas incluyendo LVH (tanto engrosamiento de la pared ventricular izquierda como dilatación) y disfunción sistólica ventricular izquierda(466), y tener una asociación gradual con la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular independiente de los factores de riesgo tradicionales, la función renal y los niveles de otros biomarcadores tales como proteína C reactiva y NT-proBNP de alta sensibilidad.

Estos hallazgos sugieren que la elevación crónica de los niveles de troponina puede ser mediada en mayor medida por índices de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, mayor masa

ventricular izquierda, disfunción ventricular izquierda o el aumento de los niveles de NT-proBNP) que los índices de aterosclerosis o isquemia(466).

7.2.2.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación tiene la intención de recordar a los médicos que las concentraciones séricas aisladas elevadas de troponina (en ausencia de síntomas o cambios electrocardiográficos) no necesariamente pueden determinar el diagnóstico del síndrome coronario agudo (ACS) en categorías menores de la TFG. Mientras existen datos que vinculan las elevaciones de troponina con resultados pobres, las implicaciones específicas para un individuo en la práctica clínica no son claras. Por lo tanto, esta recomendación simplemente advierte al médico con respecto a la interpretación, pero no sugiere que los valores de laboratorio no son de importancia. En un paciente con síntomas clínicos sugestivos de enfermedad isquémica del corazón, una troponina cardíaca I elevada (cTnI) es sugerente de ACS.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. La elevación de troponina puede ser consecuencia de episodios repetidos de infarto agudo de miocardio(440, 467) clínicamente silente, aunque la enfermedad arterial coronaria sustenta con frecuencia la elevación de troponina y el aumento de la troponina cardíaca T (cTnT) también se encuentra con frecuencia en los pacientes con bajo riesgo de enfermedad arterial coronaria. Las elevaciones de troponina son tan frecuentes en los sujetos sin enfermedad arterial coronaria (CAD) como en aquellos con CAD conocida(435, 468-470), y en las personas con ERC el aumento serial de los niveles de troponina cardíaca (cTn) puede ser de gran utilidad para el diagnóstico del síndrome coronario agudo. En el contexto de los síntomas y signos de la ACS, las elevaciones de las troponinas no deben ignorarse ni atribuirse por equivocación simplemente a la “ERC”. De ahí la importancia de que deba subrayarse el ordenamiento de la prueba para indicaciones específicas para aquellos con ERC.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. La información sobre las troponinas cardíacas y su relación con la comorbilidad es escasa en las personas con ERC que no están recibiendo tratamiento de diálisis. Aunque los valores elevados de TnT son comunes en las personas con baja TFG en ausencia del ACS o la ICC, la prevalencia de la TnI elevada de la troponina en ausencia del ACS o de la ICC en personas con baja TFG puede ser sólo de 0.4-6%, dependiendo del valor de corte elegido(450).

7.2.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

7.2.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la interpretación de niveles de troponinas. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

7.2.3. Pruebas no invasivas

50. Se recomienda investigar la presencia de enfermedad cardíaca subyacente y otros trastornos en personas con enfermedad renal crónica con dolor torácico, de la misma manera que se hace en personas sin enfermedad renal crónica (e iniciar de forma similar el tratamiento subsecuente).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

51. Se sugiere que los médicos estén familiarizados con las limitaciones de las pruebas cardíacas no invasivas (por ejemplo, prueba de esfuerzo, imágenes nucleares, ecocardiografía, etc.) en adultos con enfermedad renal crónica e interpreten los resultados de manera correspondiente.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

La mayoría de los estudios de evaluación cardíaca en personas con ERC han involucrado a candidatos para trasplante de riñón, con el fin de identificar las condiciones cardíacas existentes susceptibles a modificación de riesgo y para excluir a las personas con corta supervivencia esperada debido a la morbilidad cardíaca. Entre las pruebas para la evaluación cardiovascular, la angiografía coronaria se considera invasiva, costosa y se asocia con riesgos tales como nefropatía inducida por contraste y por la embolia de colesterol. Al tratar de detectar la enfermedad arterial coronaria o predecir futuros acontecimientos cardiovasculares en personas con ERC, las modalidades de imágenes nucleares que utilizan trazadores de talio han mostrado resultados contradictorios, sobre todo en el contexto de la enfermedad de vasos pequeños. Los médicos deben ser conscientes de las limitaciones de las pruebas radionucleares como una herramienta de detección de enfermedad arterial coronaria significativas dadas las limitaciones de la prueba. Las técnicas dependientes del ejercicio están limitadas por la poca tolerancia al ejercicio de muchos sujetos y personas con ERC con frecuencia han realizado una evaluación cardíaca con agentes farmacológicos(471, 472).

7.2.3.1. Resumen de la evidencia

La prueba de esfuerzo no invasiva parece ser el primer enfoque más común para la evaluación cardíaca de los pacientes asintomáticos, a causa de la diabetes, la edad y la carga de factores de riesgo. Estas pruebas incluyen estudios de perfusión miocárdica, la ecocardiografía de estrés, y más recientemente, la angiografía cardíaca por tomografía computarizada. Sin embargo, las personas con ERC están representadas insuficientemente en los estudios que evalúan la sensibilidad de diagnóstico y la especificidad de pruebas no invasivas. El ECG de esfuerzo se ve limitado por la falta de especificidad de la respuesta del segmento ST y por la incapacidad de muchas personas con ERC para hacer ejercicio a una carga de trabajo de diagnóstico.

Estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad imperfecta en personas con ERC o, en el caso de la angiografía por tomografía, la evaluación en esta población está aún sin publicarse. La enfermedad arterial coronaria se ha detectado en una alta proporción de personas en tratamiento de diálisis a largo plazo. Los estudios que describen las asociaciones de estenosis coronaria angiográfica con los acontecimientos clínicos posteriores en personas con ERC en últimos estadios, incluyendo aquellas sometidas a evaluaciones de trasplante, han alcanzado conclusiones inconsistentes(473-477).

Las anomalías en estudios de perfusión miocárdica se correlacionan bien con la presencia de la enfermedad arterial coronaria en la población general, con una sensibilidad ponderada media de 88 % y una especificidad ponderada media de 74 %(472).La realización de estudios de perfusión miocárdica en la identificación de la enfermedad arterial coronaria en las personas con ERC es más variable, con sensibilidad y especificidad reportadas en personas con ERC en últimos estadios que van del 37 % a 90 % y de 40 % al 90 %, respectivamente(478-481). No obstante, los resultados de estudios de perfusión miocárdica tienen valor pronóstico de eventos y mortalidad cardíacos(482, 483). En un metanálisis de 12 estudios con talio-201, gammagrafía y ecocardiografía de estrés con dobutamina, las personas con ERC en últimos estadios con isquemia inducible tenían aproximadamente 6 veces el riesgo de infarto de miocardio y 4 veces el riesgo de muerte cardíaca que aquellos sin defectos inducibles(484). Por otra parte, los sujetos con defectos fijos también tenían casi 5 veces el riesgo de muerte cardíaca.

El valor pronóstico de los estudios de perfusión miocárdica se ha demostrado con otros trazadores de perfusión. Por ejemplo, en un estudio de 126 personas con ERC en últimos estadios que se sometieron a estudios de perfusión miocárdica con tecnecio-99m como parte de su evaluación previa al trasplante, la presencia de un defecto reversible se asoció con 3 veces el riesgo de eventos cardíacos post-trasplante (HR 3,1; IC 95% 1,1-18,2) y casi el doble de riesgo de muerte (HR 1,92; IC 95% 1,1-4,4) en comparación con los resultados de prueba normales(485).

De Lima *et al*.(486) estudiaron prospectivamente 126 pacientes candidatos a trasplante renal clínicamente clasificados como con riesgo coronario moderado (edad > 50 años) o alto (diabetes, enfermedad vascular cardíaca extra, o enfermedad arterial coronaria conocida) con estudios de perfusión miocárdica, ecocardiografía de estrés con dobutamina y angiografía coronaria. La enfermedad arterial coronaria significativa, definida como mayor que la estenosis de 70 % en 1 o más arterias epicárdicas en la angiografía, se encontró en 42 % de la muestra. Después del seguimiento, con una mediana de 46 meses, la estratificación del riesgo clínico y la angiografía coronaria predijeron eventos cardíacos mayores, pero no lo hicieron los estudios de perfusión miocárdica y de ecocardiografía de estrés con dobutamina.

Nuevas técnicas de imagen están en proceso de evaluación actual, aunque una revisión aquí está más allá del alcance de esta guía; estas técnicas incluyen: tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) de perfusión miocárdica por estrés(21, 471, 487-490), el F-BMS, un nuevo trazador de perfusión miocárdica basado en flúor(471, 491), e imágenes cerradas utilizando amoníaco radiomarcador ($^{13}NH_3$).

7.2.3.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones se formulan de esta manera, en primer lugar porque aunque las personas con ERC tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, estudios observacionales ha demostrado que con frecuencia son discriminadas en términos de investigación y tratamiento de dichos eventos. En segundo lugar, las pruebas cardíacas no invasivas han conocido limitaciones adicionales en las personas con ERC y esas limitaciones y sus consecuencias deben ser claramente entendidas por los profesionales de salud que atienden a las personas con ERC.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Existe la necesidad de una modalidad segura, no invasiva y de diagnóstico que permita la estratificación del riesgo cardiovascular en personas con ERC. Con el desarrollo de nuevos marcadores de imagen, se hace difícil para los médicos elegir los estudios por imágenes que pueden ayudar mejor en las decisiones clínicas para un paciente dado. Los métodos de imagen deben proporcionar exactitud y precisión a un costo aceptable. Hasta que las técnicas avanzadas de imagen (por ejemplo, resonancia magnética cardíaca, la tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada del corazón) sean estandarizadas, los médicos deben confiar en las técnicas más fiables y familiares en su ambiente(492).

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Aspectos médicos y de costo-efectividad podrían mejorarse; la evaluación cardíaca en personas con ERC debe basarse en datos de ensayos clínicos.

7.2.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

7.2.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la interpretación de pruebas no invasivas de CVD en pacientes con ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

7.3. ERC y enfermedad arterial periférica

52. Se recomienda examinar con regularidad a los adultos con enfermedad renal crónica en busca de signos de enfermedad arterial periférica y considerarlos en las terapias usuales.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

53. Se sugiere ofrecer una evaluación por podología a los adultos con enfermedad renal crónica y diabetes.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)

Hay un fuerte vínculo entre la ERC y enfermedad arterial periférica (EAP). Los síntomas de la EAP sólo pueden estar presentes en una minoría de personas que tienen evidencia clínica de la EAP(493). Por lo tanto, es importante para medir el índice tobillo-brazo y llevar a cabo una evaluación sistemática regular de las extremidades inferiores de las personas con alto riesgo de EAP para identificar soplos, pérdida de pulsos, extremidades pálidas frías, retraso en el llenado venoso y la ulceración de la piel(494).

7.3.1. Resumen de la evidencia

La prevalencia de la enfermedad arterial periférica es común en personas con ERC y aumenta con niveles más bajos de la TFG (tabla 23). La EAP puede atribuirse a la mayor prevalencia de factores tradicionales de riesgo, tales como diabetes, hipertensión, dislipidemia, edad avanzada, y factores específicos renales(495-502).

Tabla 23. Enfermedad arterial periférica y ERC

Variable	Población	Definición de EAP	Desenlace de interés
O'Hare *et al*.(497)	NHANES edad 40+	ITB <0,9	Prevalencia del 24 % en personas con ERC y CrCl <60 ml/min (o 1 ml/s) versus 3,7 % en aquellos con función renal normal
O'Hare *et al*.(495)	Estudio HER, Mujeres con postmenopausia con CHD conocido	Tasa de eventos en EAP (amputación, Revascularizacion, o simpatectomía lumbar)	La tasa de incidencia de eventos de EAP fue de 0,55 %, 0,92 %, y 2,73 % por año con CrCl 60, 30-59, y 30 ml/min/1,73 m2, respectivamente
O'Hare *et al*.(496)	Estudio de salud cardiovascular, adultos con edades mayores de 65años	Procedimiento para la EAP en las extremidades inferiores(Cirugía de bypass, angioplastia o amputación)	HR por procedimiento para EAP 2,5 (95% IC 1,2-5,1) para quintil más alto de cistatin C (>=1,28 mg/l) frente al más bajo (<=0,9 mg/l)
De Vinuesa *et al*.(500)	102 adultos con ERC, edad media 70 ± 11 años, TFG 15-60 ml/min/ 1,73 m2	ITB<0,9	17 % signos y síntomas de EAP, que habían sido desapercibidos; 32 % tenían ABI <0,9 (media 0,64±0,25)
Liew *et al*.(498)	6 años de seguimiento de 1,027 sujetos (ITB y TFG medida dentro de los 90 días)	ITB <0,9	tasa de mortalidad a los 6 años de ERC y EAP 45 % frente 28 % solo con ERC, 26 % solo con EAP, y 18 % para ninguna de estas condiciones
Wattanakit *et al*.(502)	6760 sujetos, edades entre 45–84 años en un estudio multiétnico de ateroesclerosis	ITB <0,9	Albuminuria fue asociada con asociada con EAP en sujetos con diabetes (odds ratio 1,90, IC 95 % 19–3,04) pero no en aquellos sin diabetes
Lash *et al*.(499)	3612 sujetos con edades 58,2±11,0 años con insuficiencia renal crónica. Estudio de cohorte	ITB <0,9	En general, el 16 % de prevalencia de EAP en sujetos con TFG <60 ml / min / 1,73 m2, el aumento del 4 % en aquellos con TFG >60 al 22 % en aquellos con TFG <30 ml / min / 1,73 m2

Bello *et al*.(501)	920 985 sujetos con TFG y evaluación de la proteinuria mediana. Seguido de 35 meses (IQR 22-44)	Tiempo de la primera hospitalización con enfermedad arterial periférica.	1891 de los sujetos (0,2%) fueron hospitalizados al menos una vez por PVD, las tasas ajustadas aumentaron con menor TFG

Abreviaturas: ITB, índice tobillo-brazo; CHD, enfermedad coronaria; IC, intervalo de confianza; ERC, enfermedad renal crónica; CrCl, aclaramiento de creatinina; TFG, tasa de filtración glomerular; HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; HR, hazard ratio; RIC, rango intercuartílico; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; EAP, enfermedad arterial periférica; EVP, enfermedad vascular periférica.

La diabetes es la principal causa de enfermedad renal crónica a nivel mundial y el riesgo de úlcera del pie diabético así como la amputación de las extremidades inferiores en pacientes con diabetes aumenta dramáticamente con TFG menor. En una cohorte de 90 617 personas con diabetes por un tiempo de observación medio de 2,4 años, el HR para la amputación aumentó de 2,08 (IC de 95%: 1,68 a 2,58) para aquellos con TFG de 30-59 ml/min/1,73 m^2 a 7,71 (IC de 95% 5,29 a 11,26) para aquellos con TFG < 30 ml/min/1,73 m^2 en comparación con sujetos de referencia con TFG > 60 ml/min/1,73 m^2(503).

La detección de la EAP se recomienda para los adultos de la población general sobre la base de la edad y el número de factores de riesgo(504). Aunque un índice tobillo-brazo de < 0,9 se considera generalmente evidencia de la EAP, la utilidad de esta medida no está comprobada en la ERC debido a la mayor prevalencia de calcificación de vasos. Terapias médicas basadas en evidencia para la EAP en personas con la ERC son igualmente insuficientes. Dejar de fumar es obligatorio. La aspirina puede ser beneficiosa para la prevención de eventos cardiovasculares. El clopidogrel no se ha estudiado en personas con la ERC y la EAP. No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que evalúen las técnicas de revascularización percutánea contra la de revascularización quirúrgica en personas con ERC y EAP, pero todos los resultados de los estudios sugieren que la ERC confiere un mayor riesgo de resultados adversos, independientemente de la técnica de revascularización empleada(505, 506).

7.3.2. Razones para las recomendaciones

Estas recomendaciones están formuladas de esta manera con el fin de evidenciar poner de relieve el aumento del riesgo de la EAP en las personas con ERC, particularmente aquellas con ERC y diabetes.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Las personas con ERC tienen un mayor riesgo de EAP y necesitan evaluación y seguimiento regular. El papel del índice tobillo-brazo en comparación con otras técnicas de diagnóstico puede tener implicaciones para la práctica futura. Se requieren datos prospectivos sobre terapias y datos no quirúrgicos respecto a la revascularización percutánea frente a la revascularización quirúrgica para informar sobre la política y el procedimiento recomendado.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. Sigue vigente un debate en curso sobre el momento y el uso de criterios de diagnóstico específicos para la identificación de la EAP en personas con ERC y ningún estudio ha examinado la utilidad de los métodos convencionales en la detección temprana de la EAP en la ERC. El uso de estrategias

específicas de tratamiento médico y quirúrgico en personas con ERC y la EAP no ha sido evaluado. No hay ninguna razón para creer que las estrategias de tratamiento deben ser diferentes, a pesar de que los riesgos de las pruebas de diagnóstico (como la angiografía) siguen siendo reales.

7.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

7.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre ERC y enfermedad arterial periférica. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

7.4. Manejo de la medicación y seguridad del paciente en la ERC

54. Se recomienda tener en cuenta la tasa de filtración glomerular cuando se dosifiquen los medicamentos.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

55. Cuando se requiere precisión para la dosificación (debido a un rango terapéutico estrecho o tóxico) y / o las estimaciones pueden ser no confiables (por ejemplo, debido a la baja masa muscular), se recomiendan métodos basados en la cistatina C o la medición directa de la tasa de filtración glomerular*.

** Esta recomendación está dirigida a pacientes con aumento crónico de creatinina (fisicoculturistas) o reducción crónica de creatinina (condición de desgaste muscular, amputación y desnutrición).*

Los medicamentos con rango terapéutico estrecho que se deben considerar son aquellos que requieren un ajuste preciso a filtración glomerular y no tengan disponible medición de niveles; específicamente agentes de quimioterapia: platinos (oxaliplatino, cisplatino, carboplatino), alkilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, temosolamida), metrotexate, bleomicina, capecitabine, mitomicina c, melfalan, topotecam, ATRA (tretinoin), carmustine, citarabina, dacarbazina, fludarabina, gemcitabine, hidroxiurea, lenalidomida, mercaptupurina.

Fuente: Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. Nature reviews Nephrology. 2009 Aug;5(8):450-62 (507).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)

56. Se recomienda la descontinuación temporal de medicamentos potencialmente nefrotóxicas o excretados por los riñones en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) que tienen

enfermedad intercurrente grave que aumenta el riesgo de lesión renal aguda. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de aldosterona, inhibidores directos de la renina), diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, metformina, litio y digoxina.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)

57. Se recomienda que los adultos con enfermedad renal crónica tengan consulta médica antes de utilizar medicinas que no requieren prescripción o suplementos proteicos nutricionales.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

58. No se recomienda utilizar remedios herbales en personas con enfermedad renal crónica.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada)

59. Se recomienda continuar la metformina en personas con una tasa de filtración glomerular igual o superior a 45ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G1 a G3a); su uso debe revisarse en aquellos con una tasa de filtración glomerular de 30 a 44 ml/min/1,73 m^2 (Categoría TFG: G3b); y debe descontinuarse en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5).

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)

60. Se recomienda monitorizar con regularidad la tasa de filtración glomerular, electrolitos y niveles de medicamentos en todas las personas que toman agentes potencialmente nefrotóxicos, tales como el litio e inhibidores de la calcineurina.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ A las personas con enfermedad renal crónica no se les deben negar las terapias para otras condiciones tales como cáncer, pero debe hacerse el ajuste apropiado de los medicamentos citotóxicos de acuerdo con la tasa de filtración glomerular.

Muchos medicamentos y productos farmacéuticos de investigación se excretan por vía renal y su dosis puede necesitar reducirse en pacientes con ERC con el fin de evitar la toxicidad. Como muchas personas con ERC son de edad avanzada, debería también considerarse la edad cronológica.

La guía KDIGO no enumera todos los agentes que pueden necesitar un ajuste de dosis en la ERC o que deberían ser evitados debido a la nefrotoxicidad potencial; el GDG de la guía KDIGO considera que esta información está ampliamente disponible en los documentos que puedan existir en los organismos locales, regionales o nacionales (por ejemplo, Formulario Nacional Británico: www.bnf.org) y otros libros de texto de farmacología(508, 509). Sin embargo, se mencionan las clases principales de medicamentos recetados comúnmente en personas con ERC junto con sugerencias para ajustar la dosis. Gran parte de esta guía se basa en la compresión de la farmacología y farmacocinética en lugar de evidencia de ensayos de control aleatorizados. Esta recomendación fue modificada para el contexto colombiano incluyendo una lista de medicamentos con rango terapéutico estrecho.

Las recomendaciones que se presentan en esa sección están destinadas a informar a los médicos que atienden a las personas con ERC o en riesgo de ERC en relación con situaciones clínicas comunes o exposiciones que pueden poner a las personas en riesgo de LRA o progresión de la ERC.

7.4.1. Resumen de la evidencia

Los problemas potenciales asociados con el uso de la medicación en personas con ERC incluyen:

a) Capacidad reducida para excretar fármacos y/o sus metabolitos.

b) Aumento de la sensibilidad a los medicamentos (por ejemplo, los unidos a la albúmina en estados con hipoalbuminemia como el síndrome nefrótico).

c) Tolerancia disminuida de efectos secundarios, particularmente en los ancianos.

d) Pérdida de eficacia(32, 510, 511).

Siempre que sea posible, las personas con ERC deben recibir el mismo tratamiento que aquellas con función renal normal. Sin embargo, las dosis pueden necesitar un ajuste de acuerdo con la TFG.

Existen medicamentos cuya toxicidad se agrava en la enfermedad aguda en particular en un entorno de deshidratación como el de la diarrea y los vómitos. Deben darse instrucciones las personas que toman estos medicamentos durante una enfermedad intercurrente, sobre la dosis adecuada y el momento de reiniciar estos agentes; además se les debe recomendar la consulta con un profesional de la salud tan pronto como sea posible.

El uso de medicamentos a base de hierbas y de venta libre es muy común en todo el mundo y algunos (como los que contienen ácido aristolóquico)(510, 511) son conocidos por ser nefrotóxicos. No hay datos de buena calidad sobre seguridad o eficacia para muchos de estos compuestos.

La tabla 24 detalla consejos específicos para diferentes clases de fármacos en caso que la ERC puede ser un problema. Estos incluyen agentes bloqueadores del RAAS(223), betabloqueadores, analgésicos, antibióticos, litio(512), agentes hipoglucemiantes(513-515), agentes hipolipemiantes(380, 516-520), ciertos agentes quimioterapéuticos, y anticoagulantes(521).

Tabla 24. Advertencias para la prescripción en personas con ERC

Agentes	Advertencias
1.tihipertensivos/medicación cardiaca	• Debe evitarse en personas con sospecha de estenosis de la arteria renal. • Comenzar dosis más baja en personas con TFG <45 ml / min / 1,73 m^2.
9. Antagonistas RAAS (IECAs, ARAs, antagonistas de la aldosterona, inhibidores directos de la renina)	• Evaluar la TFG y medir el potasio en suero dentro de 1 semana de iniciar o después de cualquier aumento de la dosis. • Suspender temporalmente durante una enfermedad intercurrente , planificada IV administración de contraste radiológico. • Preparación previa a colonoscopia , o antes de una cirugía mayor. • No se debe parar sistemáticamente en personas con FG <30 ml / min / 1,73 m^2 y cuando se mantengan nefroprotectora.
Betabloqueadores	• Reducir la dosis en un 50 % en las personas con FG <30 ml / min / 1,73 m^2
Digoxina	• Reducir la dosis en función de las concentraciones plasmáticas.
1. Analgesics	• Debe evitarse en personas con FG <30 ml / min / 1,73 m^2.
Antiinflamatorios no esteroideos	• No se recomienda El tratamiento prolongado en personas con FG <60 ml / min / 1,73 m^2. • No se debe utilizar en personas que toman litio. • Debe evitarse en personas que toman agentes bloqueadores RAAS.
Opioides	• Reducir la dosis cuando la TFG es <60 ml/min/1,73 m^2. • Usar con precaución en personas con TFG <15 ml/min/1,73 m^2.
3.timicrobianos	• Riesgo de cristaluria cuando la TFG <15 ml/min/1,73 m^2 con dosis alta.
10. Penicilina	• Neurotoxicidad con bencilpenicilina cuando la TFG <15 ml/min/1,73 m^2 con Altas dosis (ma234osibl gramos/día).
Aminoglucosidos	• Reducir la dosis y/o incrementar la dosis a intervalos cuando TFG <60 ml/min/1,73 m^2. • Monitorizar los niveles séricos. • Evitar los agentes ototóxicos concomitantes como la furosemida.
Macrolidos	• Reducir la dosis en un 50 % cuando TFG <30 ml/min/1,73 m^2.
Fluoroquinolonas	• Reducir la dosis en un 50 % when TFG <15 ml/min/1,73 m^2.
Tetraciclinas	• Reducir la dosis cuando TFG <45 ml/min/1,73 m^2; puede exacerbar uremia.
Antifungicos	• Evitar anfotericina a menos que no haya alternativa cuando la TFG <60 ml / min / 1,73 m^2. • Reducir la dosis de mantenimiento de fluconazol en un 50 % cuando la TFG <45 ml / min / 1,73 m^2. • Reducir dosis de flucitosina cuando la TFG <60 ml / min / 1,73 m^2.
4.poglicemiantes	• Evite los agentes que se eliminan principalmente por vía renal (por ejemplo , gliburida / glibenclamida).
11. Sulfonilureas	• Otros agentes que se metabolizan principalmente en el hígado pueden necesitar reducir la dosis cuando la TFG <30 ml / min / 1,73 m^2 (por ejemplo , gliclazida , gliquidona).
Insulina	• Se excreta parcialmente por vía renal y puede necesitar la reducción de la dosis cuando la TFG <30 ml / min / 1,73 m^2.
Metformina	• Se sugiere evitar cuando la TFG <30 ml / min / 1,73 m^2, pero tenga en cuenta el riesgo - –beneficio si la TFG es estable. • Revisar su uso cuando la TFG <45 ml / min / 1,73 m^2. • Es probablemente seguro cuando la TFG >=45 ml / min / 1,73 m^2 . • Suspender en las personas que se convierten con enfermedad aguda.

Agentes	Advertencias
5.Hipolipemiantes Estatinas	• No aumento de la toxicidad para la simvastatina en dosis de 20 mg por día o simvastatina 20 mg / ezetimida 10 mg combinados por día en personas con TFG <30 ml / min / 1,73 m2 o en diálisis 449 • Otros ensayos de estatinas en personas con TFG <15 ml / min / 1,73 m^2 o en diálisis tampoco mostraron toxicidad excesiva. • El fenofibrato aumenta la SCr en aproximadamente 0,13 mg / dl (12 mmol / l)
6.imioterapeuticos	
12. Cisplatino	• reducir la dosis cuando la TFG <60 ml/min/1,73 m2 • evitar cuando la TFG <30 ml/min/1,73 m2
Melphalan	• reducir la dosis cuando la TFG <60 ml/min/1,73 m2 • reducir a la mitad de la dosis cuando la TFG <30 ml/min/1,73 m2
Metotrexato	• reducir la dosis cuando la TFG<60 ml/min/1,73 m2 • evitar si es posible cuando la TFG <15 ml/min/1,73 m2
7. Anticoagulantes	
Heparinas de bajo peso molecular	• considere la posibilidad de cambiar a la heparina convencional o , alternativamente monitoree en plasma el antifactor X en aquellos con alto riesgo de sangrado
Warfarina	• incrementa el riesgo de sangrado cuando la TFG <30 ml/min/1,73 m2 • use bajas dosis y monitoree cuando la TFG <30 ml/min/1,73 m2
8.scelaneos 13. Litio	• nefrotoxicidad y puede causar disfunción tubular renal con el uso prolongado, incluso a niveles terapéuticos • monitorear la TFG , electrolitos y los niveles de litio cada 6 meses o con mayor frecuencia si hay cambios de dosis o el paciente está gravemente enfermo • evitar el uso concomitantes de AINE • mantener la hidratación durante la enfermedad intercurrente • debe sopesarse el riesgo-beneficio del fármaco en situaciones específicas

Abreviaturas: IECA - – , inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ; ARB , bloqueador del receptor de angiotensina ; ERC , enfermedad renal crónica ; TFG , la tasa de filtración glomerular ; AINE , antiinflamatorios no esteroideos; RAAS , sistema renina angiotensina - ; Csr , creatinina sérica .

7.4.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones están formuladas de esta manera con el fin de informar sobre la prescripción y manejo apropiado de condiciones médicas en personas con ERC. La recomendación 54 está redactada específicamente para asegurar que los médicos recuerdan que en esas circunstancias donde se requiere la TFG precisa (estrecha ventana terapéutica o tóxica), debe realizarse una medición directa de la TFG y no una estimación de la misma.

Limitaciones. Las personas con ERC a menudo son excluidas o no identificadas en ensayos de medicamentos para enfermedad no renal. Las recomendaciones se basan, en parte, en el conocimiento de la farmacología en lugar de ensayos controlados en poblaciones cuidadosamente definidas.

7.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos decidió realizar un ajuste a la recomendación 55, aclarando cuál es el grupo de pacientes en el que aplica la precisión para la dosificación debido a un rango

terapéutico estrecho, así como el grupo de medicamentos con rango terapéutico estrecho, que se deben considerar: aquellos que requieren un ajuste preciso a filtración glomerular y no tienen disponible la medición de niveles para ajustes. Tanto el grupo de pacientes como el listado de medicamentos fue redactado en la recomendación.

El panel de expertos también decidió modificar la recomendación 57 en la que se recomienda buscar consejo médico antes de usar medicamentos de venta libre. La guía *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* recomienda buscar asesoría médica o farmacéutica. Sin embargo, el panel de expertos consideró que este término puede generar errores de interpretación, pues algunos pacientes no consultarían al profesional en química farmacéutica sino al vendedor de medicamentos. Además algunos pacientes podrían automedicarse. Por lo tanto, para evitar estas dos situaciones, la recomendación se ajustó proponiendo que el paciente consulte al médico tratante antes de usar estos medicamentos.

7.4.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO consideró que grupos de investigación nacionales e internacionales, y aquellas organizaciones enfocadas en la ERC (*International Society of Nephrology, International Federation of Kidney Foundations* y otros organismos nacionales) deberán garantizar una representación adecuada de las personas con ERC en ensayos clínicos, lo que lleva a una mejor comprensión de la farmacodinámica de aquellos con ERC.

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

7.5. Estudios de imagen

7.5.1. Radiocontraste

Punto de buena práctica clínica

- ✓ Sopese el riesgo de un deterioro agudo de la función renal debido al uso de medios de contraste frente al valor diagnóstico y a las implicaciones terapéuticas de la investigación.

61. Se recomienda que todas las personas con un tasa de filtración glomerular < 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) involucradas en investigación opcional que incluye la administración intravascular de medios de radiocontraste yodados deben manejarse de conformidad con la guía *KDIGO Clinical Practice Guideline for LRA*, incluyendo:

- evitar el uso de agentes osmolares altos ***(Recomendación fuerte, evidencia moderada);***
- usar la dosis mínima posible de radiocontraste **(*Sin gradar*);**

- retirar agentes potencialmente nefrotóxicos antes y después del procedimiento ***(Recomendación fuerte, evidencia baja);***
- realizar una hidratación adecuada con solución salina, antes, durante y después del procedimiento ***(Recomendación fuerte, evidencia alta);***
- medir la tasa de filtración glomerular 48-96 horas después del procedimiento ***(Recomendación fuerte, evidencia baja)***.

El uso de medios de contraste radiológico con yodo se ha asociado con la LRA con tasas reportadas de 0-11 % en función de la población objeto de estudio, el tipo de agente que se utiliza y la definición de nefrotoxicidad(522). Estas recomendaciones son concordantes con las del *American College of Radiology*(523), la *European Society of Urogenital Radiology*(524) y *KDIGO Practice Guideline for Acute Kidney Injury*(23).

7.5.1.1. Resumen de la evidencia

El uso de medios de contraste radiológico asociados a la LRA previene en gran medida la morbilidad y mortalidad. No existe una definición acordada internacionalmente, pero la mayoría de los estudios utilizan un aumento de la SCr > 0,5 mg/dl (44 µmol/l) y/o un aumento del 25 % respecto al valor basal SCr dentro de los 3 días del procedimiento(23, 522-524).

Estudios epidemiológicos y una serie de casos han identificado los siguientes factores de riesgo de la LRA:

a) TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 (particularmente si < 30 ml/min/1,73 m^2).
b) Diabetes.
c) Deshidratación concurrente.
d) ICC.
e) >70 años de edad.
f) Uso concurrente de agentes nefrotóxicos conocidos como los AINE.
g) Uso de agentes de alta osmolaridad (especialmente en aquellos con TFG < 60 ml/min/1,73 m^2).
h) Uso de grandes dosis de medios de radiocontraste.
i) Inyección intra-arterial.
j) Gota (hiperuricemia).

Numerosos estudios de estrategias de prevención se han realizado con las siguientes conclusiones:

a) Agentes de osmolaridad altos suponen un mayor riesgo de la LRA en personas con ERC(522).
b) Los agentes iso osmolares en comparación con los agentes de baja osmolaridad se asocian con menores tasas de la LRA en algunos, pero no en todos los estudios.

Siempre que sea posible agentes isoosmolares deben utilizarse en personas con ERC en alto riesgo de la LRA (aunque estos tienden a ser más costosos)(525).

c) A pesar de que el riesgo de la LRA aumenta con la TFG < 60 ml/min/1,73 m^2, las tasas son especialmente elevadas (7,8 % en un estudio) cuando la TFG es < 30 ml/min/1,73 m^2. La implementación de estrategias preventivas para todos aquellos con una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 no puede ser práctica, pero puede ser más realista una evaluación del riesgo gradual teniendo en cuenta todos los factores. Algunos lineamientos como los de American College of Radiology(523) y ESUR(524) proporcionan una lista de control como medio de identificación de pacientes en riesgo de LRA antes de la investigación.
d) La expansión del volumen extracelular se recomienda ampliamente, aunque hay pocos ensayos de buena calidad en los que se base un protocolo ideal(522). La solución salina de 0,9 % por infusión continua parece superior a la inyección de solución salina o bolo de 0,45 % y no hay ninguna demostración de superioridad consistente del bicarbonato de sodio sobre la solución salina. Las guías actuales sugieren tanto la infusión de 1 ml/kg de peso corporal/hora durante 3-12 horas antes y después del procedimiento o de 100 ml/h, empezando 6 a 12 horas antes y continuando 4 a 12 horas después de la administración del medio de contraste yodado intravascular(522, 523).
e) No se ha confirmado que el uso de N-acetilcisteína o el ácido ascórbico como medidas preventivas sean un beneficio consistente.

7.5.1.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones se han formulado con el fin de informar de la investigación radiológica segura de las personas con ERC y evitar nefrotoxicidad potencial que se puede asociar con las imágenes radiológicas.

Limitaciones. Algunas de las guías se basan en evidencia limitada y hay necesidad de más investigación sobre medidas preventivas simples, tales como la rehidratación previa al estudio o prueba diagnóstica. No ha habido previamente una definición universal para la LRA después de la administración de medios de contraste. Sin embargo, las recomendaciones de la guía de KDIGO con respecto a la LRA sugieren que la misma definición y preparación generales de esta última se usen para los cambios en la función renal, independientemente de la etiología.

7.5.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

7.5.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO consideró que se requieren estudios prospectivos utilizando mediciones directas de la TFG antes y después de la administración de medios de contraste radiológico para ayudar a definir la incidencia de la LRA. Dichos estudios también serían capaces de validar la creatinina u otras estimaciones de la TFG en personas sometidas a

investigación radiológica. Así mismo, consideró que se necesitan ensayos controlados de rehidratación usando diferentes fluidos (solución salina, bicarbonato, solución de Hartmann) y estimaciones validadas de la TFG. Los estudios definitivos de N-acetilcisteína y otros antioxidantes ayudarían a determinar su utilidad o lo contrario.

7.5.2. Medios de contraste basados en gadolinio

62. No se recomienda utilizar medios de contraste que contengan gadolinio en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 15ml/min/1,73 m^2 (Categoría TFG: G5) a menos que no haya una prueba alternativa apropiada.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada)

63. Se sugiere ofrecer una preparación de quelantes macrocíclicos a las personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5) que requieren medios de contraste que contienen gadolinio.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

El gadolinio es uno de los elementos tierras raras que es naturalmente de alta toxicidad. Cuando se une a agentes quelantes de propiedad, es biológicamente inerte en personas con función renal normal y proporciona un excelente contraste durante la resonancia magnética. Estos quelantes se excretan sin cambios por los riñones por filtración glomerular y tienen nefrotoxicidad directa más baja que el medio contraste de yodo radiactivo convencional(526). Sin embargo, se han reportado más de 200 casos de una condición similar a la esclerodermia llamada ahora fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) tras el uso de gadolinio en pacientes con ERC(526, 527).

7.5.2.1. Resumen de la evidencia

La NSF es una condición intratable y a veces fatal que complica el uso de medios de contraste de gadolinio en personas con ERC. Por lo tanto, la prevención es el mejor enfoque evitando la exposición de gadolinio a menos que se indique clínicamente y usar el agente de riesgo menor a la dosis más baja(523, 526).

Aunque el riesgo de la LRA con medios de contraste con yodo es mucho mayor que el de la NSF con gadolinio, el primero es tratable con diálisis mientras que el último no lo es. Por lo tanto, la consideración de las técnicas de imagen más convencionales debe llevarse a cabo en todos aquellos con una TFG < 30 ml/min/1,73 m^2(523, 526, 527).

Una revisión y metanálisis recientes han puesto de relieve aquellos pacientes que tienen más riesgo y calculó un OR para NSF de entre 20-50 para aquellos con una TFG < 15 ml/min/1,73 m^2(527).

Aunque existe un acuerdo general de que los pacientes con una TFG > 15 ml/min/1,73 m^2 están en riesgo creciente, no es posible derivar una estimación precisa. Ninguno de los pacientes con una TFG > 30 ml/min/1,73 m^2 han desarrollado la NSF sin falla hepática concomitante(527).

Hay algunos indicios de que el tipo de preparación de gadolinio juega un papel(523, 527): preparados quelados lineales tales como la gadodiamide pueden ser más propensos a causar la NSF y debe evitarse cuando la TFG es < 30 ml/min/1,73 m^2. Gadoteridol, gadobutrol o gadoterato debe considerarse si la IRM con contraste es clínicamente esencial(523, 526, 527). Por otra parte, como el gadolinio se dializa libremente, la mayoría de las guías recomiendan(528) diálisis en pacientes con una TFG < 15 ml/min/1,73 m2 o para aquellos que ya están en diálisis inmediatamente después (y tal vez con repetición 24 horas después) de la terminación del procedimiento(523, 527). El papel de la diálisis en personas con la TFG mayor de 15 ml/min/1,73 m2 es incierto.

7.5.2.2. Razones para la recomendación

Estas recomendaciones se han formulado con el fin de permitir la administración segura de gadolinio a personas con ERC. Al igual que con todas las pruebas solicitadas en la población con ERC, los médicos deben ser conscientes de la relación riesgo-beneficio del uso de gadolinio en pacientes con 15-29 ml/min/1,73 m^2 de TFG.

Limitaciones. La evidencia se basa en gran medida en series de casos en lugar de estudios prospectivos o RCT.

7.5.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

7.5.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO consideró que un estudio prospectivo de las personas con ERC sometidas a resonancia magnética nuclear con contraste de gadolinio ayudaría a definir el cambio en la TFG y validar los estimadores. Debido a que la NSF es una condición tan grave, un ensayo clínico aleatorizado de diálisis en personas con TFG < 30 ml/min/1,73 m^2 ayudaría a determinar el riesgo-beneficio en estos pacientes, aunque el reclutamiento puede ser difícil debido a las posibles preocupaciones éticas.

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

7.5.3. Preparación intestinal

64. No se recomienda utilizar preparaciones intestinales orales que contengan fosfato en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) o en aquellos que se sabe están en riesgo de nefropatía por fosfato.

(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia alta)

El creciente uso de la colonoscopia como una herramienta de detección para cáncer intestinal ha dado lugar a muchas personas que se someten a los preparativos del intestino con preparaciones que contienen fosfato de sodio oral. Los informes de casos de insuficiencia renal aguda y tardía irreversible con la deposición de fosfato demostrada por biopsia han dado lugar a una nueva entidad de la enfermedad denominada nefropatía por fosfato aguda(529, 530). Al menos de 40 casos definitivos han sido reportados y estos se han examinado de forma exhaustiva.

7.5.3.1. Resumen de la evidencia

Los trastornos electrolíticos, que a veces son graves, e incluyen hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, y hipernatremia, e hipokalemia se han reportado en voluntarios normales sometidos a preparación intestinal de fosfato vía oral(531). El daño renal se ha informado en un pequeño número de personas, aunque es probable que la condición sea poco documentada. Un estudio reciente en Islandia estimó la incidencia alrededor del 1 por mil dosis(532), aunque otros sugieren tasas de incidencia de entre 1 % y 4 %(529, 530).

Se han descrito dos patrones amplios de lesión renal. Una respuesta sintomática temprana asociada con hiperfosfatemia e hipocalcemia severa y más tarde (días o meses) lesión renal irreversible asociada a un depósito de fosfato de calcio tubulointersticial(529, 530).

Se dice que las siguientes personas están en riesgo particular, a pesar de que la asociación con el enlace con la lesión renal es asociativa en muchos casos y de que se carece de evidencia firme:

a) TFG < 60 ml/min/1,73 m^2
b) > 60 años de edad
c) Mujer
d) Hipertensión
e) Diabetes
f) ICC
g) Deshidratación
h) Colitis activa
i) Uso concurrente de agentes bloqueadores del RAAS, diuréticos, litio, AINE
j) Dosis grandes y/o repetidas de preparaciones orales de fosfato

k) Hipoparatiroidismo

Aunque la FDA ha prohibido soluciones de fosfato orales, no hay diferencia cualitativa con preparaciones de tabletas. Ambas deben evitarse en personas con riesgo y esta es la recomendación actual de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*(533).

Existe cierto debate sobre si la causa de la lesión renal se debe por completo a la deshidratación en lugar del uso de fosfato *per se*(534). Sin embargo, es difícil entender por qué ocurren depósitos de fosfato de calcio y causan insuficiencia renal tardía si la deshidratación fue el único factor.

Hay un ensayo clínico aleatorizado único de preparaciones con fosfato contra preparaciones sin fosfato, pero la evaluación de la función renal se limitó al cambio en la SCr y no se reportó la TFG de línea basal(535). A pesar de estas limitaciones, hubo mayores cambios en los niveles séricos de potasio, de calcio y fosfato en aquellos a los que se les dieron preparaciones con fosfato de sodio.

Como hay preparaciones intestinales disponibles que no contengan fosfato, éstas se deben utilizar en todos los grupos anteriores (y podría decirse que en todas las personas dadas las anomalías bioquímicas observadas en voluntarios normales). En cuanto a los medios de radiocontraste, la rehidratación con solución salina puede ser necesaria en los frágiles y enfermos sin importar la preparación del intestino que se utiliza.

Los datos se basan en series de casos con un número limitado de individuos afectados y estudios de población retrospectivos.

7.5.3.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación fue formulada con el fin de permitir la preparación intestinal segura en personas con ERC, que necesitan someterse a una investigación de la enfermedad intestinal.

7.5.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

7.5.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO consideró que se requiere un estudio prospectivo en pacientes con función renal normal y aquellos con diferentes grados de ERC, con el fin de definir los efectos bioquímicos y metabólicos agudos de las preparaciones intestinales que contienen fosfato. También es necesario realizar un estudio de todas las personas sometidas a preparación intestinal del tipo que sea con el fin de explorar los efectos sobre la TFG en cuanto a la incidencia de esta complicación. También se necesita una mayor exploración definitiva de la terapia de rehidratación (tipo y volumen) en personas con ERC sometidos a una preparación intestinal.

7.6. Enfermedad renal crónica y riesgos para las infecciones, lesión renal aguda, hospitalizaciones y mortalidad

La siguiente sección proporciona una guía para la atención de personas con ERC dado que están en mayor riesgo de una serie de eventos tales como: infecciones, LRA, la CVD, hospitalizaciones y mortalidad. Se entiende que el riesgo creciente y la implementación de algunas de las recomendaciones siguientes pueden dar lugar a mejores resultados para las personas. Será importante desarrollar políticas y sólidos programas de investigación para tratar las áreas que no tienen una evidencia fuerte.

7.6.1. Enfermedad renal crónica y riesgo de infecciones

65. Se recomienda ofrecer vacunación anual para la influenza a todos los adultos con enfermedad renal crónica, a menos que esté contraindicado.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

66. Se recomienda ofrecer una vacuna neumocócica polivalente a todos los adultos con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5) y a aquellos en alto riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, síndrome nefrótico, diabetes, o aquellos que reciben inmunosupresión), a menos que esté contraindicado.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

67. Se recomienda ofrecer revacunación en un período de cinco años a todos los adultos con enfermedad renal crónica que han recibido vacunación neumocócica.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

68. Se recomienda inmunizar contra hepatitis B a todos los adultos que están en alto riesgo de progresión de enfermedad renal crónica y que tienen una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5) y confirmar la respuesta mediante una prueba serológica apropiada.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ Para la aplicación de una vacuna viva debe incluirse una apreciación de la situación inmune del paciente y debe estar en consonancia con las recomendaciones de los entes oficiales o gubernamentales.

La ERC está asociada con graves complicaciones infecciosas significativas, que se producen con un riesgo 3 a 4 veces superior que el de la población general. La infección es una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con insuficiencia renal y es la segunda causa de muerte después de la CVD. La ERC puede ser un multiplicador de riesgo para la mortalidad asociada con la enfermedad infecciosa aguda, como lo es para la CVD. A pesar de una respuesta menos eficaz a la vacunación, existen datos que sugieren beneficios de la inmunización entre personas con ERC como en la población general.

7.6.1.1. Resumen de la evidencia

La ERC se asocia con alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped primario y aumenta el riesgo de infecciones bacterianas (tabla 25). Un estudio epidemiológico sugiere que las 3 complicaciones infecciosas más comúnmente observadas en la población con ERC son: infección del tracto urinario, neumonía y sepsis. En la población general, existe una fuerte evidencia que las medidas preventivas son eficaces en adultos y hay datos que sugieren beneficios de la inmunización en las personas con ERC.

Tabla 25. Factores de riesgo para infección en personas con ERC

Edad avanzada
Alta carga de enfermedades coexistentes como la diabetes
Hipoalbuminemia(536)
Terapia Inmunosupresora (537)
Síndrome nefrótico (538)
Uremia
Anemia and desnutrición(539)
Alta prevalencia de discapacidades funcionales

Investigaciones anteriores han establecido a la ERC en últimos estadios como un fuerte factor de riesgo para complicaciones infecciosas(536, 537, 540, 541). Sin embargo, son pocos los informes epidemiológicos que han abordado el riesgo de infecciones en personas con ERC no tratadas con diálisis(542, 543). Los datos *US Renal Data System* (USRDS) sugieren que las tasas más altas de ingreso en el hospital a causa de la septicemia se observan en personas con ERC en comparación con los que no tienen ERC(544). No se dispone de estudios exhaustivos de las tasas absolutas, factores de riesgo, curso clínico y resultados de diferentes tipos de infecciones clínicamente relevantes en todo el espectro de la ERC.

Entre las personas con ERC, muy pocos estudios han examinado la incidencia o prevalencia de infecciones y no hay datos publicados que describan tasas de infección específicas a la categoría de la TFG. Entre los beneficiarios del Medicare mayores de 66 años, las personas con ERC diagnosticada parecen tener tasas sustancialmente más altas de hospitalización para el diagnóstico de neumonía y sepsis en comparación con las personas sin ERC diagnosticada(542). Además de una incidencia incrementada de ser

hospitalizados por con infecciones, las personas con ERC tienen estancias más largas en el hospital durante admisiones relacionadas con la infección en comparación con las personas sin ERC(545).

Entre las tasas de admisión para todas las causas de los datos de los USRDS, la CVD y la infección, son 38-46 % más altas para las personas con ERC que para las que no la padecen(546). Las tasas de neumonía en personas con ERC fueron casi tres veces mayores en comparación con aquellos sin ERC. Las hospitalizaciones por bacteriemia/sepsis fueron casi cuatro veces mayores para personas con ERC en comparación con las que no la padecían. Las tasas de hospitalización para las infecciones del tracto urinario fueron tres veces más altas para personas con ERC.

En las personas con ERC en últimos estadios, la función de los glóbulos blancos polimorfo nucleares, linfocitos y monocitos se altera, lo que resulta en una respuesta disminuida del receptor a la infección(547-549). Sin embargo, estas cuestiones no han sido investigadas adecuadamente en las personas con ERC.

Hay un creciente cuerpo de evidencia en la población general para la reducción de las infecciones, hospitalizaciones y la mortalidad como resultado de las vacunas. Los datos actuales sugieren que la vacunación es una estrategia de prevención no utilizada lo suficiente en las poblaciones con de ERC y ERC en últimos estadios(550). Asimismo, no se han examinado de manera sistemática las barreras potenciales para la inmunización que son específicas de las poblaciones con ERC. Aunque la menor capacidad de respuesta de las vacunas ha sido ampliamente reconocida en la población con ERC en últimos estadios, sigue siendo poco claro en qué medida la ERC de moderada a avanzada modifica la capacidad de respuesta de la vacuna(551-553). Los estudios que han examinado la vacunación en el contexto de la ERC o la ERC en últimos estadios han sido limitados se han limitado por el pequeño tamaño del estudio, seguimiento de variables y comprobación de los sustitutos para la efectividad de la vacuna como la respuesta de anticuerpos y la tasa de disminución de anticuerpos después de la vacunación frente a la eficacia de la vacuna para la prevención de infecciones(554).

Influenza A y vacuna B. A pesar de las respuestas de anticuerpos potencialmente disminuidos, un análisis de 2 años de datos de reclamaciones de Medicare de los Estados Unidos, encontró que las personas vacunadas contra la influenza A y B en diálisis tuvieron una oportunidad sustancialmente menor de ingreso hospitalario por cualquier causa, y muerte por cualquier causa que los pacientes no vacunados en diálisis(554). Este hallazgo podría indicar la eficacia clínica de vacunar a esta población, aunque su diseño observacional también podría reflejar diferencias en la condición clínica subyacente entre las personas vacunadas y las no vacunadas. No hay eventos adversos únicos relacionados con la vacuna contra la influenza que se hayan identificado en las personas con diálisis.

Vacuna neumocócica. Las personas con enfermedad renal vacunadas con la vacuna neumocócica parecen desarrollar diferentes concentraciones específicas de serotipo, desarrollar niveles más bajos de concentraciones de anticuerpos y tienen una pérdida más rápida de las concentraciones de anticuerpos en comparación con sujetos de control sano(550, 555, 556). Los médicos deben ser conscientes del impacto de las vacunas

específicas sobre la capacidad de respuesta y la duración de la respuesta. Las prácticas de revacunación serán dictadas por ese conocimiento.

Vacuna contra la hepatitis B. La vacunación generalizada contra el virus de la hepatitis B (HBV) en el inicio de la diálisis ha dado lugar a una marcada reducción de las infecciones por HBV en personas con ERC en últimos estadios, aunque también contribuyó, probablemte, a la detección de productos sanguíneos y la difusión de recomendaciones para reducir la propagación de infecciones por HBV en unidades de diálisis(557). Entre las personas con ERC de moderada a avanzada, se ha demostrado que la capacidad de respuesta de la vacunación contra hepatitis B varía de aproximadamente 60 a 80 % dependiendo de la dosis, el número de vacunas administradas y la población de estudio. Aunque los resultados han sido inconsistentes en cuanto a si el nivel de la TFG afecta la capacidad de respuesta de la vacuna en personas con ERC(551, 553), aquellas con TFG superior son más propensas a responder con seroconversión, independiente de otros factores(551).

Vacuna de S. aureus. No se ha demostrado que la vacuna StaphVAX es eficaz en la reducción del riesgo de bacteriemia por Staphylococcus aureus en personas en hemodiálisis(558, 559). No se han publicado datos en el caso de personas con ERC.

Vacunas vivas atenuadas. Debido al hecho de que las personas con ERC a menudo son inmunodeprimidos, las vacunas vivas atenuadas sólo deben utilizarse con precaución sobre una base individual.

En resumen, aunque algunas vacunas (como la de la influenza) en las dosis habituales proporcionan protección, otras vacunas (HBV y neumococo) requieren una dosificación más frecuente o dosis mayores para lograr y mantener las concentraciones de anticuerpos en el rango de protección. La frecuencia y el tipo de vacunación variarán de acuerdo con las circunstancias locales y la prevalencia de la enfermedad.

7.6.1.2. Razones para la recomendación

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Las vacunas para la influenza, la hepatitis B y neumococo actualmente se recomiendan para las personas con ERC por los comités de asesoramiento locales, regionales o nacionales sobre prácticas de inmunización de la mayoría de los países. En Colombia, e acuerdo con el Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) todos los adultos deben recibir estas vacunas.

Las recomendaciones actuales son las siguientes:

- Proveer vacunación contra la influenza anualmente a las personas con ERC.
- Proporcionar vacuna neumocócica con una sola dosis de refuerzo 5 años después de la dosis inicial.
- Proveer vacuna contra el HBV a las personas con ERC que están propensos a requerir terapia de reemplazo renal. Aunque la recomendación es dar la vacuna contra el HBV durante la ERC más grave (TFG < 15 ml/min/1,73 m^2), puede ser preferible dar esto antes para maximizar las posibilidades de lograr la inmunidad; existen datos que apoyan esta práctica(551). Esto garantizaría que todos los pacientes se inmunizan contra el

HBV antes de recibir un trasplante. La posible caída de los niveles de anticuerpos protectores pueden caer se debe comprobar (posiblemente cada año) con dosis de refuerzo administradas si es conveniente.

7.6.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

7.6.1.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO considera necesario realizar estudios para:

- Determinar las tasas absolutas, factores de riesgo y curso clínico de diferentes tipos de infecciones clínicamente relevantes en todo el espectro de la ERC, por la categoría de la TFG y la albuminuria, así como por la causa.
- Determinar toda la gama de infecciones agudas en la población con ERC.
- Evaluar la tasa de disminución de concentraciones de anticuerpos después de la vacunación y la eficacia de la inmunización en personas con ERC.

El grupo de trabajo para la adopción de la guía para Colombia considera que, aunque se cuenta con una recomendación general sobre la vacunación con neumococo, se requiere la realización de recomendaciones que indiquen la frecuencia y el tiempo entre las dosis así como las indicaciones para su aplicación en diferentes estadios. Por lo tanto propuso la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las indicaciones específicas para la vacunación contra neumococo en pacientes con ERC o quienes están en riesgo de infección por neumococo?

7.6.2. Enfermedad renal crónica y riesgo de la lesión renal aguda

69. Se recomienda considerar en alto riesgo de lesión renal aguda a todas las personas con enfermedad renal crónica.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ En personas con enfermedad renal crónica, deben seguirse las recomendaciones detalladas en la guía *KDIGO LRA Guideline* para el manejo de quienes están en riesgo de lesión renal aguda durante enfermedad intercurrente, o cuando están en una investigación o procedimiento que probablemente incrementan el riesgo de lesión renal aguda.

Debido a la asociación epidemiológica entre la ERC y la LRA, el número de estudios observacionales que reportan una asociación entre la ERC y la LRA preexistentes, la ERC se considera la condición preexistente más consistente asociada con un alto riesgo de LRA.

Sin embargo, el vínculo potencial entre los pacientes con LRA, ERC y ERC en últimos estadios se ha estudiado inadecuadamente hasta la fecha y sigue estando mal definido. En esta sección se describe la LRA como una complicación que debe ser tratada en pacientes con ERC. Dada su asociación con la progresión, eso también se describe en esta sección.

7.6.2.1. Resumen de la evidencia

La ERC se señala como un factor de riesgo de la LRA debido a la asociación epidemiológica entre las dos(225, 226). Una serie de estudios en una variedad de escenarios reportan una asociación entre la ERC y la LRA preexistentes(227-233). La ERC es un potente predictor de deterioro agudo de la función renal después de la exposición al contraste radiológico(560), cirugía mayor(234) y otras condiciones médicas(235).

Hsu *et al*.(17) compararon la TFG de MDRD (modificación de dieta en enfermedad renal) de prehospitalización de 1764 miembros adultos del sistema de salud de *Kaiser Permanent Northern California* que desarrollaron LRA con requerimiento de diálisis durante la hospitalización con 600 820 personas que no la tuvieron. En comparación con una línea de base de referencia de la TFG de ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, se asoció una TFG basal de 45-59 ml/min/1,73 m^2 con un OR ajustado de la LRA en el hospital de 1,66 (IC del 95 %: 1.40 a 1,97). Para valores de la TFG de 15-29 ml/min/1,73 m^2, el OR ajustado para la LRA en el hospital fue 20,42 (IC del 95 %: 17,40-23,96). La presencia de diabetes, hipertensión y la proteinuria aumenta la probabilidad de desarrollar en el hospital la LRA, con RM ajustada de 1,99 (IC del 95 %: 1,78 a 2,23), (IC del 95%: 1,37 a 1,76), 1,55 y 2,84 (IC del 95 %: 2,52-3,19), respectivamente. Los autores concluyeron que la ERC es el principal factor de riesgo de la LRA durante la hospitalización. Un enfoque contrastante de Singh *et al*. definió a la LRA como insuficiencia renal aguda que requiere diálisis(236).

Debido a que la decisión clínica de efectuar diálisis en un paciente se ve influida con frecuencia por una SCr total superior, la presencia de acceso a hemodiálisis o la consideración de una inevitable progresión hacia la ERC en últimos estadios, esta definición de la LRA podría desviarse hacia la captura de más casos de LRA en pacientes con ERC. Por otra parte, en pacientes con ERC avanzada, la progresión de la ERC a últimos estadios puede ser a veces difícil de separar de la lesión renal aguda. Un estudio de cohorte de Lafrance *et al*. siguió a una población con ERC de referencia en la Columbia Británica durante una media de 19,4 meses después de alcanzar una TFG de ≤ 30 ml/min/1,73 m^2. El 45 % tenía al menos un episodio de LRA(237). En otro estudio de cohorte de 920 985 adultos en Alberta, Canadá, con al menos una medición ambulatoria de SCr y proteinuria y sin requerir diálisis crónica, el riesgo de ingreso aumentó con proteinuria más pesada y la TFG reducida(19).

7.6.2.2. Razones para la recomendación

Los datos observacionales sugieren una fuerte asociación entre la ERC preexistente y la LRA. Reconocer que los pacientes con ERC pueden ser más susceptibles a la LRA es el propósito de la anterior serie de recomendaciones. Sin embargo, las cuestiones metodológicas tales como la forma como se definen la ERC y la LRA en los estudios clínicos

y los ajustes estadísticos para la no uniformidad de comorbilidades entre los distintos estudios pueden afectar a la validez de las asociaciones observadas.

Áreas de controversia, confusión o no consenso. La interpretación de los datos publicados que analizan la influencia de la ERC preexistente en la probabilidad creciente de la LRA es potencialmente confundida por una serie de cuestiones. Estas incluyen las comorbilidades asociadas con la ERC, influenciadas por la exposición repetida a diversos agravios nefrotóxicos o errores intrahospitalarios(47, 561), o principalmente debido a la fisiología alterada en la ERC. También hay cuestiones metodológicas tales como la forma como se definen la ERC y la LRA en los estudios clínicos y los variables ajustes estadísticos para las comorbilidades que puedan afectar a la validez de las asociaciones observadas.

Otra cuestión importante por aclarar es si la ERC preexistente influye en el resultado de la LRA. En la actualidad, no existe un único biomarcador que pueda diferenciar una enfermedad renal "aguda" o 'crónica' y ayudar a enfrentar este problema. Varios grandes estudios de observación de bases de datos informan, de manera sorprendente, menor mortalidad intrahospitalaria en pacientes con la LRA superpuesta sobre la ERC comparada con controles(238-243). Datos del *Program to Improve Care in Acute Renal Disease* (PICARD) revelan menor mortalidad de pacientes internos y la duración media de la estancia en sujetos en la UCI (unidad de cuidado intensivo) con fase aguda de ERC en comparación con los sujetos con LRA y sin ERC, aunque las tasas de diálisis después del alta fueron mayores en sujetos con ERC preexistente(244).

7.6.2.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

7.6.2.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO consideró necesario determinar estudios clínicos diseñados de manera prospectiva con una definición clara y uniforme de la ERC y la LRA y ajustados a las comorbilidades, sobre:

- La frecuencia de episodios de LRA en una población con ERC.
- El resultado de la LRA en pacientes con condición de ERC.
- La importancia de la proteinuria además de la baja TFG en el riesgo de la LRA.

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

7.6.3. Enfermedad renal crónica y riesgo de hospitalización y mortalidad

70. Los programas para el manejo de la enfermedad renal crónica deben desarrollarse con el fin de optimizar el manejo en comunidad de las personas con enfermedad renal crónica y reducir el riesgo de admisión hospitalaria.

(Sin Gradar)

71. Las intervenciones para reducir la hospitalización y la mortalidad para personas con enfermedad renal crónica deben prestar especial atención al manejo de las comorbilidades asociadas y en particular a la enfermedad cardiovascular.

(Sin Gradar)

Independientemente del método utilizado para estimar la TFG, las tasas de hospitalización y mortalidad son más altas en las personas con ERC. Las tasas exactas varían con la comorbilidad y gravedad de la ERC, y no están bien definidas. No están bien estudiadas las intervenciones que podrían reducir las hospitalizaciones, la morbilidad, la mortalidad y los costos en las personas con ERC.

7.6.3.1. Resumen de la evidencia

Las tasas de mortalidad permanecen altas (16-22 %) con el uso de la diálisis, con más de la mitad de todas las muertes relacionadas con la enfermedad cardiovascular. Se sabe menos sobre la mortalidad y las tasas de la enfermedad cardiovascuolar, y el uso de los recursos entre las personas con una TFG reducida que aún no están recibiendo diálisis de mantenimiento. Pocos estudios han investigado la asociación entre la ERC y el riesgo de hospitalización.

Los datos de la USRDS revelan que las tasas de hospitalización varían con la comorbilidad e interactúan con los grados de la ERC. Las tasas ajustadas son 38 % más altas en personas con ERC y 19 % mayores en las personas con ERC y TFG inferior a 60 ml/min /1,73 m^2 que en aquellas con TFG > 60 ml/min/1,73 m^2, que a su vez son 20 % superiores que en personas sin ERC, lo que evidencia ilustrando el impacto gradual de avance de la enfermedad renal.

Como era de esperarse, las tasas de hospitalización por causas cardiovasculares son mayores para las personas con ERC, en particular los que tienen gravedad creciente de la ERC(562). En las poblaciones tanto con ERC como sin ERC, las tasas ajustadas de hospitalización aumentan con mayor comorbilidad. En 2008, por ejemplo, la tasa para las personas que padecían ERC tanto con diabetes como con ICC fue de 726 por 1000 años-persona en riesgo – 85 % mayor que la tasa de 393 entre personas con ningún diagnóstico. Las tasas de ingreso para las enfermedades cardiovasculares aumentan aún más en las categorías más altas de la TFG.

Entre los sujetos de Medicare, la tasa de 141 admisiones por cada 1000 años-persona para aquellos con TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 es 26 % superior a la tasa de 112 reportada para las personas con ERC y TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m^2. Las tasas de ingreso de 101 y 90 reportados sujetos de MarketScan y Ingenix i3 con TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 son 48 y 16 % mayores,

respectivamente, que las que se producen en personas con TFG más altas(546). Las tasas ajustadas de mortalidad en el USRDS 2008 aumentaron con la edad, y fueron más altas en personas con categorías avanzadas de la TFG: 31-72 % más altas, por ejemplo, en las personas con TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 en comparación con aquellas que no tenían ERC. Por género, las tasas en hombres con ERC fueron 91,8 por 1000 años-persona en riesgo en comparación con 85,6 en mujeres. Las tasas para personas con ERC en general fueron similares en los blancos y los afroamericanos, pero en personas con TFG < 60 ml/min/1,73 m^2, las tasas para afroamericanos fueron 18 % superiores que las de los blancos, en 95,0 y 80,5 por 1000 años-persona, respectivamente(546).

Khan *et al*.(563) confirmaron que la utilización del hospital entre las personas con ERC es alta. Durante un seguimiento medio de 11,4 meses, 47 % de los sujetos tenían al menos una hospitalización y había un promedio de 0,96 hospitalizaciones, 6,6 días de hospital y 4,0 visitas ambulatorias de nefrología por años-persona en riesgo. La enfermedad cardíaca/hipertensión fue el diagnóstico primario más común de las hospitalizaciones, y la progresión de la ERC/insuficiencia renal aguda fue la causa secundaria más común de hospitalización. Los autores habían demostrado previamente que la población en diálisis en su institución tenía 2,2 hospitalizaciones y 14,8 días de hospitalización por años-persona en riesgo(562), lo que fue similar entre los pacientes de hemodiálisis de Estados Unidos entre 1996 y 1998, que tenían 1,9 hospitalizaciones y 14 días de hospital por años-persona en riesgo(564). En la población general, había 0,31 hospitalizaciones y 1,9 días de hospitalización por persona en 1998(565).

Go *et al*.(48) reportaron una asociación independiente y gradual entre la TFG y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y la hospitalización en 1 120 295 en adultos dentro de un gran sistema integrado de prestación de servicios de salud en los que la SCr se había medido entre 1996 y 2000, y quienes no se habían sometido a diálisis o trasplante de riñón. Estos riesgos fueron evidentes a una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2 y se incrementaron sustancialmente a una TFG < 45 ml/min/1,73 m^2.

La utilización hospitalaria fue más alta entre las personas con ERC en comparación con la población general, y la similitud de las comorbilidades y las causas de hospitalización entre las personas con ERC y ERC en últimos estadios, confirman la hipótesis de que las complicaciones y comorbilidad observadas en la ERC en últimos estadios se manifiestan temprano en el proceso de la enfermedad. Estudios previos han demostrado una asociación entre la edad, el género, la raza, la enfermedad cardíaca, la enfermedad vascular periférica, la albúmina sérica y los niveles de hematocrito y la utilización de recursos entre las personas en diálisis(546, 562, 566). Holland *et al*.(567) identificaron predictores basales de la primera hospitalización no electiva en una cohorte retrospectiva de 362 sujetos en prediálisis. El análisis multivariado, ajustado a la concentración de creatinina basal, identificó la edad avanzada (RR 1,02; IC del 95%: 1,1 a 1,3), angina de pecho (RR 1,9; IC: 1,37 a 2,61), enfermedad vascular periférica (RR 1,55; IC: 1,5 a 2,27), y concentración de Hb (RR 0,99; IC: 0,94-0,98) como los predictores independientes de la hospitalización. Estas comorbilidades empeoran progresivamente con el avance de la enfermedad renal y el resultado en una proporción considerable de personas que tienen complicaciones graves en el momento en que llegan a la RRT.

Las intervenciones para reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en las personas con ERC deben prestar atención al manejo de las comorbilidades asociadas y a la CVD(568). Mayor atención al manejo de las enfermedades del corazón en esta población podría mejorar sustancialmente los resultados(569).

La influencia de la corrección de la anemia en la hospitalización es objeto de controversia. Drüeke *et al.*(570) asignaron aleatoriamente 603 sujetos con 15-35 ml/min/1,73 m^2 de TFG y anemia de leve a moderada (nivel de Hb: 11,0 a 12,5 g/dl [110-125 g/l]) a un valor objetivo de Hb en el rango normal (13,0 a 15,0 g/dl [130-150 g/l]) o el rango subnormal (10,5 - 11,5 g/dl [105-115 g/l]). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de ingreso hospitalario (61 % y 59 %, respectivamente) o la duración media de hospitalización por razones cardiovasculares (33,0 y 28,2 días, respectivamente). Singh *et al*.(571) estudiaron 1432 personas con ERC, de las cuales 715 fueron asignadas al azar para recibir una dosis de epoetina alfa dirigida a lograr un nivel de Hb de 13,5 g/dl (135 g/l) y las otras 717 fueron asignadas a recibir recibir una la dosis para alcanzar un nivel de 11,3 g/dl (113 g/l). La duración media del estudio fue 16 meses. El desenlace primario fue compuesto. El desenlace final primario fue un compuesto de muerte, infarto agudo de miocardio, hospitalización por ICC (sin RRT) y el derrame cerebral. Se observó un riesgo incrementado para el desenlace final compuesto del punto final primario compuesto en el grupo de alto Hb alta en comparación con el grupo de Hb baja. La muerte y hospitalización por ICC correspondieron a 74,8 % de los eventos compuestos. El estudio *Trial to Reduce Cardiovascular Events with aranesp* (TREAT)(316) incluyó 4038 personas con diabetes, ERC y anemia. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a tratamiento con darbepoetina alfa para alcanzar un nivel de Hb de aproximadamente 13 g/dl (130 g/l) o a placebo, con rescate de alfa darbepoetina cuando el nivel de Hb fue de menos de 9,0 g/dl (90 g/l). Los desenlaces primarios compuestos fueron muerte o un evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio no fatal, ICC, derrame cerebral u hospitalización por isquemia miocárdica) y de muerte o ERC en últimos estadios. Una vez más no hubo diferencias significativas entre los grupos en los resultados de interés.

7.6.3.2. Razones para la recomendación

Hay estudios de observación y de bases de datos que indican una asociación entre ERC preexistente, hospitalizaciones y mortalidad. Una mejor comprensión de las tasas, causas y factores de riesgo de hospitalización entre las personas con ERC permitiría estimaciones de la carga económica de la ERC y la identificación de las personas en riesgo por una mayor utilización de recursos. Las personas con ERC son un blanco ideal para las intervenciones dirigidas a la reducción de la morbilidad, hospitalización, mortalidad y costos. Lo anterior sugiere que un enfoque coordinado para la identificación y manejo resultaría en mejores resultados y se orienta a la recomendación de 'mejores prácticas', reconociendo la dificultad en el desarrollo de una evidencia mientras se apunta a cuestiones relacionadas con la asignación de recursos (tabla 26).

Tabla 26. Componentes comunitarios de los programas de gestión con ERC

Monitoreo de enfermedades

Integración con otros programas de gestión de enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión e insuficiencia cardíaca)
Administración de medicamentos y asesoramiento dietético
Programas de manejo de la anemia
Programas de vacunación
Información y apoyo psicosocial
Educación en terapia de reemplazo renal (diálisis y trasplante)
Planificación anticipada de la atención al final de la vida (cuando corresponda)

7.6.3.2. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

7.6.3.3. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre el riesgo de hospitalización y mortalidad en pacintes con ERC. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

8. RECOMENDACIONES SOBRE REFERENCIA PARA ESPECIALISTAS Y MODELOS DE CUIDADO

La identificación y referencia temprana de personas con enfermedad renal crónica (ERC) tiene el potencial de revertirse, retrasarse o evitar la progresión de la enfermedad y es un foco clave de las iniciativas internacionales en el área de la enfermedad del riñón. Los objetivos de la identificación temprana y la referencia son múltiples e incluyen:

1. Provisión de terapia específica basada en diagnóstico.
2. Enlentecimiento/paro de la progresión de la ERC.
3. Evaluación y gestión de condiciones de comorbilidad.
4. Prevención y gestión de enfermedad cardiovascular.
5. Identificación, prevención y gestión de complicaciones específicas de la ERC (por ejemplo, desnutrición, anemia, enfermedad ósea, acidosis).
6. Planeación y preparación para la terapia de reemplazo renal (por ejemplo, elección de la modalidad, nivel de acceso y cuidado, trasplante preventivo).
7. Apoyo psicológico y provisión de opciones de cuidado conservador y cuidado paliativo donde se requiera.

8.1. Remisión a servicios de especialistas

72. Se recomienda la remisión a servicios especializados de atención renal para personas con enfermedad renal crónica en las siguientes circunstancias:

- lesión renal aguda o caída abrupta sostenida en la tasa de filtración glomerular;
- tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5)*;
- hallazgo consistente de albuminuria significativa (razón albúmina-creatinina ≥ 300 mg/g [≥ 30 mg/mmol], o tasa de excreción de albúmina ≥ 300 mg/24 horas, equivalente aproximadamente a una razón proteína-creatinina ≥ 500 mg/g [≥ 50 mg/mmol], o una tasa de excreción de proteínas ≥ 500 mg/24 horas).
- progresión de la enfermedad renal crónica (ver la Recomendación 18 que contiene la definición);
- cilindros eritrocitarios, conteo de hematíes superior a 20 por campo de alto poder, sostenido y no explicado por una causa evidente;
- enfermedad renal crónica e hipertensión que no responde al tratamiento con cuatro o más agentes antihipertensivos;
- anomalías persistentes de potasio sérico;
- nefrolitiasis recurrente o extensa;
- enfermedad renal hereditaria.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

73. Se recomienda la remisión oportuna para la planeación de la terapia de reemplazo renal en personas con enfermedad renal crónica progresiva, en quienes el riesgo de falla renal en un período de un año es del 10 al 20 % o mayor**, tal como está determinado por las herramientas validadas de predicción del riesgo.

*Si este es un hallazgo aislado estable, la remisión formal (por ejemplo, consulta formal y gestión continuada de la atención) puede no ser necesaria y puede que solamente se requiera el concepto de servicios especializados con el fin de facilitar la mejor atención para los pacientes. Esto dependerá del sistema de salud.

**El propósito es evitar una remisión tardía, definida aquí como la remisión a servicios especializados menos de un año antes del inicio de la terapia de reemplazo renal.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)

				Categorías de albuminuria persistente Descripción y rango		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal a incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías TFG (ml/min/ 1,73 m²) Descripción y rango	G1	Normal o alto	≥90		Monitorizar	Referir*
	G2	Disminución leve	60-89		Monitorizar	Referir*
	G3a	Disminución de leve a moderada	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Referir
	G3b	Disminución de moderada a severa	30-44	Monitorizar	Monitorizar	Referir
	G4	Disminución severa	15-29	Referir*	Referir*	Referir
	G5	Falla renal	<15	Referir	Referir	Referir

Figura 17. Toma de decisiones para la remisión según TFG y albuminuria.

*Los médicos que hacen la remisión pueden desear discutirla con su servicio de nefrología dependiendo de los arreglos locales concernientes al monitoreo o a la remisión. Modificado con permiso de *Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.30 The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. Kidney Int 2011; 80: 17-28*; disponible en http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/

8.1.1. Resumen de la evidencia

Aunque las recomendaciones de referencia en la literatura son inconsistentes, los criterios para la referencia a nefrología incluyen creatinina sérica (SCr) o TFG, proteinuria, hematuria, tensión arterial y el trastorno electrolítico(572). Los datos relacionados con la referencia para aquellos con enfermedad glomerular, hipertensión, LRA y diabetes pueden encontrarse en las guías y otros documentos relevantes(23, 222-224).

En esta sección consideraremos brevemente resúmenes de la evidencia relacionada con la referencia oportuna para la planeación de la TRR en personas con ERC progresiva. En este aspecto la literatura concerniente a la referencia tardía en el último cuarto del siglo ha sido remarcablemente consistente; tanto estudios como revisiones narrativas identifican un número de consecuencias adversas de la referencia tardía y beneficios relacionados con referencia temprana (tabla 27).

Tabla 27. Referencia tardía versus temprana: consecuencias y beneficios

Consecuencias de referencia tardía	Beneficios de referencia temprana
Anemia y enfermedad de los huesos	Retraso en la necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal
Hipertensión severa y sobrecarga de fluidos	Proporción aumentada con acceso permanente
Prevalencia baja de acceso permanente	Mayor variedad de opciones de tratamiento
Referencia retrasada para trasplante	Reducción de la necesidad de diálisis de urgencia
Tasa más alta de hospitalización inicial	Reducción hospitalaria en la estancia y costos
Tasa más alta de mortalidad al año	Mejora el estado nutricional
Menos elección de pacientes a modalidad de terapia de reemplazo renal	Mejor gestión de las comorbilidades y enfermedad cardiovascular
Peor adaptación psicosocial	Mejora la sobrevivencia del paciente

Los pacientes con 75 años o más, de sexo femenino, no caucásicos, sin seguridad social, de bajo estatus socioeconómico o educativo, o que tienen múltiples comorbilidades tienen mayor probabilidad de tener un cuidado para ERC sin referencia temprana(573, 574). No existen estudios aleatorizados para comparar una referencia temprana o tardía a servicios de nefrología y la definición de la referencia tardía en los estudios publicados varía; tres meses es probablemente menos que la cantidad mínima absoluta de tiempo requerida para evaluación, educación, preparación para la terapia de reemplazo renal y creación de acceso, pero es la definición empleada con mayor frecuencia. En total hay más de 50

estudios en la literatura publicada y un meta-análisis de 22 de estos estudios de 10 diferentes países que sirven para subrayar algunos de los mensajes clave (tabla 28), proporcionando una indicación del tamaño de las diferencias en la mortalidad y tiempo de estadía hospitalaria y también destacando el significativamente menor nivel de albumina sérica en la referencia tardía(575).

Tabla 28. Desenlaces de la referencia temprana versus tardía

Variable	Media referencia temprana (desviación estándar)	Media referencia tardía (desviación estándar)	Valor p
Mortalidad Global, %	11 (3)	23 (4)	<0,0001
Mortalidad al año, %	13 (4)	29 (5)	0,028
Estancia hospitalaria, día	13,5(2,2)	25,3 (3,8)	0,0007
Albumina sérica al inicio de la terapia de reemplazo renal, g/dl	3,62 (0,05) [36,2 (0,5)]	3,40 (0,03) [34,0 (0,3)]	0,001
Hematocrito al inicio de la terapia de reemplazo renal, %	30,54 (0,18)	29,71 (0,10)	0,013

Adaptado de: Am J Med, Chan MR, Dell AT, Fletcher KE, *et al.*(575) Desenlaces en pacientes con enfermedad renal crónica por la referencia tardía a nefrólogos: a meta-analysis. 120: 1063-1070, 2007, con permiso de Elsevier; accessed http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0002-9343/PIIS000293430700664X.pdf

Una revisión sistemática consideró 27 estudios de cohorte longitudinales que proporcionaron datos sobre 17,646 participantes de los cuales 11,734 se refirieron temprano y 5912 (33 %) se refirieron de forma tardía tarde(576). El OR (*odds ratio*) para las reducciones de mortalidad en referencia temprana fue evidente en 3 meses (OR 0,51; IC 95 %: 0,44–0,59; p <0,0001) y permaneció significativa hasta 5 años (OR 0,45; IC 95 %: 0,38-0,53; P <0,0001). La hospitalización inicial fue de 8,8 días más corta con referencia temprana (IC 95 %: -10,7 a -7,0 días; p <0,0001). Las diferencias en los datos de mortalidad y hospitalización entre los 2 grupos no se explicaron por las diferencias en la prevalencia de diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria previa, control de la tensión arterial, fosfato sérico y albumina sérica. La referencia temprana se asoció con la mejor preparación y la ubicación temprana de acceso a diálisis y el mejor ingreso a la modalidad de diálisis peritoneal.

Hace una década McLaughlin *et al*. evaluaron las implicaciones de costo de la referencia temprana contra la tardía(577). Los resultados de interés fueron el costo total del cuidado del paciente, los años de vida del paciente, los años de vida del paciente libres de terapia de reemplazo renal y la estadía en el hospital. El costo total medio por paciente durante cinco años fue de USD 87 711 dólares estadounidenses y USD 110 056 dólares estadounidenses para los de referencia temprana y tardía, respectivamente. La media de años de vida media del paciente fue de 3,53 y 3,36 años, respectivamente, y los años de

vida del paciente sin terapia de reemplazo renal fueron de 2,18 y 1,76 años, respectivamente. Aquellos referidos tempranamente gastaron significativamente menos tiempo en el hospital (tiempo de estancia de 25 días versus 41 días). Klebe *et al.* investigaron subsecuentemente el costo anualizado de la implementación de lineamientos del referencia para la ERC. Aunque la implementación de lineamientos de la ERC resultó en aumentos significativos en la referencia a nefrología, y finalmente en una investigación adicional, se estimó que el costo asociado podría recobrarse eliminando el requerimiento de diálisis por 1 año en un individuo por 10 000 pacientes manejados de acuerdo con las guías.

8.1.2. Razones para la recomendación

Esta recomendación recuerda al médico que existe una necesidad de referir la persona con ERC oportunamente para la planeación de la terapia de reemplazo renal, con el fin de asegurar una buena toma de decisiones, así como de optimizar los resultados. El uso de la palabra “oportuna” es vago ya que esto no está aún determinado, y se basa en el paciente y factores del sistema. La cantidad real de tiempo requerida en un mínimo es al menos de 1 año para asegurar la educación apropiada, el entendimiento y referencias para otros practicantes (por ejemplo, cirugías de acceso vascular, equipos de trasplantes, etc.). La segunda parte de la recomendación se refiere al hecho de que aquellos que están progresando (contra aquellos que están estables) son los que se beneficiarán con esta referencia. En consecuencia, existe la necesidad de aplicar herramientas predictivas para ayudar a identificar los riesgos de progresión. No se ha establecido cuál herramienta de predicción es preferible, ya que esta pueden diferir dependiendo de la información disponible en cualquier experiencia individual o local. Ejemplos de herramientas de predicción pueden encontrarse en publicaciones recientes(217, 220, 221).

El alcance de la práctica de nefrología contiene una amplia variedad de condiciones que no solo incluyen ERC en últimos estadios, sino también enfermedades primarias y sistemáticas agudas y crónicas que implican elementos individuales del riñón, hipertensión resistente y alteraciones bioquímicas. Existen de tal modo más beneficios potenciales de la referencia de nefrología tales como identificación de causas reversibles de ERC, provisión de tratamiento que puede retardar la progresión de la ERC, la administración de las complicaciones metabólicas de la ERC avanzada y la preparación de diálisis y trasplante.

En ciertas personas, tales como aquellas con diabetes, suele haber una reducción rápida en la tasa de filtración glomerular (TFG) y falla renal. En tales individuos el lema es la referencia de a nefrología temprana, pero cuando la función renal del individuo es relativamente estable (tasa de declinación en la TFG < 5ml/min/1,73 m2/año), sugerimos utilizar la red como una guía (figura 17). Donde la consulta se marca por medio de un asterisco, los clínicos referidos pueden desear discutir con su servicio de nefrología dependiendo de los arreglos locales.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. La implementación de lineamientos de referencia conducirá inevitablemente a un aumento de la carga de trabajo para los servicios especialistas en nefrología. Sin embargo, la introducción de iniciativas

locales junto con proveedores de salud primarios puede mejorar la oportunidad y la calidad de la referencia. Las iniciativas locales combinadas con la política nacional y los cambios de práctica pueden llevar a una mejora en los resultados de los pacientes de ERC independientemente del nivel de recursos disponibles.

8.1.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

8.1.4. Brechas en la investigación

En la recomendación 73 se considera un riesgo del 10 al 20 %, en pacientes con ERC progresiva, para iniciar la planeación de la terapia de reemplazo renal. El grupo de expertos temáticos consideró que si bien existen modelos desarrollados en otras partes, el país requiere modelos de predicción de la progresión de la ERC que estén validados para nuestra población. Esta investigación requiere tanto el desarrollo de la ecuación de predicción como su validación.

La disponibilidad de estos modelos permitirá contar con una herramienta eficiente desde atención primaria para gestionar intervenciones y recursos de diagnóstico, así como planes de seguimiento ajustados, lo cual tiene impacto en los costos de la ERC.

La pregunta de investigación propuesta por el grupo de trabajo para la adopción de la guía es:

¿Cuál es el modelo más efectivo y válido para la predicción de riesgo de progresión en pacientes con enfermedad renal crónica?

8.2. Atención del paciente con enfermedad renal crónica progresiva

74. Se sugiere manejar en un entorno multidisciplinario de atención a las personas con enfermedad renal crónica progresiva.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

75. El equipo multidisciplinario debe incluir o tener acceso a consejería sobre aspectos dietéticos, educación y consejería acerca de diferentes modalidades de terapia de reemplazo renal, opciones de trasplante, cirugía de acceso vascular, y atención ética, psicológica y social.

(Sin gradar)

Punto de buena práctica clínica

- ✓ El equipo multidisciplinario debe incluir y ser liderado por un especialista en nefrología

En la siguiente sección se describen las estructuras recomendadas y los hitos clave para las personas con enfermedad renal crónica progresiva. Las recomendaciones están destinadas a modelar las mejores prácticas, pero se aprecia que diferentes sistemas de atención de la salud, cuestiones geográficas y consideraciones económicas tendrán habilidades variables para poner en práctica estas recomendaciones.

Los aspectos clave (hitos) de la atención a personas con ERC progresiva, que se acercan a final de la vida o la opción de terapia de reemplazo renal se abordan en esta sección.

8.2.1. Razones para la recomendación

El cuidado óptimo es aquel que conduce a los mejores resultados para el individuo, la población y la sociedad. El modelo de cuidado varía de acuerdo con la gravedad de la ERC, la cual determinará la población objetivo y las metas. Estas recomendaciones se formulan para abarcar de manera predominante aquellas personas que es probable que avancen hacia la enfermedad renal crónica terminal. Los modelos de ERC de cuidado siguen los mismos principios incorporados en el modelo de cuidado de enfermedad crónica (figura 18). Los componentes específicos para los modelos de cuidado de la ERC incluyen: protocolos para laboratorio y visitas clínicas; atención a comorbilidades cardiovasculares y comorbilidades asociadas a la ERC tales como anemia; un programa de vacunación; un programa de educación que incluya tanto la ERC general como educación en la terapia de reemplazo renal (incluyendo administración conservadora donde sea apropiado); autogestión; modificación del estilo de vida incluyendo dieta, ejercicio y hábito de fumar.

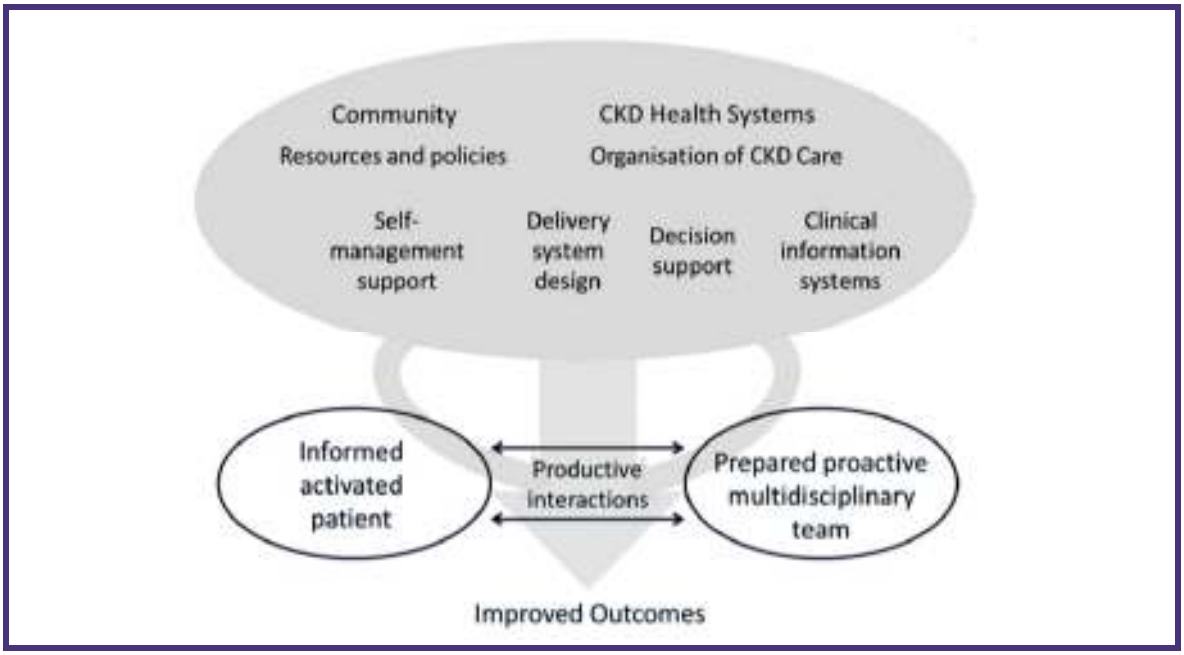


Figura 18. Modelo de cuidado de la ERC.

Adaptado con permiso de *BMJ Publishing Group Limited. Improving the quality of health-care for chronic conditions. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, et al.(578) Qual Saf Health Care. 13: 299-305, 2004*; accessed http://qualitysafety.bmj.com/content/13/4/299.full.pdf+html. Versión en español tomada de Organización mundial de la salud. Cuidados innovadores para las condiciones crónicas: Organización y prestación de atención de alta calidad a las enfermedades crónicas no transmisibles en las Américas; disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22257+&Ite mid=99

Implicaciones para práctica clínica y política pública. La ERC es una condición compleja y coexiste con muchas otras condiciones. Por lo tanto, los modelos de cuidado deben desarrollarse de forma que integren la complejidad de las condiciones clínicas implicadas, filosofías centradas en el paciente y el ambiente de cuidado de la salud. Los principios de cuidado son universales, pero la implementación puede ajustarse a la medida de circunstancias específicas.

8.2.2. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía consideró que los equipos multidisciplinarios deberían ser liderados por nefrólogos, porque el grupo de pacientes que más se beneficia por el manejo en un grupo multidisciplinario corresponde al de alto riesgo, quienes requieren ncesariamente de la consulta especializada de nefrología. Por lo tanto, se incluyó este punto de buena práctica a las recomendaciones elaboradas por KDIGO.

8.2.3. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre la atención del paciente con ERC progresiva. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

8.3. Programación del inicio de la terapia de reemplazo renal

76. Se sugiere iniciar la diálisis cuando uno o más de los siguientes elementos esté presente: síntomas o signos atribuibles a falla renal (serositis, anormalidades por ácido-base o electrolitos, prurito); incapacidad para controlar el estatus del volumen o la tensión arterial; deterioro progresivo en la situación nutricional que no responde a la intervención dietética; o deterioro mental. Esto ocurre con frecuencia pero no invariablemente en el rango de una tasa de filtración glomerular entre 5 y 10 ml/min/1,73 m^2.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)

77. El trasplante renal anticipado de donante vivo en adultos debe considerarse cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 20ml/min/1,73 m^2, y existe

evidencia de enfermedad renal crónica progresiva e irreversible en los 6 a12 meses anteriores.

(Sin Gradar)

- ✓ Todo paciente con enfermedad renal crónica en estadios avanzados debe ser evaluado en primer lugar para transplante renal y luego sí para diálisis.

8.3.1. Resumen de la evidencia

La ventaja de supervivencia percibida del inicio temprano de diálisis se cuestionó por un estudio del *Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group* (NECOSAD)(579). De los 253 pacientes con enfermedad renal terminal, 94 (37 %) empezaron la diálisis tarde (TFG 4,9±1,7 ml/min/1,73 m^2) y 157 empezaron de una manera oportuna (TFG 7,1±2,4 ml/min/1,73 m^2). Aunque hubo una pequeña ganancia en el tiempo de supervivencia a los largo de 3 años después del inicio de la diálisis para el grupo de inicio oportuno (2,5 meses) no hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los 2 grupos y la ganancia en el tiempo de supervivencia fue compensada por una desviación del tiempo de conducción estimado de entre 4,1 y 8,3 meses.

En un estudio que eliminó el efecto del sesgo de anticipación Traynor *et al.* no encontraron ningún beneficio en la supervivencia en aquellos con inicios de diálisis temprana(580). Los sujetos que empezaron con diálisis temprana (n = 119) tenían una mediana de aclaramiento de la creatinina (CrCl) de 10,4 (Rango intercuartílico: 9,1-11,9) ml/min contra 6,7 (5,6-7,5) ml/min en 116 sujetos que empezaron la diálisis tarde. Luego de la corrección para múltiples confusores, encontraron un riesgo mayor de 11 % para la mortalidad con cada 1 ml/min de aumento en CrCl al inicio de la diálisis (HR: 1,11; IC 95 %: 1,01-1,21; P = 0,024).

Los estudios observacionales subsecuentes, incluyeron grandes estudios de registro de diálisis de todo el planeta, y todos sugirieron una mortalidad creciente cuando la diálisis se inició de modo temprano(581-591). Estos estudios encontraron múltiples dificultades al extraer conclusiones a partir de este enfoque observacional: sesgo de anticipación, problemas con la estimación de TFG a partir de creatinina sérica (SCr) en personas con baja masa muscular y/o sobrecarga de fluido, el hecho de que en la gente con síntomas y/o comorbilidad aumentada es más probable de iniciar la diálisis de manera temprana, y finalmente sesgo de supervivencia en estudios incluyeron a gente sólo cuando iniciaron la diálisis (y por lo tanto excluyeron a aquellos que murieron antes de empezar la diálisis).

Estos confusores fueron abordados ampliamente mediante un ensayo controlado multicéntrico en el cual 828 adultos con ERC progresiva y CrCl 10-15 ml/min/1,73 m^2 donde se asignaron al azar a la iniciación de diálisis de forma temprana (CrCl 10,14 ml/min [0,17-0,23 ml/s]) o tardía (CrCl 5-7 ml/min [0,08-0,12 ml/s])(592). El protocolo de estudio permitió un inicio más temprano donde se consideraron clínicamente necesarios por los investigadores y aunque la diferencia en TFG en la iniciación de diálisis entre los 2 grupos fue significativa (CrCl de 12,0 de inicio temprano contra inicio tardío de 9,8 ml/min, MDRD

TFG de 9,0 contra 7,2 ml/min/1,73 m^2) fue menor que el planeado debido a que 19 % de los iniciadores tempranos empezaron tarde y 76 % de los iniciadores tardíos empezaron temprano. No hubo diferencia en la mortalidad entre los grupos de inicio temprano y tardío ni diferencia en los resultados secundarios del estudio (eventos cardiovasculares, eventos infecciosos y complicaciones de diálisis) entre los 2 grupos.

Por último, un estudio observacional propuesto para examinar el efecto de la iniciación temprana de la diálisis o supervivencia en un grupo "saludable" de 81 176 sujetos con ERC en últimos estadios y edad entre 20 y 64 años, sin diabetes, y sin comorbilidad aparte de la hipertensión(593). La mortalidad a 1 año no ajustada por la TFG MDRD en la iniciación de diálisis varió de 6,8 % en el grupo de referencia (TFG < 5,0 ml/min/1,73 m^2) a 20,1 % en el grupo TFG más alto (>15,0 ml/min/1,73 m^2). En un subconjunto incluso más saludable de 35 665 sujetos con concentraciones de albumina sérica de 3,5 g/dl o valores mayores previos a la iniciación de la hemodiálisis, la mortalidad a un 1 año fue 4,7 %. En este grupo el HR ajustado por la mortalidad fue 1,27 para TFG de 5,0-9,9 ml/min/1,73 m^2, 1,53 para TFG 10,0-14,9 ml/min/1,73 m^2 y 2,18 para TFG ≥15,0 ml/min/1,73 m^2 en comparación con el grupo de referencia de TFG o 5,0 ml/min/1,73$m^{2.}$

8.3.2. Razones para la recomendación

La recomendación se formula con mucha precisión para subrayar la necesidad de que la TRR se oriente a los síntomas y evite la institución de terapia de diálisis en un número arbitrario que represente el grado de la función renal residual. Dados los riesgos y beneficios de la TRR, así como la imprecisión potencial de las medidas, los pacientes necesitan tratarse de acuerdo con los síntomas e indicios, no simplemente con base en un valor de laboratorio.

Los datos de registros nacionales han mostrado un aumento consistente en la TFG al inicio de la terapia de reemplazo renal. Este aumento ha sido accionado parcialmente por un deseo de mejorar el estado nutricional y también por datos observacionales tempranos que sugieren resultados adversos asociados con la iniciación de terapia de reemplazo renal a la ERC más baja. Estos datos tempranos estuvieron sujetos a mucha confusión. Los datos de ensayos clínicos aleatorizados, soportados por grandes estudios basados en registros corregidos por confusión, no muestran una ventaja de supervivencia para la diálisis de inicio temprano (estudio *Initiating Dialysis Early and Late* (IDEAL)). Esta recomendación debe ayudar a los

clínicos a balancear los síntomas con los valores de laboratorio en la toma de decisiones. La recomendación respecto al trasplante de donadores vivos se entiende para asegurar que los médicos piensen acerca de esta opción en el contexto de la totalidad de las opciones de la terapia de reemplazo renal. Se recomienda ser concordante con las políticas de trasplante de donación viva local. Esto apunta a reflejar la necesidad de la evaluación de riesgo-beneficio de trasplante renal preventivo en todos los individuos. La recomendación pide a los clínicos considerar esta opción, pero no establece a qué nivel de la TFG el trasplante preventivo podría ocurrir, ya que esto es un asunto de práctica local y de consideraciones especificas del paciente.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Existe una necesidad de enfocarse en la evaluación de síntomas regulares como parte de la revisión de la ERC en aquellos con valores de tasa de filtración glomerular estimada menores. La evaluación individual y la disponibilidad de recursos dictará tiempos específicos de terapias.

Los clínicos deben estar conscientes del impacto del inicio temprano de la diálisis sobre la calidad de vida(594) antes de recomendar esta estrategia a los pacientes.

8.3.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no consideró que se requirieran ajustes a las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.

8.3.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre el inicio de la terapia de reemplazo renal. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

8.4. Estructura y proceso del manejo conservador integral

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ El manejo conservador debe ser una opción en las personas que eligen no iniciar una terapia de reemplazo renal y esto debe apoyarse mediante un programa integral de manejo.
- ✓ Todos los programas de enfermedad renal crónica y profesionales de la salud deben estar en capacidad de proporcionar planeación avanzada sobre la atención a las personas con una necesidad reconocida de cuidado al final de la vida, incluyendo aquellas personas bajo cuidado renal conservador.
- ✓ El cuidado terminal coordinado debe estar disponible para las personas y las familias ya sea a través de atención primaria o cuidado especializado según lo dicten las circunstancias locales.
- ✓ El programa de manejo conservador integral debe incluir protocolos para el manejo de síntomas y dolor, atención psicológica, atención espiritual, y cuidado culturalmente sensible para el paciente que va a morir y para su familia (ya sea en casa, en un hospital para enfermos terminales o en un entorno hospitalario), seguido por la provisión de apoyo culturalmente apropiado para el dolor por la pérdida.

8.4.1. Resumen de la evidencia

La evidencia para estos puntos de buena práctica clínica se limita a documentos que describen la carga de la enfermedad y necesidades no satisfechas en pacientes con ERC, cuando ellos deciden ya sea no buscar la diálisis o salirse de la terapia de reemplazo renal. Como los lectores apreciarán no hay ningún ensayo clínico aleatorizado ni estudios de cohorte grandes para informar estas recomendaciones dentro de las poblaciones con ERC.

Las analogías con la oncología han sido trazadas y la literatura de la misma se ha utilizado para justificar los conceptos anteriores.

Los pacientes con ERC avanzada tienen amplias necesidades de cuidado paliativo por años antes de la muerte. A lo largo de su trayectoria de enfermedad, la carga de síntomas es alta(595-600). El número y la gravedad de los síntomas físicos y emocionales son similares a aquellos de pacientes de cáncer hospitalizados en escenarios de cuidado paliativo(596-601). Los pacientes con ERC avanzada manejados sin diálisis son igualmente sintomáticos(599). Un número creciente de pacientes de diálisis muere después de retirarse de la misma (10-15 % en 1990, 20 % en 2004) debido, de manera importante, a una pobre calidad de vida, representando la segunda causa que lleva a la muerte después de la enfermedad cardiovascular.

El cuidado conservador se enfoca en retardar la declinación en la función renal, manejando activamente síntomas, planeando cuidado avanzado y con la provisión de un cuidado paliativo apropiado. En oncología, recibir el cuidado paliativo temprano se asocia con una mejor calidad de vida, menor número de visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones, menos cuidado agresivo al final de la vida y, sorprendentemente, una supervivencia más larga(602). Estas observaciones sugieren que el desarrollo de modelos clínicos que integran el cuidado paliativo apropiado, incluyendo la creación de trayectorias de cuidado conservadoras, es más probable que sean enormemente benéficas y que ayuden a evitar diálisis fútiles a aquellos pacientes con poca probabilidad de alcanzar beneficios. Tales programas de cuidado conservador se están desarrollando lentamente, principalmente en el Reino Unido y Canadá.

La literatura que describe experiencias de programas específicos y carga de síntomas en ERC, así como la propuesta de un mejor cuidado, se ha vuelto más predominante después de 2005(602-609).

Empieza a haber mejora respecto a las muertes en hospitales por mala calidad para pacientes que mueren con cáncer como un resultado del creciente énfasis en los equipos de cuidado paliativo proporcionando atención al control de síntomas, necesidades psicosociales y opciones para la ubicación del cuidado. La literatura sugiere que los modelos actuales de cuidado paliativo para pacientes con cáncer que dejaron de ser institucionalizados en servicios de cuidado de salud, no sólo han mejorado los resultados de los pacientes y la calidad del cuidado(610-613), sino que son de bajo costo(614).

8.4.2. Razones para la recomendación

Estos puntos de buena práctica clínica se proponen para destacar la necesidad de procesos y recursos de cuidado conservador comprehensivos en la atención de este grupo complejo de pacientes. Existe un reconocimiento creciente de que la provisión de cuidado organizado a aquellos que están muriendo o elegir no seguir el cuidado de diálisis y de trasplante es de valor para los pacientes y sus familias. Los clínicos implicados en el cuidado de estos pacientes deben estar alertas a esta necesidad. Estas recomendaciones están redactadas de manera que establezcan abiertamente esta necesidad.

En diferentes sociedades o áreas culturales, la forma y estructura de este cuidado puede variar tremendamente y las familias u organizaciones religiosas pueden ser capaces de entregar cuidado experto y sensible. Los detalles aquí se listan no para ser prescriptivos sino más bien para articular las “mejores prácticas” en comunidades donde se puede disponer de recursos y para hacer una revisión en aquellos lugares donde los recursos son más limitados.

Implicaciones para la práctica clínica y la política pública. Existe una necesidad para asegurar el acceso apropiado a servicios y educación en torno al cuidado de calidad durante las etapas terminales de la condición crónica. Existe una atención creciente para esto en muchas sociedades, pero no en todas. Apreciar la variabilidad en los recursos requeridos y su disponibilidad para diferentes grupos de pacientes es importante para la implementación. Además, el involucramiento de líderes religiosos y culturales en el reconocimiento de estas prácticas de cuidado puede mejorarse si se reconocen abiertamente como parte del continuo cuidado.

Existe una necesidad de evaluación de mejores prácticas en ERC y otras condiciones crónicas de manera que se pueda proporcionar mejor cuidado a través del continuo de la vida. Los investigadores alrededor del mundo están siguiendo activamente esto de manera que se puedan tener mejores herramientas, programas y a la larga, mejores resultados para nuestros pacientes.

8.4.3. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El grupo de trabajo para la adopción de la guía no realizó ajustes de fondo a la recomendación para su implementación en el contexto colombiano. En el documento original de KDIGO estos puntos correspondieron a recomendaciones sin gradar; como estos puntos se refieren a conductas que no requieren investigación adicional y en los que es evidente el balance en favor de beneficios antes que riesgos, el grupo de trabajo para la adopción de la guía decidió incluirlos como puntos de buena práctica clínica.

8.4.4. Brechas en la investigación

El GDG de la guía KDIGO no redactó recomendaciones de investigación sobre el manejo conservador integral. El grupo de trabajo para la adopción de la guía tampoco identificó brechas de investigación relacionadas con este tema.

9. CONSIDERACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL CONTEXTO COLOMBIANO

9.1. Objetivos

- Desarrollar el plan de implementación de la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la ERC.
- Identificar y caracterizar las estrategias de implementación para la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la ERC.
- Proponer mecanismos de medición del proceso de implementación de las recomendaciones propuestas por la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la ERC.

El presente plan de implementación se propone para un período de tres años, dado que los contenidos de la GPC para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con ERC deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

9.2. Alcance

La GPC para el diagnóstico y tratamiento de la ERC está diseñada para ser consultada y utilizada por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS): empresas aseguradoras del plan de beneficios, instituciones prestadoras de servicios de salud, red integral de servicios de salud, pacientes y usuarios del sistema y tomadores de decisiones a deferentes niveles; así mismo el sistema de ciencia y tecnología podrá utilizar la información suministrada por la guía y este capítulo para realizar seguimiento de las necesidades de investigación en la temática abordada.

9.3. Metodología para el desarrollo del plan de implementación

De acuerdo con la guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el sistema general de seguridad social en salud colombiano en su versión actualizada (1) se llevaron a cabo las siguientes fases del proceso de implementación.

9.3.1. Planificación del proceso

- Identificación de barreras y facilitadores
- Diseño del plan de implementación
- Soporte para la implementación de la GPC

9.3.2. Revisión rápida de la literatura científica

Se desarrolló la revisión siguiendo la metodología de revisiones sistemáticas mixtas del grupo de investigación cualitativa e implementación de la Colaboración Cochrane(615).

9.3.2.1. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

Tipo de estudios: revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran estrategias de implementación y documentos de política en el sistema de salud.

Tipo de intervención: estrategias de implementación de GPC o documentos de política para la toma de decisiones en salud(1).

Tipo de desenlaces: desenlaces de efectividad y desenlaces de impacto. Los primeros incluyeron: diseminación, capacitación, adherencia. Los segundos incluyeron: cambios estructurales y de gestión por parte de los actores del sistema de salud, cambios en los indicadores de salud de la población.

Criterios de exclusión:

Estudios cuya estrategia no fuera definida.

9.3.2.2. Búsqueda de *la* literatura

Búsqueda en bases de datos electrónicas

La búsqueda se realizó en las bases de datos: *Medline* (1966-2016), *Embase*, *Cinahl* (1982-2016), *Sigle* (1980-2016), *Lilacs* (1982-2016), *Scielo* (2005-2016), C*ochrane Controlled Trials Register: Cochrane Library*, Instituto Joanna Briggs (IJB), *Science Citation In*dex (1981 - 2016), *Center of Reviews and Dissemination of United K*ingdom.

Otros métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de organismos elaboradores y compiladores de GPC: *Guidelines International Network* (GIN), *National Institute for Health and Clinical Ex*cellence (NICE) , *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *American College of Ph*ysicians (ACP), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *Institute for Clinical Systems Improvemen*t (ICSI), *Canadian Medical Associatio*n (CMA), GuíaSalud, *Guideline Implementability Research and Application Net*work (GIRAnet).

Estrategia de búsqueda

Se construyó una estrategia de búsqueda combinando las palabras clave con los filtros recomendados en los clinical queries de *PubMed*, sin restricción de idioma; esta estrategia fue adaptada para las diferentes bases de datos. La siguiente es la estrategia de búsqueda empleada (sintaxis para el buscador OVID):

1. implement$.tw.
2. application.tw.
3. or/1-2
4. exp Practice Guidelines as Topic/

5. exp Guidelines as Topic/
6. guideline$.tw.
7. or/4-6
8. 3 and 7
9. limit 8 to "reviews (maximizes specificity)"

9.3.2.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resúmenes de los artículos encontrados en la búsqueda se revisaron para identificar los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios fueron revisados por dos personas de forma independiente. Las diferencias fueron resueltas por consenso.

9.3.2.4. Evaluación de calidad de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios se evaluó por dos personas independientes. Se realizó cegamiento del autor y revista de dónde provenía el artículo. Se evaluó la calidad metodológica teniendo en cuenta el tipo de estudio, como es una revisión rápida de la literatura basada en revisiones sistemáticas publicadas previamente, se utilizó la herramienta AMSTAR para dicha evaluación de calidad(13).

9.3.2.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Dos revisores de manera independiente extrajeron los datos. Se reevaluaron los resultados para determinar la consistencia a partir del formato de recolección de datos. Los datos que se incluyeron fueron: tipo estrategia de implementación, tipo de desenlace, tipos de indicador.

9.3.2.6. Análisis de la evidencia

La evidencia se sintetizó de forma cualitativa y cuantitativa. Los datos cualitativos fueron analizados mediante meta síntesis de la información. Esta información se utilizó para proponer las diferentes estrategias de implementación propuestas para esta guía. Los datos cuantitativos recolectados fueron heterogéneos y no fue posible desarrollar un metanálisis de la información recolectada, pero se crearon tablas de resumen. Los resultados se presentaron en forma narrativa.

9.4. Resultados de la revisión sistemática

Se identificaron 100 estudios tipo revisión sistemática de la literatura y revisión narrativa de la literatura; después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 13 estudios; cinco de ellos evaluaron estrategias de implementación de GPC para condiciones de salud especiales, como enfermedad cardiovascular, enfermedades neurológicas, seis estudios evaluaron las estrategias de implementación en el sistema de salud y dos evaluaron estrategias específicas de implementación en profesiones de la salud (enfermeras y especialistas médicos) (ver Anexo 6). Once estudios fueron de alta calidad y

dos estudios fueron de moderada calidad; el criterio que determinó la calidad fue la definición de los desenlaces (Ver Anexo 6).

La revisión de estos estudios permitió identificar las estrategias de mayor eficacia y extraer algunas conclusiones generales.

9.4.1. Eficacia de las estrategias de implementación

A continuación se presentan los hallazgos obtenidos en la revisión sistemática de la literatura. Un aspecto en común de los estudios es la necesidad de contar con estrategias de implementación de GPC que tengan un enfoque educativo, reconocimiento de la práctica clínica actual e identificación de barreras y facilitadores.

Las estrategias de implementación identificadas en la revisión sistemática fueron:

- Estrategias educativas
- Estrategias de educación tradicional
- Reuniones educativas y educación interactiva
- Educación en el sitio de práctica
- Auditoría, retroalimentación y revisión por pares
- Intervenciones multifacéticas
- Medios de comunicación y estrategias de difusión
- Sistemas de apoyo y recordatorios
- Sistemas de incentivos financieros

A continuación se presentan las características de cada una de las estrategias de implementación descritas:

9.4.1.1. Estrategias educativas

Las estrategias educativas se han divulgado, y se clasifican en términos generales como "Educación Médica Continuada (EMC)". Los componentes de la EMC, en todos los estudios fueron mal descritos, lo que impidió la consideración de estrategias educativas individuales (conferencias tradicionales o de divulgación académica). La eficacia de la EMC, en términos generales, es discutible. Mientras Bero *et al*(507) ha sostenido que no mejoró el conocimiento médico (tamaño del efecto 0,79, +/-0,38) y desempeño (tamaño del efecto de 0,55, +/- 0,45), otros dos estudios consideraron que tuvo efecto mínimo sobre la práctica profesional y otros dos estudios reportaron resultados no concluyentes(615, 616). El tiempo y la intensidad de las estrategias de EMC pueden influir en la eficacia; así, Bero(507) y Davis *et al*(617) informaron la posible relación entre la duración de la estrategia y la eficacia de manera significativa. La duración óptima de los programas de EMC se propone entre 1 y 4 semanas; sin embargo, no fue claro si esto se refería a la cantidad total de sesiones de EMC, o la frecuencia de sesiones(507).

9.4.1.2. Estrategias de educación tradicional

Aunque se han divulgado estas estrategias, fueron consistentemente ineficaces en el proceso de implementación(618). Las estrategias tradicionales incorporaron de forma típica la educación y la difusión de información pasiva tales como conferencias, páginas de internet y conferencias didácticas(619).

9.4.1.3. Reuniones educativas y educación interactiva

Las estrategias educativas interactivas demostraron ser efectivas en el proceso de implementación (10 de 11 revisiones sistemáticas), con efectos que variaron desde 1 % hasta 39 % (13, 14, 616-623). Las estrategias interactivas incluyeron talleres y sesiones prácticas, junto con todos los procesos de evaluación. Aunque los estudios que demostraron efectos positivos con significación estadística fueron 13 de 44 estudios primarios, el número puede ser mayor, ya que muchos estudios que informaron resultados positivos no reportaron sus valores estadísticos. Las estrategias educativas interactivas incurren generalmente en un costo elevado en el desarrollo y puesta en marcha de las estrategias(14). Sin embargo, mejorías de rendimiento clínico estuvieron relacionadas con una mejor eficiencia en el uso de los recursos de servicios de salud (estimado en un 30 %)(12).

9.4.1.4. Educación en el sitio de práctica

Los efectos reportados con mayor frecuencia, relacionados con las estrategias educativas, se asociaron a este tipo estrategia educativa que, por lo general, consistió en visitas en los sitios de práctica de los educadores, provisión de material promocional, y recordatorios posteriores de seguimiento(615). Todas las 13 revisiones sistemáticas sobre esta estrategia presentaron conclusiones positivas, reportando hasta un 68 % de mejoría relativa en el proceso o el cumplimiento(12-14, 507, 615-623). Sin embargo, consideraron que esta estrategia se utiliza con poca frecuencia, posiblemente porque requiere de mucho tiempo y es costosa(622). Un estudio informó una reducción significativa en los costos de prescripción de los médicos. Sin embargo, no fue claro si estos ahorros compensaron los costos de implementación(622).

9.4.1.5. Auditoría, retroalimentación y revisión por pares

Se reportó evidencia de moderada calidad para estas estrategias. Hubo pruebas moderadas de la eficacia del proceso o del cumplimiento de la auditoría y la retroalimentación(12), que variaron entre ningún efecto, una disminución del 17 % y una mejoría del 63 %. Sin embargo, los resultados financieros mostraron evidencia más prometedora: los costos clínicos disminuyeron hasta en un 37 % después de la implantación de la guía, junto con la auditoría y la retroalimentación, en cinco de siete estudios primarios siendo significativamente positivos(12). El efecto se logró típicamente por una reducción en el número de pruebas diagnósticas, sin resultados adversos en los pacientes(623).

9.4.1.6. Intervenciones multifacéticas

Las estrategias de intervención multifacéticas han obtenido constantemente mejorías significativas en el cumplimiento de indicaciones y en el cambio de comportamiento. El efecto reportado fue de hasta del 60 %. Las intervenciones multidisciplinares tuvieron una mayor evidencia de la eficacia de las estrategias que las intervenciones individuales(619). Se describió una serie de combinaciones de estrategias, aunque no hubo evidencia de cualquier relación entre el número de componentes y la eficacia de la estrategia(620, 621), y no hubo evidencia sobre el efecto de combinaciones de estrategias.

9.4.1.7. Medios de comunicación y estrategias de difusión

Las estrategias de distribución y difusión tradicionales (por ejemplo, por correo postal) fueron generalmente ineficaces. Sólo una revisión sistemática concluyó que los métodos tradicionales de difusión fueron efectivos, la presentación de informes mejoró en un 39 % en el proceso o el cumplimiento(616). En una revisión donde se registraron mejorías (reducción de costos en la prescripción de medicamentos de acuerdo con el cambio de comportamiento deseado), los efectos fueron estadísticamente significativos(13). La eficacia de las estrategias de medios de comunicación masiva no fue concluyente. Una revisión sistemática reportó un beneficio significativo con cuestionables efectos en términos de costo-efectividad(622), otros hallazgos fueron contradictorios(618), y un tercero no fue concluyente(14).

Contenidos de las GPC y su construcción

Existió una relación entre la complejidad del lenguaje de las GPC y el poco uso y cumplimiento de las mismas(615, 617). La adherencia de las GPC se relacionó con la credibilidad de la organización en desarrollo o grupo desarrollador, así como la evidencia científica usada para sustentar las recomendaciones (rango 24-85 % de adherencia)(13, 507, 615-617). Las recomendaciones producidas con la metodología GRADE o con metodologías basadas en una evaluación de calidad de la evidencia y una presentación y deliberación de las mismas por un consenso de expertos, aumentaron la apropiación y adopción de las recomendaciones hasta un 40 %(619, 620).

9.4.1.8. Sistemas de apoyo y recordatorio para la toma de decisión

El uso de recordatorios y sistemas de apoyo clínico para la toma de decisión resultó consistentemente en mejores prácticas. Con frecuencia estas estrategias se apoyaron en sistemas operativos multimedia. Estas estrategias resultaron en mejorías en el proceso de cumplimiento hasta del 71,8 % y en la reducción de costos de la atención hasta del 30 %(622, 623). Un metanálisis encontró que el *ERS-recordatorios* implementado a través de un sistema de computadoras en un centro de atención ambulatorio mejoró significativamente la práctica clínica, incrementado la utilización de medicamentos de manera racional y la reducción de eventos adversos. Los recordatorios a través de sistemas informáticos tuvieron un efecto ligeramente mayor en los médicos que los recordatorios entregados por medio manual o basados en papel (OR=1,77; IC 95 %: 1,38-2,27 versus

1,57, IC 95%: 1,20-2,06); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa(12). A pesar de este impacto positivo en el proceso de atención y cumplimiento, el uso de sistemas basados en computadoras incrementó el tiempo de consulta por un máximo de 90 segundos. Por otra parte, la reducción de la satisfacción del médico se asoció con el estrés producido por la utilización de sistemas basados en computadoras(12).

9.4.1.9. Sistema de incentivos financieros

El efecto de los incentivos financieros no fue concluyente (dos revisiones sistemáticas de un total de seis estudios primarios)(616, 617). Estos tuvieron efectos que variaron entre 6 % y 39 % y no hubo evidencia de que la magnitud del incentivo influyera en el cumplimiento de las recomendaciones.

9.4.1.10. Inclusión de un líder de opinión local

Se identificó evidencia de calidad moderada en la que se reportó que los líderes de opinión locales promueven el cambio de comportamiento y la adherencia a las recomendaciones(13, 619). Se reportaron mejoras de hasta un 39 %, mientras que Smith(622) informó una diferencia de medias ajustada de 0,10, lo que representó un 10 % mayor de cumplimiento en los grupos de intervención. Se debe tener en cuenta las capacidades y características del líder de opinión, ya que de esto dependerá el sentimiento de confianza que pueda generar en los profesionales de la salud y por lo tanto sus interacciones con ellos serán satisfactorias(622). La evidencia demostró significación estadística pero no clínica. La influencia social es el mecanismo por el cual los líderes de opinión son instrumentos de implementación, sin embargo ese líder debe ser capacitado tanto en la temática abordada como en el método establecido para el desarrollo de la GPC(507).

Las estrategias multi-componente o multifacéticas demostraron ser más efectivas que las estrategias únicas; sin embargo, su efecto agregado pudo incurrir en sesgo de medición y de información, debido a que no se conoce el efecto real de cada una de las intervenciones, así como el posible efecto de confusión de otros procesos institucionales.

9.4.2 Vigilancia del progreso de la implementación

Un estudio planteó la necesidad de fortalecer los sistemas de información y la generación de indicadores propios de la implementación y adherencia de las GPC por parte de los profesionales de la salud y de los pacientes y usuarios. Así mismo, la caracterización adecuada del contexto y de las posibles barreras de implementación(12, 619). Otro estudio planteó la necesidad de hacer seguimiento de la incorporación de una cultura de consumo crítico de la literatura(620); estos autores concluyeron que a pesar de que los principios de la medicina basada en la evidencia, dominan el desarrollo metodológico de las GPC y, en sí misma, la práctica clínica, no existe evidencia de la evaluación de dichos procesos, solo de programas que han demostrado de una u otra manera ser efectivos a pesar de no ser afines a la medicina basada en la evidencia. Dichos programas le apuntan a ser fuertemente efectivos en los procesos de difusión e implementación, dejando como producto final la

adopción de dichas recomendaciones. El proceso de vigilancia se basará en dichos ejercicios de manera periódica y necesariamente reinventados, si es necesario a partir del contexto social, político y cultural.

9.5. Análisis del contexto (identificación y análisis de barreras)

El análisis del contexto se desarrolló en dos etapas. La primera incluyó el análisis del entorno en que se van a implementar las guías: la identificación de barreras en los entornos laboral, educativo, comunitario y el hogar, así como los procesos sociales, económicos y políticos que puedan comprometer el acceso y la implementación de las recomendaciones clínicas propuestas en esta GPC. Posterior al análisis de contexto se construyeron las estrategias de implementación basados en la revisión rápida de la literatura y la experiencia del grupo desarrollador a partir de un análisis estratégico con las recomendaciones priorizadas para este proceso. En la segunda se realizó un análisis a partir de las funciones de los sistemas de salud, identificando los procesos relevantes que pueden influir en el éxito de la implementación de la las recomendaciones de la GPC. Las funciones que se evaluaron fueron: prestación de servicios de salud, recursos humanos en salud, rectoría, financiamiento y sistemas de información. Este análisis permitió establecer las necesidades en términos de sistema de salud para la adecuada implementación de intervenciones que de manera directa o indirecta mejorarán el desempeño de los sistemas de salud y por lo tanto de los resultados en salud, calidad de la atención y protección financiera.

La segunda etapa incluyó el proceso llevado a cabo por el consenso, la aplicación del instrumento *Guideline Implementability Appraisal (*GLIA) para el análisis de la posibilidad de implementar las recomendaciones desarrolladas en la guía de práctica clínica, y la construcción de indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de las recomendaciones indicadoras.

Los siguientes son los dominios propuestos por el instrumento GLIA:

1. Facilidad de decisión. Precisa bajo qué circunstancias hacer algo.
2. Facilidad de ejecución. Precisa qué hacer en determinada circunstancia.
3. Efectos en el proceso de cuidado. El grado en el cual la recomendación impacta el flujograma usual de decisiones en un proceso terapéutico
4. Presentación y formato. El grado en el cual la recomendación es fácilmente comprensible y sucinta
5. Resultados medibles. El grado en el cual una recomendación identifica criterios de medición o resultados finales para evaluar los efectos de la implementación de dicha recomendación
6. Validez aparente. El grado en el cual la recomendación expresa claramente el propósito del desarrollador y la fuerza de la evidencia
7. Novedad o innovación. El grado en el cual la recomendación propone prácticas consideradas poco convencionales por los médicos o los pacientes.
8. Flexibilidad. El grado en el cual la recomendación contemple diversas condiciones y alternativas para su ejecución

9. Facilidad de sistematización. La facilidad con la cual una recomendación puede ser puesta en operación en un manejo clínico sistematizado

Las opciones de respuesta fueron las siguientes: Sí: la recomendación responde a este criterio plenamente; No: la recomendación no se ajusta a este criterio. N/A: el evaluador no está en condiciones de abordar esta pregunta debido a insuficiente conocimiento o experiencia en el tema, o el criterio no aplica a esta recomendación.

Este proceso anteriormente expuesto, de análisis del contexto, de identificación de barreras internas y externas así como de los facilitadores y la formulación de estrategias de evaluación, permitió desarrollar un análisis de planeación estratégica. Este proceso permite dar una línea de trabajo a los diferentes actores del sistema con referente a la implementación de las GPC y las posibles acciones que deben realizar para garantizar exitosamente su utilización.

Para la identificación de las barreras y los facilitadores de implementación, se recolectó información relevante en el consenso de expertos que se llevó a cabo para la generación de las recomendaciones adoptadas y en tres sesiones de trabajo que el grupo desarrollador identificó para cada uno de los procesos de atención (prevención y promoción, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación).

Para desarrollar esta sección de análisis de contexto se utilizó el marco teórico propuesto por la Organización Mundial de la Salud de “pensamiento sistémico”, que establece las posibles relaciones entre las funciones de los sistemas de salud y los objetivos esperados del mismo. Para cada una de las funciones del sistema de salud se realizó un análisis DOFA para identificar las debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades.

A continuación se define cada una de las funciones propuestas por la OMS utilizadas para analizar las barreras y facilitadores de implementación y los posibles efectos de la misma implementación en el sistema de salud.

Prestación de servicios. Comprende intervenciones, personales o no, efectivas, seguras y de calidad, otorgadas de manera eficiente a la población que lo requiera.

Sistemas de información. Es la función que habilita la producción, el análisis, la difusión y el uso de información fiable y oportuna sobre el desempeño de las estrategias de implementación.

Tecnología médica. Comprende los productos médicos y las tecnologías diagnósticas recomendadas por la guía de práctica clínica por su demostrada efectividad, seguridad y costo-efectividad.

Financiación. Se refiere a la instauración y organización de fondos suficientes para la compra de bienes y servicios de salud. En este caso se buscará la financiación sostenible del proceso de implementación de las recomendaciones de la GPC para el manejo de pacientes con ERC.

Liderazgo y gobernanza. Se refiere a la generación de marcos normativos estratégicos, procesos de vigilancia de los actores y evaluación del desempeño y rendición de cuentas sistemáticas y validas tanto de las normas como de los procesos de control, con inclusión de la sociedad civil.

9.5.1. Resultados del análisis del contexto, análisis DOFA

9.5.1.1. Fortalezas y debilidades (características internas)

Liderazgo y Gobernanza. La Sociedad Colombiana de Nefrología hace parte del grupo desarrollador de la GPC; con este proceso colaborativo entre sociedad científica, IETS y Ministerio de Salud y Protección Social se trabaja en la consolidación de la asociación Estado-Academia y se mejora la percepción del desarrollo de los documentos tipo GPC o documentos que soporten la toma de decisión en el ámbito local y nacional.

Rectoría. Fortalecimiento del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS).

Desarrollo de un método válido, replicable como es la metodología de adopción propuestas para esta GPC con la utilización de GRADE.

Fortalecimiento del Ministerio de Salud y de Protección social para la adopción e implementación de las GPC en los procesos del sistema que sean pertinentes.

Implementación del modelo integral de atención en salud (MIAS) que permite la integración de la prestación de servicios de salud y por consiguiente de los prestadores y entidad territorial.

Sistemas de información. Fortalecimiento del sistema de información SISPRO y del sistema de información implementado por la cuenta de alto costo para realizar el seguimiento de la implementación de las recomendaciones propuestas en la GPC.

Empoderamiento de los pacientes (autocuidado). Incluye al paciente en el conocimiento técnico de la guía de práctica clínica, así como de las decisiones tomadas a partir de ella. Se incluyeron a los pacientes en el desarrollo de la GPC, en el consenso de expertos para la discusión y aprobación de las recomendaciones; en este escenario la opinión de los pacientes fue decisoria en dos recomendaciones.

Educación. Incluye la creación de grupos interdisciplinarios y la existencia de programas de educación a los profesionales de la salud de pregrado y postgrado en signos de alarma, seguimiento y terapia de reemplazo del paciente con ERC.

Financiamiento y recursos humanos en salud. Incluyen la creación de un plan de incentivos para la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Formación de recurso humano en salud en los aspectos clave de la GPC mejorando la capacidad de respuesta de cada uno de ellos y por consiguiente alcanzando los resultados en salud esperados

Evaluación y vigilancia. A partir de los indicadores de estructura, proceso y resultado propuestos para la GPC y el adecuado reporte y seguimiento por parte de los diferentes actores del sistema de salud.

9.5.1.2. Amenazas y oportunidades (situación externa)

Gobernanza

- Debilidades en el sistema de vigilancia y control de los procesos y la prestación de servicios de salud para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de ERC.
- Desconocimiento del proceso de desarrollo de la GPC,
- Desconocimiento de la metodología de adopción y del proceso de consumo crítico de evidencia científica por parte de los profesionales de la salud clave en la implementación de la GPC.

Oferta de servicios de salud.

La falta de programas de atención primaria en salud para la prevención y detección temprana de la ERC hace que los servicios especializados colapsen y pierdan eficiencia en la prestación de los servicios de salud que deberían prestar, en términos de diagnóstico y tratamiento.

Competencias en el manejo nutricional del paciente con ERC.

La generación de competencias en el manejo de la nutrición en los pacientes con ERC es pieza clave para prevenir complicaciones y comorbilidades relacionadas con la ERC.

Se evaluaron otros aspectos externos al sistema de salud, pero igualmente importantes, como son:

Ejercicio del derecho a la salud, al buen trato y a estar informado.

Estos aspectos requieren de desarrollos de investigación formal para crear estrategias de ejercicios de derecho a la salud, así como mecanismos de rendición de cuentas de la sociedad civil ante el ejercicio de derecho.

Respeto de los derechos del paciente y especialmente el derecho a estar informado.

- Falta educación de los individuos sobre los factores de riesgo para ERC y signos y síntomas tempranos de lesión renal. Así mismo sobre el manejo clínico óptimo para controlar al paciente con ERC.
- Falta humanización en la atención médica.
- Falta atención a poblaciones en situación de vulnerabilidad.
- Falta atención integral del paciente con ERC.
- El acceso a los servicios de salud es inefectivo.

Desarrollo científico y tecnológico

- Estudios de costo efectividad de las nuevas tecnologías propuestas en la GPC.
- Limitada investigación local sobre parámetros poblacionales de creatinina sérica para la detección temprana del paciente con ERC.

- Limitada investigación local sobre la carga de enfermedad de ERC en la población colombiana.

Las barreras y facilitadores de la guía en función del sistema de salud se presentan en la tabla 29.

Tabla 29. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada función del sistema de salud.

Función del sistema de salud	Barreras	Facilitadores
Gobernanza y liderazgo	Falta de procesos de rendición de cuentas. Limitaciones en la evaluación del desempeño de la implementación de las recomendaciones clínicas de la GPC. Desconocimiento del proceso de desarrollo de la GPC, metodología de adopción y participación.	Modelo Integral de Atención en Salud (MIAS). Marco normativo de desarrollo e implementación de la GPC para el país. Inclusión de la ERC como enfermedad de alto costo. Inclusión de los pacientes y usuarios dentro de la toma de decisiones en la guía de práctica clínica. Empoderamiento de los pacientes en el autocuidado.
Financiamiento	Financiamiento de las tecnologías para diálisis peritoneal o hemodiálisis, así como de las atenciones especializadas. Mecanismos de pago poco flexible.	Reforma del plan de beneficios.
Generación de recursos	Generación de capacidades para la atención integral en salud para la prevención y detección temprana. Concentración del recurso humano calificado en las grandes ciudades.	Fortalecimiento de los actores de las intervenciones propias de la GPC.
Prestación de servicios	Limitado o inexistente acceso a los servicios de salud de manera equitativa en todo el territorio nacional. Falta de abastecimiento de medicamentos y recurso humano en salud en zonas rurales y dispersas.	Sistema de salud descentralizado. Implementación del programa de habilitación de servicios de salud. Implementación y creación de la red integral de servicios de salud.

	Fragmentación de la prestación de servicios de salud. Limitado acceso a nuevas tecnologías, no disponibles en todas las entidades territoriales del país. 'Inequidad' en el acceso, por oferta insuficiente y de baja calidad. Falta de un sistema de información para terapia de reemplazo de órganos. Sistema de terapia de reemplazo de órganos ineficiente y fragmentado.	
Sistemas de información	Falta de integración del sistema de información. Baja calidad de los datos recolectados.	Actualmente se están implementando sistemas de información que buscan integralidad de funciones y descentralización de la toma de decisiones.

9.5.1.3. Priorización de recomendaciones para trazar el plan de implementación

Una vez revisadas las recomendaciones de la guía, se calificaron en una escala de 1 a 5, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Capacidad de incidir en el resultado.
- Mayor capacidad de innovación.
- Mejor relación costo-beneficio si la recomendación tiene información sobre estudios económicos realizados previamente.

Posteriormente, se aplicó el instrumento GLIA para evaluar la posibilidad de implementar las recomendaciones clínicas de una guía de práctica clínica, de manera que contribuyera a reconocer y proponer aspectos del contexto y de la GPC que se requiera para garantizar el adecuado uso e implementación de la GPC en los diferentes niveles de atención del sistema de salud colombiano.

El proceso de aplicación del instrumento GLIA se trabajó de manera formal, con reuniones periódicas con el grupo desarrollador, evaluando cada una de las dimensiones del instrumento por cada recomendación clínica generada en el consenso de expertos (llevado a cabo de manera presencial). La guía metodológica establece la necesidad de priorizar recomendaciones para la evaluación de barreras de implementación y facilitadores en el caso de una gran cantidad de recomendaciones. Se realizó la priorización de recomendaciones por medio de la herramienta 13 (Ver tabla 50, Anexo 6) propuesta por el documento de la guía metodológica; posteriormente se hizo el proceso de describir las barreras de implementación y facilitadores (Tabla 31) para las recomendaciones basadas en evidencia priorizadas de la presente guía.

Las recomendaciones priorizadas se presentan en la tabla 30.

Tabla 30. Priorización de recomendaciones para implementar la guía de práctica clínica

Proceso de atención	Recomendación
Detección temprana, diagnóstico	12. Se recomienda a los laboratorios clínicos: • Medir la creatinina sérica haciendo uso de una prueba específica con calibración trazable a los materiales estándares de referencia internacionales y el menor sesgo en comparación con la metodología de referencia de la dilución isotópica con espectrometría de masas. • Reportar la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina ($TFGe_{creat}$) además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especificar la ecuación utilizada siempre que reporten la $TFGe_{creat}$. • Reportar la $TFGe_{creat}$ en adultos utilizando la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Es aceptable una ecuación de cálculo alternativa para la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina si se ha demostrado que mejora la precisión de las estimaciones de la TFG en comparación con la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Cuando se esté reportando la creatinina sérica: • Se recomienda reportar la concentración de creatinina sérica y redondearla al número entero más cercano cuando se exprese en unidades internacionales estándar (µmol/l) y redondearla al percentil entero más cercano cuando se exprese en unidades convencionales (mg/dl). Cuando se esté reportando la $TFGe_{creat}$: • Se recomienda que la $TFGe_{creat}$ se reporte y se redondee al número entero más cercano y en relación con una superficie corporal de 1,73 m^2 en adultos utilizando las unidades ml/min/1,73 m^2. • Se recomienda reportar como “disminuidos” los niveles de $TFGe_{creat}$ menores de 60 ml/min/1,73 m^2. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***

<table>
<tr><td rowspan="3">Diagnóstico</td><td>2. Se recomienda clasificar la enfermedad renal crónica con base en la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular y la categoría de la albuminuria.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</td></tr>
<tr><td>27. Se recomienda considerar en riesgo mayor de lesión renal aguda a todas las personas con enfermedad renal crónica.

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)</td></tr>
<tr><td>64. Se sugiere ofrecer una preparación de quelantes macrocíclicos a las personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5) que requieren medios de contraste que contienen gadolinio.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Seguimiento y monitorización</td><td>5. Asigne las categorías de albuminuria* como aparece a continuación:

(Sin Gradar)

*Tenga en cuenta que cuando la medición de albuminuria no está disponible, pueden sustituirse los resultados de la tira reactiva de orina.

Categorías de albuminuria en ERC
<table><tr><th rowspan="2">Categoría</th><th rowspan="2">AER (mg/24 horas)</th><th colspan="2">ACR (equivalente aproximado)</th><th rowspan="2">Términos</th></tr><tr><th>(mg/mmol)</th><th>(mg/g)</th></tr><tr><td>A1</td><td>< 30</td><td>< 3</td><td>< 30</td><td>Normal a incremento moderado</td></tr><tr><td>A2</td><td>30-300</td><td>3-30</td><td>30-300</td><td>Incremento moderado*</td></tr><tr><td>A3</td><td>> 300</td><td>> 30</td><td>> 300</td><td>Incremento severo**</td></tr></table>Abreviaturas: AER, tasa de excreción de albúmina; ACR, relación albúmina creatinina; ERC, enfermedad renal crónica.
* En relación con el nivel de jóvenes adultos.
**Incluyendo síndrome nefrítico (excreción de albúmina usual mayor de 2200 mg/24 horas [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).</td></tr>
<tr><td>49. En personas con una tasas de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5), se recomienda interpretar las concentraciones séricas de péptidos natriuréticos BNP/NT-proBNP con cautela y en relación con la tasa de filtración y la falla cardíaca.</td></tr>
</table>

	 (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)
	57. Se recomienda la descontinuación temporal de medicamentos potencialmente nefrotóxicas o excretados por los riñones en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) que tienen enfermedad intercurrente grave que aumenta el riesgo de lesión renal aguda. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de aldosterona, inhibidores directos de la renina), diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, metformina, litio y digoxina. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)***
Tratamiento	44. Se sugiere administrar tratamiento con suplementos orales de bicarbonato a personas con enfermedad renal crónica y concentraciones de bicarbonato sérico inferiores a 22 mmol/l, con el fin de mantener el bicarbonato sérico dentro del rango normal, a menos que esté contraindicado. ***(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)***
	35. Se recomienda que las personas con enfermedad renal crónica reciban asesoría e información de expertos con respecto a la dieta, en el contexto de un programa educativo, ajustado a la gravedad de la enfermedad renal crónica y a la necesidad de intervenir en la ingesta de sal, fosfato, potasio y proteínas cuando sea indicado. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***
	72. Se recomienda la remisión a servicios especializados de atención renal para personas con enfermedad renal crónica en las siguientes circunstancias: • lesión renal aguda o caída abrupta sostenida en la tasa de filtración glomerular;

	• tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5)*; • hallazgo consistente de albuminuria significativa (razón albúmina-creatinina ≥ 300 mg/g [≥ 30 mg/mmol], o tasa de excreción de albúmina ≥ 300 mg/24 horas, equivalente aproximadamente a una razón proteína-creatinina ≥ 500 mg/g [≥ 50 mg/mmol], o una tasa de excreción de proteínas ≥ 500 mg/24 horas). • progresión de la enfermedad renal crónica (ver la Recomendación 2.1.3 que contiene la definición); • cilindros eritrocitarios, conteo de hematíes superior a 20 por campo de alto poder, sostenido y no explicado por una causa evidente; • enfermedad renal crónica e hipertensión que no responde al tratamiento con cuatro o más agentes antihipertensivos; • anomalías persistentes de potasio sérico; • nefrolitiasis recurrente o extensa; • enfermedad renal hereditaria. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***
	73. Se recomienda la remisión oportuna para la planeación de la terapia de reemplazo renal en personas con enfermedad renal crónica progresiva en quienes el riesgo de falla renal en un período de un año es del 10 al 20 % o mayor**, tal como está determinado por la herramientas validadas de predicción del riesgo. *Si este es un hallazgo aislado estable, la remisión formal (por ejemplo, consulta formal y gestión continuada de la atención) puede no ser necesaria y puede que solamente se requiera el concepto de servicios especializados con el fin de facilitar la mejor atención para los pacientes. Esto dependerá del sistema de salud. **El propósito es evitar una remisión tardía, definida aquí como la remisión a servicios especializados menos de un año antes del inicio de la terapia de reemplazo renal. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***
	74. Se sugiere manejar en un entorno multidisciplinario de atención a las personas con enfermedad renal crónica progresiva.

	 (Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)
	75. El equipo multidisciplinario debe incluir o tener acceso a consejería sobre aspectos dietéticos, educación y consejería acerca de diferentes modalidades de terapia de reemplazo renal, opciones de trasplante, cirugía de acceso vascular, y atención ética, psicológica y social. ***(Sin gradar)***

Después de seleccionar, priorizar e identificar las implicaciones en la implementación de las recomendaciones clínicas seleccionadas, se procedió a generar los indicadores de gestión y de evaluación de dicha implementación según los resultados en salud de cada una de ellas. En la tabla 31 se presentan las barreras y facilitadores específicos para cada una de las recomendaciones priorizadas. Para los indicadores de resultado clínico, se abordaron las dimensiones propuestas por Donabedian, *et al*(624, 625): indicadores de estructura, proceso y resultado. Concomitantemente, se hizo una revisión de la evidencia científica de indicadores de gestión y de resultado para la implementación de la guía de práctica clínica, teniendo en cuenta el proceso realizado por la cuenta de alto costo y el Sistema Integral de información de la Protección Social (SISPRO).

9.6. Análisis

Existen tres grandes problemáticas identificadas para la implementación de la GPC, las cuales se enuncian a continuación.

1. Falta de educación sobre los procesos de detección temprana, diagnóstico y manejo integral: la falta de la generación de competencias en el seguimiento periódico y el manejo integral del paciente con ERC por parte de los profesionales de la salud tipo nutricionistas, enfermeras y médicos generales y familiares hacen que la atención de los pacientes con ERC sea considerada una atención especializada y por consiguiente de alto costo.
2. Sobre normatización del manejo del paciente con ERC: el proceso de atención de los pacientes con ERC es uno de los procesos más normatizados y reglamentados en el país, debido a que es uno de los más costosos y dado el aumento de la carga de enfermedad a nivel mundial. Esto ha hecho que se adopten medidas que garanticen el acceso efectivo a servicios de salud especializados sin tener en cuenta el costo de dicha atención. Por otro lado permitiría en un futuro una adecuada implementación de la GPC, siempre y cuando la guía sea aceptada en el ambiente técnico, social y político que se espera.

3. Problemas de implementación del Modelo Integral de atención en salud (MIAS): el MIAS es una estrategia facilitadora de implementación de la GPC dado que integra la prestación de servicios de salud y la atención de las poblaciones, colectivos e individuos. El MIAS otorga funciones claras a los individuos con el autocuidado, a los prestadores y aseguradores como prestadores del sistema de salud y a la entidad territorial como el gestor a nivel local del sistema de salud. Reestablece la rectoría del sistema en el Ministerio de Salud y de Protección social haciendo que las normas para regular a los actores sean cada día más eficientes.

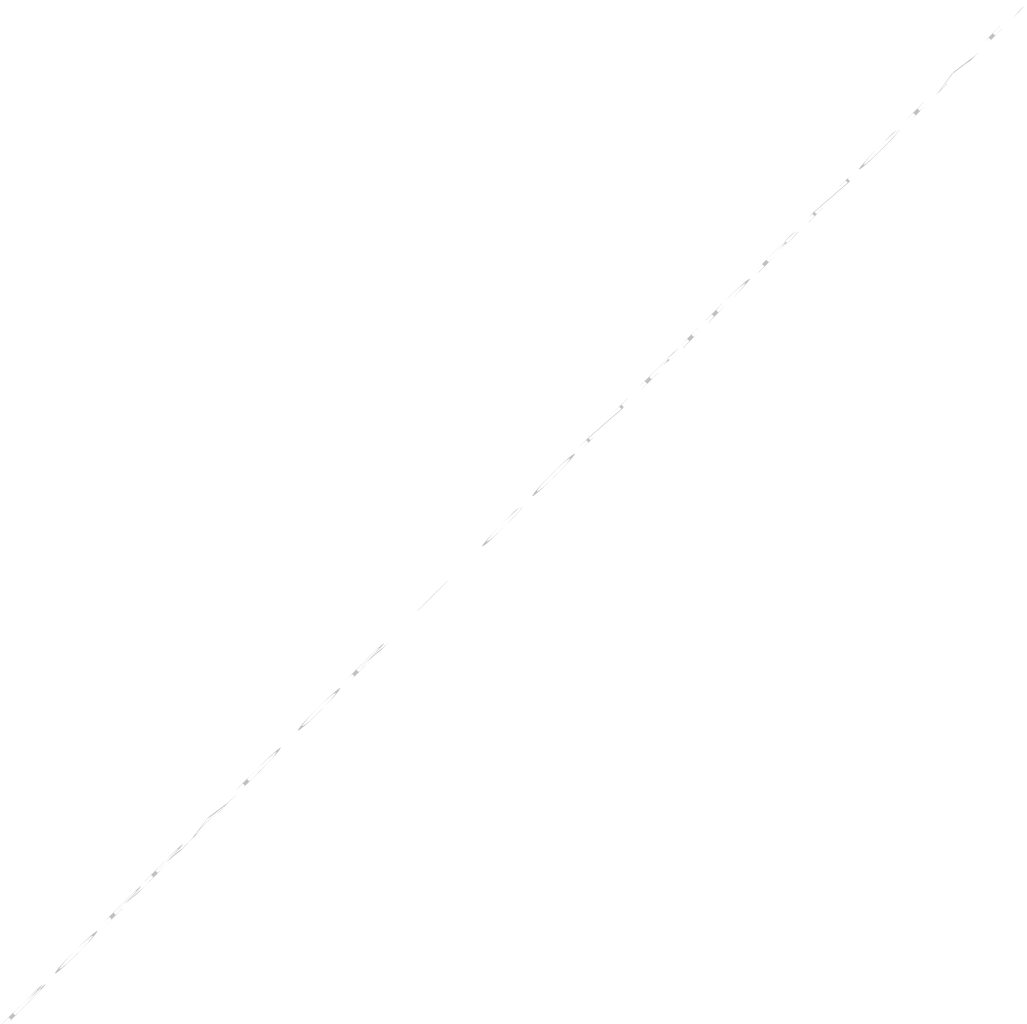


Tabla 31. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada recomendación trazadora de la guía de práctica clínica

Proceso de atención	Recomendación	Barreras	Facilitadores
Detección temprana, diagnóstico	12. Se recomienda a los laboratorios clínicos: • Medir la creatinina sérica haciendo uso de una prueba específica con calibración trazable a los materiales estándares de referencia internacionales y el menor sesgo en comparación con la metodología de referencia de la dilución isotópica con espectrometría de masas. • Reportar la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina ($TFGe_{creat}$) además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especificar la ecuación utilizada siempre que reporten la $TFGe_{creat}$. • Reportar la $TFGe_{creat}$ en adultos utilizando la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Es aceptable una ecuación de cálculo alternativa para la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina si se ha demostrado que mejora la precisión de las estimaciones de la TFG en comparación con la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Cuando se esté reportando la creatinina sérica: • Se recomienda reportar la concentración de creatinina sérica y redondearla al número entero más cercano cuando se exprese en unidades internacionales estándar (µmol/l) y redondearla al percentil entero más cercano cuando se exprese en unidades convencionales (mg/dl). Cuando se esté reportando la $TFGe_{creat}$:	No todos los laboratorios reportan estimación de la TFG	El prestador puede contemplar el cálculo en su sistema de historia clínica

	• Se recomienda que la $TFGe_{creat}$ se reporte y se redondee al número entero más cercano y en relación con una superficie corporal de 1,73 m^2 en adultos utilizando las unidades ml/min/1,73 m^2. • Se recomienda reportar como "disminuidos" los niveles de $TFGe_{creat}$ menores de 60 ml/min/1,73 m^2. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***		
Diagnóstico	2. Se recomienda clasificar la enfermedad renal crónica con base en la causa, la categoría de la estimación de la tasa de filtración glomerular y la categoría de la albuminuria. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***	**Aspectos de la guía:** dificultad en entender la definición y clasificación claramente: Ejemplo: un paciente con filtración estimada de 60-90 ml/min/m^2 sin factores de riesgo renal, sin albuminuria, uroanálisis normal, no tiene enfermedad renal crónica a pesar de existir una clasificación de estadio 1 y 2 por filtración en este contexto.	La clasificación por colores que muestran el riesgo facilita la referencia de pacientes y el grado de intervención que se requiere. Los laboratorios deben eliminar del léxico para solicitarlo el término microalbuminuria. Se debe estandarizar el nuevo término relación albuminuria/creatinuria.
	12. Se recomienda a los laboratorios clínicos: • Medir la creatinina sérica haciendo uso de una prueba específica con calibración trazable a los materiales estándares de referencia internacionales y el menor sesgo en comparación con la metodología de referencia de la dilución isotópica con espectrometría de masas. • Reportar la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina ($TFGe_{creat}$) además de la concentración de creatinina sérica en adultos y especificar la ecuación utilizada siempre que reporten la $TFGe_{creat}$. • Reportar la $TFGe_{creat}$ en adultos utilizando la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Es aceptable una ecuación de cálculo alternativa para la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina si se ha demostrado que mejora la		

	precisión de las estimaciones de la TFG en comparación con la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009. Cuando se esté reportando la creatinina sérica: • Se recomienda reportar la concentración de creatinina sérica y redondearla al número entero más cercano cuando se exprese en unidades internacionales estándar (µmol/l) y redondearla al percentil entero más cercano cuando se exprese en unidades convencionales (mg/dl). Cuando se esté reportando la $TFGe_{creat}$: • Se recomienda que la $TFGe_{creat}$ se reporte y se redondee al número entero más cercano y en relación con una superficie corporal de 1,73 m^2 en adultos utilizando las unidades ml/min/1,73 m^2. • Se recomienda reportar como "disminuidos" los niveles de $TFGe_{creat}$ menores de 60 ml/min/1,73 m^2. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***	**Profesional de salud:** historia de definición de microalbuminuria. **Factores del sistema:** Disponibilidad de cociente albuminuria/creatinuria en laboratorios de primer nivel. **Aspectos de la guía:** dificultad para tener una prueba más precisa de filtración glomerular en Colombia.	
	27. Se recomienda considerar en riesgo mayor de lesión renal aguda a todas las personas con enfermedad renal crónica. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta)***		
	64. Se sugiere ofrecer una preparación de quelantes macrocíclicos a las personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G4 a G5) que requieren medios de contraste que contienen gadolinio.		

<table>
<tr><td></td><td>
(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Seguimiento y monitorización</td><td>5. Asigne las categorías de albuminuria* como aparece a continuación:

(Sin Gradar)
*Tenga en cuenta que cuando la medición de albuminuria no está disponible, pueden sustituirse los resultados de la tira reactiva de orina.
Categorías de albuminuria en ERC
<table>
<tr><th>Categoría</th><th>AER (mg/24 horas)</th><th colspan="2">ACR (equivalente aproximado)</th><th>Términos</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>(mg/mmol)</th><th>(mg/g)</th><th></th></tr>
<tr><td>A1</td><td>< 30</td><td>< 3</td><td>< 30</td><td>Normal a incremento moderado</td></tr>
<tr><td>A2</td><td>30-300</td><td>3-30</td><td>30-300</td><td>Incremento moderado*</td></tr>
<tr><td>A3</td><td>> 300</td><td>> 30</td><td>> 300</td><td>Incremento severo**</td></tr>
</table>
Abreviaturas: AER, tasa de excreción de albúmina; ACR, relación albúmina creatinina; ERC, enfermedad renal crónica.
* En relación con el nivel de jóvenes adultos.
**Incluyendo síndrome nefrítico (excreción de albúmina usual mayor de 2200 mg/24 horas [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

49. En personas con una tasas de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5), se recomienda interpretar las concentraciones séricas de péptidos natriuréticos BNP/NT-proBNP con cautela y en relación con la tasa de filtración glomerular y la falla cardíaca.
 </td><td>Profesional de salud: disponibilidad de laboratorios de manera longitudinal y comparativa.
Factores del sistema: las contrataciones de EPS, IPS, y sus modificaciones pueden no permitir la evolución longitudinal de laboratorios.</td><td>La educación de los pacientes en sus marcadores de función renal permite optimizar el seguimiento e identificación de progresión.
La verticalización, sistematización para obtener reportes de laboratorio e histórico permite más objetivamente detectar progresores de enfermedad.
Programas de prevención y promoción</td></tr>
</table>

	(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)		
	57. Se recomienda la descontinuación temporal de medicamentos potencialmente nefrotóxicas o excretados por los riñones en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min/1,73 m^2 (Categorías TFG: G3a a G5) que tienen enfermedad intercurrente grave que aumenta el riesgo de lesión renal aguda. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de aldosterona, inhibidores directos de la renina), diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, metformina, litio y digoxina. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)***		
Tratamiento	44. Se sugiere administrar tratamiento con suplementos orales de bicarbonato a personas con enfermedad renal crónica y concentraciones de bicarbonato sérico inferiores a 22 mmol/l, con el fin de mantener el bicarbonato sérico dentro del rango normal, a menos que esté contraindicado. ***(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)***	**Profesional de salud:** los servicios de atención primaria desconocen de la existencia de programas de salud renal, prevención renal o pre-diálisis. **Profesional de salud:** la percepción de los médicos muchas veces está limitada al valor de los laboratorios, sin entender que lo más importante son los	Esta guía que clasifica el riesgo también por albuminuria permite que los pacientes de alto y muy alto riesgo, independientemente de la filtración glomerular, sean manejados en programas multidisciplinarios de prevención renal. La tasa de deterioro renal es una variable
	35. Se recomienda que las personas con enfermedad renal crónica reciban asesoría e información de expertos con respecto a la dieta, en el contexto de un programa educativo, ajustado a la gravedad de la enfermedad renal crónica y a la necesidad de intervenir en la ingesta de sal, fosfato, potasio y proteínas cuando sea indicado. 		

	(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)	síntomas. Se desconoce mucho sobre la opción de trasplante antes del ingreso a diálisis Percepción de los médicos de manejo conservador o dejar de ofrecer terapias de cuidado paliativo. **Factores del sistema:** la ley Colombiana indica que la función renal se estime por una fórmula que sobrevalora la filtración glomerular por ende tener menos de 20 ml/min puede ser tardío para una evaluación para trasplante renal y su respectiva autorización por las empresas prestadoras de salud (aplica para trasplante como para acceso a programas de	de progresión que alerta a los programas de prevención primaria para referir. La educación de pacientes puede estimular el ingreso a listas de trasplante en programas de prevención renal. Disponibilidad pronta de guía de cuidado paliativo. Educación a nefrólogos en cuidados paliativos de paciente con ERC.
	72. Se recomienda la remisión a servicios especializados de atención renal para personas con enfermedad renal crónica en las siguientes circunstancias: • lesión renal aguda o caída abrupta sostenida en la tasa de filtración glomerular; • tasa de filtración glomerular inferior a 30ml/min/1,73 m^2 (categorías TFG: G4 a G5)*; • hallazgo consistente de albuminuria significativa (razón albúmina-creatinina ≥ 300 mg/g [≥ 30 mg/mmol], o tasa de excreción de albúmina ≥ 300 mg/24 horas, equivalente aproximadamente a una razón proteína-creatinina ≥ 500 mg/g [≥ 50 mg/mmol], o una tasa de excreción de proteínas ≥ 500 mg/24 horas). • progresión de la enfermedad renal crónica (ver la Recomendación 2.1.3 que contiene la definición); • cilindros eritrocitarios, conteo de hematíes superior a 20 por campo de alto poder, sostenido y no explicado por una causa evidente; • enfermedad renal crónica e hipertensión que no responde al tratamiento con cuatro o más agentes antihipertensivos; • anomalías persistentes de potasio sérico; • nefrolitiasis recurrente o extensa; • enfermedad renal hereditaria. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***		
	73. Se recomienda la remisión oportuna para la planeación de la terapia de reemplazo renal en personas con enfermedad renal crónica progresiva en quienes el riesgo de falla renal en un período de un año es del 10 al 20 % o mayor**, tal como está determinado por la herramientas validadas de predicción del riesgo.		

	*Si este es un hallazgo aislado estable, la remisión formal (por ejemplo, consulta formal y gestión continuada de la atención) puede no ser necesaria y puede que solamente se requiera el concepto de servicios especializados con el fin de facilitar la mejor atención para los pacientes. Esto dependerá del sistema de salud. **El propósito es evitar una remisión tardía, definida aquí como la remisión a servicios especializados menos de un año antes del inicio de la terapia de reemplazo renal. ***(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)***	prevención renal). Reconocimiento de programas de cuidado paliativo y del final de la vida en ámbito extrahospitalario. **Contexto social:** pobre adherencia de pacientes en ausencia de síntomas a controles médicos y el equipo multidisciplinario. **Factores del sistema:** autorización del ingreso a los programas de prevención renal únicamente por la filtración glomerular, la tasa de deterioro no es relevante. Desconocimiento de programas de prevención renal para manejo conservador.	
	74. Se sugiere manejar en un entorno multidisciplinario de atención a las personas con enfermedad renal crónica progresiva. ***(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)***		
	75. El equipo multidisciplinario debe incluir o tener acceso a consejería sobre aspectos dietéticos, educación y consejería acerca de diferentes modalidades de terapia de reemplazo renal, opciones de trasplante, cirugía de acceso vascular, y atención ética, psicológica y social. ***(Sin gradar)***		

9.7. Estrategias identificadas para la implementación de la guía de práctica clínica

Este modelo y la propuesta de estrategias de implementación se estructura con base en fases de implementación e intervenciones en las funciones del sistema de salud, y buscando cuatro objetivos: difusión, divulgación, implementación y adopción.

9.7.1. Fases de implementación

Se describen 4 fases de implementación, no necesariamente secuenciales, así mismo, según el contexto no todas las 4 se deben realizar: a) Difusión, b) Divulgación, c) Implementación, d) Adopción(618). A continuación se definen cada una de estas fases:

1. **Difusión.** Se refiere a los procesos de distribución de la información. La distribución de la GPC, por lo general, se desarrolla de forma pasiva, por medios clásicos como la utilización de medios masivos de comunicación para la presentación de la guía y sus recomendaciones, reuniones o eventos formales de presentación a nivel nacional, regional, local o institucional, diseño de portales de internet para consulta libre, envío de copias impresas a los actores interesados, etc(618).
2. **Divulgación.** Se refiere a la comunicación y el desarrollo de actividades que buscan mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios blanco de la guía, prestadores de servicio y pacientes)(618).
3. **Implementación.** Es un proceso más activo que los dos anteriores. El objetivo de esta fase es trasladar las recomendaciones contenidas en la GPC al proceso de prestación de servicios de salud. Implica estrategias de comunicación efectiva, conjuntamente con estrategias y actividades orientadas a la identificación y el manejo de las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas en la guía(618).
4. **Adopción.** Se refiere a la decisión de cambiar la práctica clínica, en la misma dirección de las recomendaciones de la GPC. Por lo general, esta decisión involucra al ente rector en diferentes niveles de acción del sistema de salud (institucional, entidad territorial y nacional). El efecto final de este proceso se verá reflejado en la utilización de las recomendaciones por los usuarios, entendiéndose como usuarios a los pacientes, cuidadores y prestadores de servicios de salud(618).

Los objetivos de la implementación satisfactoria de la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con ERC, desde una perspectiva de los sistemas de salud, son:

- Mejoramiento de la salud (de manera equitativa)
- Protección financiera
- Mejoramiento de la calidad de la atención en salud
- Mejoramiento del desempeño del sistema de salud

Las estrategias de implementación propuestas para esta GPC son:

- Educación de los profesionales de la salud a través de educación formal por entidades académicas o personal capacitado en educación médica sobre:
    - Recomendación que incorporan nuevos roles y funciones de profesionales de la salud tipo médico general y médico familiar dentro del diagnóstico y manejo del paciente con ERC
    - Educación sobre los procesos de vigilancia y seguimiento multidisciplinario del paciente con ERC (nutrición, manejo médico de síntomas y seguimiento clínico)
    - Educación sobre el manejo del paciente con enfermedad renal terminal, el sistema de trasplante renal y el manejo del paciente trasplantado
- Incorporación de las recomendaciones clínicas en las rutas integrales de atención en salud del modelo de atención en salud propuestos por el Ministerio de Salud y de Protección Social.
- Incentivos financieros: incentivos financieros dirigidos a los actores responsables de la implementación, adopción y adherencia a las recomendaciones. El mecanismo de pago por desempeño es una propuesta del grupo desarrollador para mejorar la implementación de los nuevos procesos de atención, así como la adherencia de las intervenciones propuestas por la GPC.
- Establecimiento de la gobernanza: en las instituciones prestadoras de servicios de salud, una estrategia para garantizar la implementación a mediano y largo plazo, para esto es necesario establecer como norma la implementación de las recomendaciones, así como fortalecer los sistemas de información de las instituciones para realizar seguimiento y vigilancia del proceso de prestación de servicios para el paciente con ERC.

La historia clínica electrónica es el elemento de integración de la toma de decisiones basada en evidencia científica, el sistema de recordatorios de implementación de recomendaciones y el sistema de información para el seguimiento del grado de implementación y aceptación de las recomendaciones propuestas en esta GPC.

9.8. Vigilancia del proceso de implementación

El proceso de vigilancia de la implementación de la guía se presenta en la figura 19. Para supervisar el proceso de implementación, se diseñaron indicadores, según las recomendaciones establecidas.

Figura 19. Proceso de vigilancia de la implementación de la guía de práctica clínica en las fases de atención del paciente con enfermedad renal crónica

Los indicadores propuestos están fundamentados en dos metodologías:

1. Metodología del *Balanced Score Card*, agrupados en dos categorías:
- Indicadores de gestión: describen el proceso de implementación de la GPC.
- Indicadores de resultado clínico: describen las consecuencias en salud de la implementación de las recomendaciones. Corresponden a aspectos clínicos y asistenciales específicos que los expertos han considerado adecuados para el seguimiento de las recomendaciones propuestas en la GPC.
2. Clasificación de indicadores según la teoría de servicios de salud propuesta por Donabedian, *et al.*(624, 625), la cual clasifica los indicadores en tres categorías: a) indicadores de estructura, b) indicadores de proceso, e c) indicadores de resultado.

Los indicadores para la implementación de la guía se presentan en la tabla 32.

Tabla 32. Indicadores para la implementación de la guía de práctica clínica

Nombre	Recomendación trazadora	Tipo Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de medida	Fuente	Cont
Laboratorios que realizan creatinina con calibración IDMS	12	Estructura	Mide la proporción de laboratorios que realizan pruebas de calibración internacionales	Número de laboratorios clínicos que realizan creatinina que hacen calibración con IDMS	Número de laboratorios clínicos que realizan creatinina	Asegurar las características de calidad de la creatinina en la red de laboratorios	La estandarización de la calidad de las pruebas, y el mejoramiento de la calidad analítica, fortalece la seguridad del diagnóstico y la toma de decisiones durante el proceso de atención del paciente con ERC	Anual	Porcentaje	Red Nacional de laboratorios	Se del mecan evalua red de labora Calida report
Remisión a servicios especializados	72, 73	Proceso	Mide la proporción de pacientes con remisión a los servicios especializados según los criterios de la GPC	Número de pacientes con ERC y criterios de remisión (N180-N19), efectivamente remitidos a servicios especializados	Número total de pacientes con ERC y criterios de remisión (N180-N19)	Facilitar el proceso de control de riesgos de los pacientes con ERC	La remisión a los servicios especializados cuando existe la indicación, asegura un acceso oportuno y equitativo a los servicios, permitiendo un uso racional de los servicios de salud.	Semestral	Porcentaje	Historia clínica. Sistemas de información de vigilancia de enfermedad renal crónica	La me este in ve afe la cali registr

Nombre	Recomendación trazadora	Tipo Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de medida	Fuente	Confiabilidad	Meta
Progresión de la enfermedad renal	27, 5, 74	Proceso	Mide la proporción de pacientes con ERC (N180 - N19), que tienen manejo adecuado según el estadio de la enfermedad	Número de pacientes con ERC (N180-N19) con manejo adecuado según el estadio de la enfermedad.	Número total de pacientes con ERC (N180-N19).	Determinar el grado de adherencia a las recomendaciones del manejo según la clasificación de la enfermedad.	El objetivo de la GPC es identificar y disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad, la medición de la adherencia al manejo según la clasificación del estadio del paciente, permite diferencias las condiciones de manejo.	Semestral	Porcentaje	Historia clínica, SISPRO, CAC.	La medición de este indicador se ve afectada por la calidad de los registros clínicos.	Primer año >70 %. Tercer año >90 %

ANEXO 1. INFORME DEL PROCESO PARTICIPATIVO PARA EL CONSENSO DE ADOPCIÓN

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Realizar un consenso de expertos en el que se validen las recomendaciones clínicas para la adopción de la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica en Colombia.

1.2 Objetivos específicos

- Lograr la participación virtual o presencial de la mayor cantidad de expertos en nefrología, medicina familiar, enfermeros con especialidad en nefrología y médicos internistas.
- Garantizar que cada uno de los asistentes al proceso participativo cuente con su documentación completa para ser evaluado por el comité de conflictos de intereses, en cumplimiento de la política institucional de transparencia.

2. Tiempos y mecanismos de la convocatoria

Sesión 1 - Presentación y discusión general de las recomendaciones adoptadas.

Para la identificación y envío de invitaciones, se tuvieron en cuenta los profesionales de las especialidades priorizadas por la subdirección de producción de guías de práctica clínica del IETS: médicos internistas, médicos familiares, nefrólogos, enfermeros nefrólogos, academia y pacientes, enviando invitaciones a todo el país y en especial, a los profesionales ubicados en ciudades cercanas a Pereira (eje cafetero, Valle del Cauca y Antioquia), así como a los profesionales asistentes al XVIII Congreso Colombiano de Nefrología, sugeridos por ASOCOLNEF.

Las invitaciones se enviaron entre el 08 y el 12 de abril, posterior a esto se realizó seguimiento telefónico a los invitados entre el 08 y el 15 de abril.

Sesión 2 - Consenso recomendaciones.

Para la segunda sesión se enviaron invitaciones a los participantes que asistieron a la primera reunión en Pereira y manifestaron su interés en asistir a esta sesión de manera presencial o virtual. Se contactaron expertos sugeridos por ASOCOLNEF y se convocaron académicos, médicos familiares, médicos internistas y enfermeros con especialización en nefrología ubicados en la ciudad de Bogotá, entre el 20 y el 21 de abril y se hizo seguimiento telefónico a los invitados entre el 20 y 22 de abril.

Sesión 3 - Consenso recomendaciones.

Para la tercera sesión se enviaron invitaciones a los participantes que asistieron a la segunda reunión y manifestaron su interés en asistir a esta sesión de manera presencial o virtual. Adicional a estas personas se invitó a la doctora Isabel Cristina Puello, médica familiar, cuya participación era prioritaria debido a las recomendaciones que serían evaluadas.

3. Participantes

Sesión 1 - Presentación y discusión general de las recomendaciones adoptadas.

Se realizó el sábado 16 de abril de 2016, en el salón Guayacán del Hotel Movich en Pereira.

Nombre invitado	Cargo o profesión	Entidad
Gabriel Felipe Esquinas Posada	Médico familiar	Centro médico Armenia
Jaime Torres Saltarín	Junta	ASOCOLNEF
Javier Álvaro Martínez Melo	Nefrólogo	Fresenius
Juan Guillermo Vargas Ángel	Nefrólogo	Fundación Cardiovascular
Paola Karina García	Nefróloga	Hospital San Ignacio
Carlos Hernán Mejía García	Nefrólogo	Prevrenal
Carlos Mario Henao Velásquez	Nefrólogo	Dialyser
Álvaro García García	Nefrólogo	
Carlos Rosselli Sanmartín	Nefrólogo	Hospital de San José
Francisco Javier López Espinosa	Nefrólogo	IPS Sagrada familia
Gonzalo Mejía	Nefrólogo	Director científico Clínica las Américas
Gustavo Aroca Martínez	Nefrólogo	Universidad Simón Bolívar – Clínica de la Costa
Inge Helena Arroyave	Nefrología	EPS Sura
Martha Patricia Rodríguez Sánchez	Nefróloga	Hospital San Ignacio
Orlando Montero García	Internista nefrólogo	Visco - Fresenius
Rafael Alberto Gómez	Nefrólogo	STR del Valle - ORI
Sandra Castelo Meza	Nefrólogo	Clínica Renal

Ignacio Villanueva Bendek	Nefrólogo	Méderi
Patricia Sánchez Quintero	Coordinadora médica	Cuenta alto costo
David Andrés Ballesteros	Nefrología	Hospital Militar
Nancy Yomayuza	Nefróloga	Clínica Colombia
Adriana Robayo	Junta	ASOCOLNEF
Luisa Fernanda García Casallas	Coordinadora de enfermería	
Cesar A. Restrepo	Nefrólogo	Universidad de Caldas
Víctor Alberto Delgado Reyes	Nefrólogo	Fresenius Medical Care
Konniev Rodríguez	Nefrólogo	Dialyser
Iván Rodrigo Nieto González	Nefrólogo	RTS

Sesión 2 - Consenso recomendaciones

Se realizó el sábado 23 de abril de 2016, en el salón alcalá del Hotel La Fontana en Bogotá.

Nombre invitado	Cargo o profesión	Entidad
Jaime Torres Saltarín	Junta	ASOCOLNEF
Javier Álvaro Martínez Melo	Nefrólogo	Fresenius
Paola Karina García	Nefróloga	Hospital Universitario San Ignacio
Carlos Hernán Mejía García	Nefrólogo	Prevrenal
Gonzalo Mejía	Nefrólogo	Director científico Clínica las Américas
Gustavo Aroca Martínez	Nefrólogo	Universidad Simón Bolívar – Clínica de la Costa
Martha Patricia Rodríguez Sánchez	Nefróloga	Hospital Universitario San Ignacio
Rafael Alberto Gómez	Nefrólogo	STR del Valle - ORI
Sandra Castelo Meza	Nefrólogo	Clínica Renal Colombiana
Ignacio Villanueva Bendek	Nefrólogo	Ceredi
David Andrés Ballesteros	Nefrología	Hospital Militar Central

Nancy Yomayuza	Nefróloga	Clínica Universitaria Colombia
Adriana Robayo	Junta	ASOCOLNEF
Luisa Fernanda García Casallas	Coordinadora de enfermería	
Marco Aurelio Martínez Peña	Veedor renal nacional	Veeduría Renal Nacional
Karen Marcela Rodríguez Calderón	Nutricionista	Davita centro la 26
Luis Alberto Celemín C.	Docente enfermería	FUCS
Rafael Eduardo Rodríguez	Nefrólogo	Fresenius
Luis Alberto Soler Vanoy	Coordinador gestión del riesgo	Cuenta Alto Costo
Jorge A. Pulido Sáenz	Nefrólogo	RTS
Catalina Trujillo Escobar	Médica Familiar	Méderi
Jorge Ernesto García	Director	Fundación retorno vital
Anyela Navarrete	Profesor PUJ	Facultad Enfermería
Jairo Hernán González Bautista	Internista Nefrólogo	
María Inés Delgado	Directora	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales
Camilo Alberto González	Nefrología	ASOCOLNEF

Sesión 3 - Consenso recomendaciones

Se realizó el sábado 30 de abril de 2016, en el auditorio del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud en Bogotá.

Nombre invitado	Cargo o profesión	Entidad
Camilo Alberto González	Nefrología	ASOCOLNEF
Isabel Cristina Puello Arbeláez	Médica Familiar	EPS Sanitas
María Elizabeth Ardila Cárdenas	Nefróloga	ASOCOLNEF
Nancy Yomayuza	Nefróloga	Clínica Universitaria Colombia

Adriana Robayo	Junta	ASOCOLNEF
Rafael Eduardo Rodríguez	Nefrólogo	Fresenius
Carlos Hernán Mejía García	Nefrólogo	Prevrenal
Catalina Trujillo Escobar	Médica Familiar	Méderi
Marco Aurelio Martínez Peña	Veedor renal nacional	Veeduría Renal Nacional

4. Metodología

La metodología utilizada para el consenso de expertos fue un Delphi modificada, el cual se desarrolló en 3 sesiones de trabajo, debido al número y complejidad de las recomendaciones analizadas. Se realizó votación electrónica de las recomendaciones presentadas en tiempo real, utilizando la escala Likert con las siguientes opciones:

1. Totalmente en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
4. De acuerdo
5. Totalmente de acuerdo

4.1 Declaración de conflictos de intereses

4.1.1 Proceso de declaración de intereses y análisis de potenciales conflictos

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en las diferentes sesiones de la evaluación de tecnologías en salud, la producción de Guías de Práctica Clínica y la implantación de evidencia deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales conflictos identificados y de acuerdo con la calificación determina la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, la clasificación supone:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

4.1.2 Resultados de la revisión de los intereses de cada participante:

Grupo de adopción

Expertos metodológicos

Participante evaluado	Especialidad	Conflictos declarados	Categoría	Manejo
Ángela Viviana Pérez (AP)	Médica magister en epidemiologia clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)	Médico, magister en epidemiologia clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Fabio Alexander Sierra Matamoros	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Psicólogo, magister en epidemiologia clínica.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)	Médico, magister en Salud y seguridad del trabajo.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Carolina Castillo Cañón (CC)	Enfermera, especialista en epidemiología general.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Paola Avellaneda	Economista.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Expertos Temáticos

Participante evaluado	Especialidad	Conflictos declarados	Categoría	Manejo
Nancy Yomayuza González	Médica cirujana, especialista en medicina interna y nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Adriana María Robayo García	Médica internista, especialista en nefrología, especialista en economía social, especialista en gerencia de la salud pública, especialista en gerencia de la salud ocupacional, especialista en epidemiología y master en efectividad clínica y sanitaria.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Camilo Alberto González	Médico y cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología, magíster en epidemiología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Luisa Fernanda García Casallas	Enfermera especialista en nefrología y urología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Componente ético evaluado por participante

Participante evaluado	Especialidad	Conflictos declarados	Categoría	Manejo
Gabriel Felipe Esquinas Posada	Médico Familiar.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Jaime Jose Torres Saltarín	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
José Javier Arango Álvarez	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	**Interés Financiero:** Soy empleado de Colombiana de Trasplantes y de Fresenius Medical Care.	B	Limitación para votar en recomendaciones relacionadas con diálisis
Leonardo Quintero Pizarro	Médico cirujano, especialista en medicina familiar	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Ileana Cristina Diaconeasa	Médico general, especialista en medicina familiar.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Javier Álvaro Martínez Melo	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	**Interés Financiero:** Trabajo en Fresenius Medical Care en el programa FMEPrever cuyo fin es la prevención de la enfermedad renal. **Interés intelectual:**	B	Limitación para votar en recomendaciones relacionadas con diálisis

		Desarrollo de software para facilitar el uso de guías de práctica médica dirigido a médicos generales. **Interés de pertenencia:** Desarrollo de software para facilitar el uso de guías de práctica médica dirigido a médicos generales.		
Roberto D`Achiardi Rey	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	C	El doctor D`Achiardi Rey no declara conflictos intereses. Sin embargo, en carta adjunta a su hoja de vida informa: (…)“Actualmente me desempeño como nefrólogo, Unidad Renal RTS – Cardioinfantil – Gerente médico Regional Zona Centro RTS”; así mismo, su hoja de vida describe en el acápite, “cargos médicos y administrativos vigentes” (…) “Presidente del Medical Advisory Board Baxter Colombia: 2007 – actual”. Teniendo en cuenta que su cargo dentro de la organización no se limita al campo estrictamente asistencial y evidenciando el relacionamiento directo que tiene

				el experto con Laboratorios Baxter en la asesoría de asuntos médicos, el comité decide que se debe restringir su participación en el proceso de adopción de la GPC.
Juan Guillermo Vargas Ángel	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología y trasplante renal, especialista en epidemiologia clínica.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Paola Karina García Padilla	Médico general, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Carlos Hernán Mejía García	Médico cirujano, especialista en medicina interna y nefrología.	**Interés Financiero**: Director científico Fundación Prevrenal, asesor de investigación Pisa Farmacéutica Colombiana. **Interés Intelectual:** Enfermedad renal crónica, enfermedad renal crónica para mayores de 75 años.	A	Participación total en el proceso
Álvaro García García	Médico cirujano, especialista en	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

	medicina interna y nefrología.			
Carlos Rosselli Sanmartín	Médico cirujano, especialista en medicina interna y nefrología.	**Interés Financiero:** Doy conferencias remuneradas a Novo Nordisk, Merk Sharp and Dohme y eventualmente a Novartis y alexium.	A	Participación total en el proceso
Francisco Javier López Espinosa	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología, especialista en salud pública.	**Interés Financiero:** Empleado en una empresa privada con ánimo de lucro Renal Medicare S.A.S. IPS prestadora servicios de terapia de diálisis para pacientes con enfermedad renal crónica, empleado en una empresa sin ánimo de lucro IPS, prestadora de servicios de promoción de MLA salud y prevención de la enfermedad en el programa de nefrología.	A	Participación total en el proceso
Gonzalo Mejía Vélez	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Gustavo Aroca Martínez	Médico, especialista en medicina interna,	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

	especialista en nefrología.			
Inge Helena Arroyave Cadavid	Médico general, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Jairo Hernán González Bautista	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	**Interés intelectual:** Experto nefrólogo.	A	Participación total en el proceso
Martha Patricia Rodríguez Sánchez	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	**Interés intelectual:** Siento gran interés intelectual en todos los temas relacionados con el área de la nefrología.	A	Participación total en el proceso
Rafael Alberto Gómez Acevedo	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	B	Limitación para votar en recomendaciones relacionadas con diálisis
Sandra Fabiola Castelo Meza	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Ignacio Villanueva Bendeck	Médico cirujano, especialista en medicina interna,	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

	especialista en gastroenterología y endoscopia, especialista en nefrología.			
Jose Mauricio Uribe Betancur	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	**Interés Financiero:** Me desempeño como gerente de asuntos médicos de la división renal de Laboratorios Baxter para el clúster Colombia.	C	El doctor Uribe Betancur informa en su declaración de conflictos de intereses que tiene interés financiero que describe de la siguiente manera: (…) “Me desempeño como Gerente de Asuntos Médicos de la División Renal de Laboratorios Baxter para el Clúster de Colombia”. Esta información se verificó en su hoja de vida, la cual además demuestra el vínculo que tiene el participante con laboratorios Baxter desde 2010, al desempeñarse hasta 2015, como Gerente de Asuntos médicos para América Latina. Teniendo en cuenta que su cargo dentro de la organización no se limita al campo estrictamente asistencial y evidenciando el relacionamiento directo que tiene el experto con Laboratorios Baxter en asuntos médicos, el comité decide que se debe restringir su participación en

				el proceso de adopción de la GPC.
Patricia Sánchez Quintero	Médico general, especialista en epidemiología, maestría en administración en salud.	**Interés intelectual:** Trabajo en la Cuenta de Alto Costo con análisis de las bases de datos de Enfermedad Renal Crónica	A	Participación total en el proceso
Marco Aurelio Martínez Peña	Administrador de empresas (paciente).	**Interés intelectual:** Como veedor renal nacional me interesa la información que propenda por la calidad tratamiento de la enfermedad renal crónica en los pacientes.	A	Participación total en el proceso
David Andrés Ballesteros Castro	Médico cirujano, especialista en medicina interna, especialista en nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Carlos Mario Henao Velásquez	Médico internista y nefrólogo.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Jorge Ernesto García	Director ejecutivo Fundación Retorno Vital.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Rafael Eduardo Rodríguez Pabón	Médico cirujano, médico internista, especialista en nefrología.	No declara conflictos	B	Limitación para votar en recomendaciones relacionadas con diálisis
Karen Marcela Rodríguez Calderón	Nutricionista Dietista.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Diego Fernando Ocampo	Médico cirujano, especialista en medicina familiar.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Anyela Astrid Navarrete Borrero	Enfermera, especialista en enfermería nefrológica y urológica.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Luis Alberto Celemín Clavijo	Enfermero, especialista en enfermería nefrológica y urológica.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Jorge Armando Pulido Sáenz	Médico cirujano, especialista en medicina interna y nefrología.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Lucia Catalina Trujillo Escobar	Médica cirujana Especialista en Medicina familiar y comunitaria Especialista en Bioética	**Interés financiero:** He sido asesor sin remuneración de BD. **Interés intelectual:** Recibo visita médica sin ningún tipo de beneficio económico de Sanofi, Astrazeneca y Lilly, he recibido invitaciones a eventos académicos por parte de BD, Sanofi y Novartis.	A	Participación total en el proceso
Isabel Cristina Puello Arbeláez	Médica cirujana Especialista en Medicina Familiar	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Jorge Antonio Coronado	Médico cirujano Especialista en pedagogía para el desarrollo del aprendizaje autónomo Especialista en medicina interna Especialista en nefrología Magister en epidemiología clínica Doctorado en medicina preventiva y salud pública (c)	**Interés financiero:** "Socio, accionista y empleado de Nefrología y Diálisis Ltda., empresa que presta servicios médicos en pre diálisis y diálisis a pacientes de Fresenius Medical Care Colombia en la ciudad de Cartagena". **Interés intelectual:** "Estudiante de Doctorado de Metodología de la Investigación Biomédica en la Universidad Autónoma de Barcelona con trabajo de tesis por compendio de publicaciones internacionales enfocado en la enfermedad renal crónica y uso de eritropoyetina para el manejo de la anemia en pacientes en hemodiálisis; comprende tres estudios: 1. Análisis de calidad de las guías de práctica clínica para el tamizaje de la enfermedad renal crónica en el mundo (incluye guía NICE 2014). 2. Uso de eritropoyetina temprano contra tardío para el	C	El doctor Coronado declara conflictos intereses de tipo financiero e intelectual. Teniendo en cuenta que su cargo dentro de la organización Nefrología y Diálisis Ltda., no se limita al campo estrictamente asistencial y evidenciando que es socio y accionista de una IPS que presta servicios de prediálisis y diálisis, el comité decide que se debe restringir su participación en el proceso de adopción de la GPC.

		tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica avanzada, una revisión Cochrane. 3. Requerimiento de Eritropoyetina según sexo para mantener la meta de hemoglobina en pacientes de hemodiálisis crónica". Otros: "Conferencista de Abbvie y AGMEN en metabolismo óseo mineral. Conferencista de Roche en Síndrome Anemio Cardio Renal".		

ANEXO 2. BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Búsqueda y tamización de guías de práctica clínica

Se realizó la búsqueda de GPC en organismos desarrolladores o recopiladores de guías, en bases de datos y en forma manual, siguiendo los sitios y bases sugeridos en la GM. La tabla 33 presenta los resultados de búsqueda en organismos. La tabla 34 presenta la estrategia de búsqueda y los resultados obtenidos con la búsqueda en bases de datos generales.

Se encontraron 28 GPC. El Flujograma correspondiente a este proceso de búsqueda se presenta en la figura 20.

Tabla 33. Resultados de búsqueda en organismos desarrolladores y compiladores.

Organismo	Términos (Resultados)	Número de Guías Seleccionados
National Institute for Clinical Excellence (Nice)	Kidney(4)	4
National Guidelines Clearinghouse	Guidelines by Topic Disease/Condition Male Urogenital Diseases (250) Kidney (126)	11
	Guidelines by Topic Disease/Condition Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications (434) Kidney (171)	
Guidelines international Network	"Kidney" (113) "Renal" (92)	8
Scottish Intercollegiate Network	Se revisó el listado completo	1
Guía Salud	Renal	0
Red Salud	No disponible sitio web	0
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (Cenetec)	Término: renal (13)	4
Organización Mundial de la Salud (OMS)	Se revisó el listado completo	0
Literatura gris[1] (Bases de datos no académicas)	Enfermedad renal crónica	2

[1] Se reporta solamente el número de guías adicionales a las ya obtenidas en los organismos.

Tabla 34. Resultados de búsqueda en bases de datos.

Estrategia de búsqueda	Base de datos (Referencias)	Referencias identificadas	Referencias tamizadas
1. Renal Insufficiency, Chronic/ 2. Kidney Failure, Chronic/ 3. kidney diseases/ and chronic.ti,ab. 4. chronic kidney disease.ti,ab. 5. CKD.ti,ab. 6. (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti,ab. 7. or/1-6 8. (exp practice guideline/ or practice guidelines/ or practice guideline as topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline.pt. or guideline.pt. or consensus development conference.pt. or practice guideline.tw. or practice guidelines.tw. or practice parameter.tw. or practice parameters.tw. or guideline.tw. or guidelines.tw. or consensus.ti. or recommendation.ti. or recommendations.ti.) not (comment or letter or editorial or note or erratum or short survey or news or newspaper article or patient education handout or case report or historical article).pt. not animal/ 9. 7 and 8 10. limit 9 to yr="2013 -Current" 11. remove duplicates from 10 **Plataforma:** OVID **Fecha de búsqueda:** 05/02/2016 **Límites:** Tiempo: año 2013 a la actualidad La búsqueda en Tripdatabase se hizo con los términos: (title:Chronic Kidney	Medline (835) Embase (1653) Tripdatabase (19)	Duplicados: 634 Total: 2507	29

Disease)(title:Clinical Practice Guideline)			

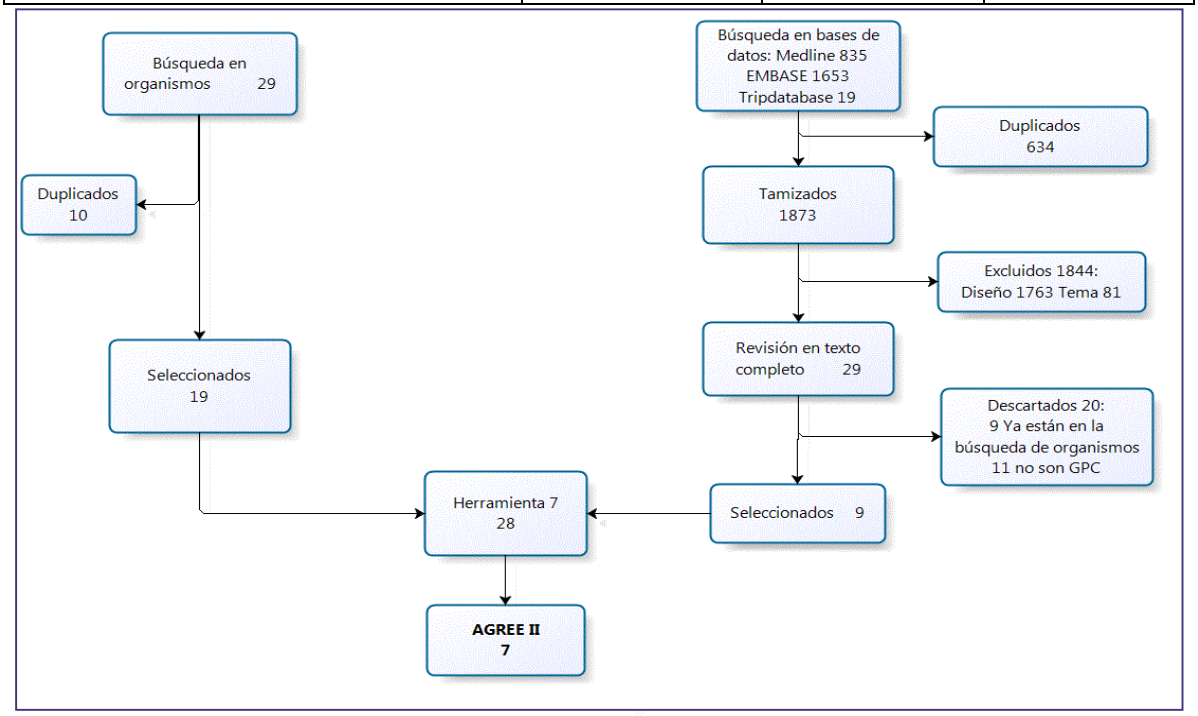


Figura 20. Búsqueda y tamización de guías de práctica clínica sobre Enfermedad Renal Crónica

Preselección de guías de práctica clínica

A las GPC recuperadas por medio de las búsquedas en organismos desarrolladores y compiladores, en bases de datos académicas (Medline, Embase y TripDatabase) y en literatura gris (bases de datos no académicas) se aplicó la herramienta 7, propuesta por la GM, cuyos criterios son:

1. ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?
2. ¿Es una GPC basada en la evidencia?
   ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?
3. ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?
4. ¿Establece recomendaciones?
5. ¿Año de publicación ≥ 4 años? Se consideró la fecha de la última búsqueda de la literatura o actualización de la evidencia.

Los títulos de las 28 referencias se nombran a continuación. Las tablas siguientes muestran el resultado de la aplicación de la herramienta 7 de la GM:

1. Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención(531).

2. Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia oportuna de enfermedad renal crónica temprana en pacientes menores de 18 años(563).
3. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana. Evidencias y recomendaciones(546).
4. Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. Segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones(626).
5. Manejo de accesos vasculares en hemodiálisis en adultos con Insuficiencia renal crónica en segundo y tercer nivel de atención(539).
6. Guía clínica insuficiencia renal crónica terminal(508).
7. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica –ERC – basada en la evidencia Colombia(533).
8. Atención primaria basada en la evidencia. Enfermedad renal crónica(480).
9. Management of chronic kidney disease in adults(627).
10. Chronic Kidney Disease (2010) Evidence-Based Nutrition Practice Guideline(312).
11. Guía para el tratamiento conservador en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA)(628).
12. Management of Chronic Kidney Disease(543).
13. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: a clinical practice guideline from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians(565).
14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease(2).
15. Screening for Chronic Kidney Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement(564).
16. VA/DoD Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care (566).
17. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care(10).
18. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease(541).
19. Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease(562).
20. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease(222).
21. Managing Chronic Kidney Disease in Primary Care. National Consensus Statement(629).
22. Guía técnica: guía de práctica clínica. Enfermedad Renal Crónica e Insuficiencia Renal Crónica Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”(535).
23. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline(439).
24. Guía de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica(536).
25. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease(542).
26. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis(630).
27. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(437).

28. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos(540).

Nombre de la guía:	**1. Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye prevención primaria (educación para la salud, prevención y control de los factores de riesgo cardiovascular), prevención secundaria (diagnóstico precoz de la Enfermedad Renal, intervenciones terapéuticas que involucran acciones en el plano educacional, sobre el estilo de vida (alimentación, actividad física)) y utilización de fármacos que retrasen la progresión de la Enfermedad Renal.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2010. Las GPC y RSL empleadas son publicadas en 2008 o menos.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**2. Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia oportuna de enfermedad renal crónica temprana en pacientes menores de 18 años**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Se enfoca en menores de 18 años.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si		No es explícito el proceso de elaboración, pero la guía tiene un enlace a CENETEC con la metodología general.	
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2013. Las búsquedas fueron realizadas entre 2003 01 01 y 2012 12 31.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**3. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana. Evidencias y recomendaciones.**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye prevención, diagnóstico y tratamiento.	No

Nombre de la guía:	3. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana. Evidencias y recomendaciones.			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2009. La búsqueda fue realizada entre 2000 y 2009.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	4. Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. Segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones.			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Se enfoca en tratamiento sustitutivo de la función renal.	Si
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	Solamente se busca en Pubmed.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si		No es explícito el proceso de elaboración, pero la guía tiene un enlace a CENETEC con la metodología general.	
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en 2014. La búsqueda fue realizada entre 2009 06 19 y 2014 06 17.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	5. Manejo de accesos vasculares en hemodiálisis en adultos con Insuficiencia renal crónica en segundo y tercer nivel de atención			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Se enfoca en accesos vasculares, complicaciones y manejo de los accesos.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2013. Las búsquedas fueron realizadas entre 2008 y 2013.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	6. Guía clínica insuficiencia renal crónica terminal			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Se enfoca en pacientes con ERC en etapa terminal.	No

Nombre de la guía:	6. Guía clínica insuficiencia renal crónica terminal			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	No está disponible la estrategia de búsqueda de la literatura.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?		No	No es explicito el proceso de generación de las recomendaciones.	
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	No se menciona. La fecha de publicación de la GPC es 2005.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	7. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica –ERC – basada en la evidencia Colombia			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Se enfoca en el manejo de la ERC sin profundizar en patologías concomitantes.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	La búsqueda se realiza en dos bases de datos, Cochrane y Medline, pero no se presenta la estrategia de búsqueda de la literatura.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2005. La búsqueda se realizó entre 1994 y 2005.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	8. Enfermedad renal crónica			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye diagnóstico, seguimiento y tratamiento.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	Algunas recomendaciones son sustentadas con la referencia de la evidencia pero no cuenta con una metodología sistemática. No se presentan las estrategias de búsqueda.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?		No	No describe los pasos para el desarrollo de la guía. No describe un grupo desarrollador, no define preguntas ni alcance. Solo tiene dos autores.	
Establece recomendaciones	Si		Las recomendaciones se encuentran explícitas en el documento pero no en una sección definida.	
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2012. Incluye referencias entre 1994 y 2012.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	9. Management of chronic kidney disease in adults			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Contiene tamización, clasificación, tratamiento, embarazo y referencia.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	No		Se presentan todos los términos para la estrategia de búsqueda, pero esta no está construida.	

Nombre de la guía:	9. Management of chronic kidney disease in adults			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2011. Búsqueda entre 10 09 2009 y 31 03 2010.	
Observaciones: La guía será actualizada en el 2015. A la fecha (2016 02 11) no se ha reportado el nuevo documento en el sitio de los desarrolladores.				

Nombre de la guía:	10. Chronic Kidney Disease (2010) Evidence-Based Nutrition Practice Guideline			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Se enfoca en la nutrición de pacientes con ERC.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		Se mencionan estrategias de búsqueda a las que se puede acceder por medio de un registro.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en el 2010.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	11. Guía para el tratamiento conservador en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA)			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Se enfoca en enfermedad renal crónica avanzada.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	No se presenta estrategia de búsqueda tanto en el documento como en la página del grupo desarrollador.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?		No	No se presenta la metodología de desarrollo.	
Establece recomendaciones		No	Se indica el manejo pero sin categorizarlo como recomendación o sugerencia.	
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en el 2015.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	12. Management of Chronic Kidney Disease			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Tamización, diagnóstico y tratamiento.	Si
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	No se proporcionan los métodos en el documento y en la página del grupo desarrollador. La estrategia de búsqueda se basa en la búsqueda de revisiones y puede solicitarse a los autores.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?		No	Aunque se presenta el grupo desarrollador, no se describe el proceso de elaboración tanto en el documento como en la página del grupo desarrollador.	
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La guía fue publicada en el 2014 pero no se menciona la fecha de búsqueda de la literatura.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**13. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: a clinical practice guideline from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians.**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye tamización, monitoreo y tratamiento enfocados solamente en estadios 1 a 3.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2013. Las búsquedas se actualizaron en Enero de 2011.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**		
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye evaluación y manejo.	Si
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012			La guía fue enviada a revisión de pares en Enero de 2012. No se mencionan las fechas de la búsqueda de la literatura.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**15. Screening for Chronic Kidney Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**		
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Se enfoca en tamización y monitoreo.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	Las búsquedas se actualizaron en Enero de 2011. Usa la misma revisión de la GPC 13.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**16. VA/DoD Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**		
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Los temas fueron seleccionados para pacientes de los departamentos de	No

Nombre de la guía:	16. VA/DoD Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**		
			veteranos y defensa de los Estados Unidos. Incluye evaluación, estrategias de autocuidado y estrategias de manejo clínico.	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en 2014. La revisión de la evidencia se realizó hasta Diciembre (04 o 12) de 2013.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	17. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si			
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			Si
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en 2014. La búsqueda fue realizada hasta 25 11 2013.	
Observaciones: Esta publicación es actualización parcial de la GPC del 2008. Algunas recomendaciones no han sido actualizadas.				

Nombre de la guía:	18. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**		
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Se enfoca en el manejo de la hiperfosfatemia.	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			Si
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en 2013. La búsqueda se realizó entre Octubre de 2011 y Marzo de 2012.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	19. Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Se enfoca en diálisis peritoneal.	No

Nombre de la guía:	**19. Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		No se reportan las estrategias de búsqueda de la literatura.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La guía fue publicada en el 2011.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**20. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye solamente un manejo específico: anemia en ERC.	Si
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en 2015. La búsqueda para la primera versión se realizó en 08 07 2010. La actualización en 14 08 2014.	
Observaciones: Esta publicación es actualización parcial de la GPC del 2011. Algunas recomendaciones no han sido actualizadas.				

Nombre de la guía:	**21. Managing Chronic Kidney Disease in Primary Care. National Consensus Statement**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye identificación y manejo.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	No se presenta en el documento y en la página del grupo desarrollador.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?		No	No se presenta en el documento y en la página del grupo desarrollador.	
Establece recomendaciones	Si		No se menciona la metodología.	
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en 2015.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	**22. GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. Enfermedad Renal Crónica e Insuficiencia Renal Crónica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"**			**Seleccionada**
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Diagnóstico, tratamiento y referencia.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	No se menciona la realización de estrategias de búsqueda de la literatura.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?		No	No se menciona proceso metodológico.	
Establece recomendaciones	Si		Presenta recomendaciones aunque sin gradación.	
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue aprobada el 09 11 2012.	

Nombre de la guía:	22. GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. Enfermedad Renal Crónica e Insuficiencia Renal Crónica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	23. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Incluye factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		Se menciona acceso a la estrategia de búsqueda en el sitio web.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2008. La búsqueda se realizó hasta 2006.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	24. Guía de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Tamización; tratamiento de Diabetes Mellitus, Enfermedad Cardiovascular, Dislipidemia, Hiperuricemia, Anemia, Trastornos Minerales, Acidosis; Nutrición en enfermedad renal crónica (ERC).	Si
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	No se dispone de la estrategia de búsqueda en el documento o en la página del grupo desarrollador.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en el 2013.	
Observaciones: GPC elaborada en Uruguay				

Nombre de la guía:	25. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Se enfoca en el manejo de lípidos.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La búsqueda se realizó hasta Agosto de 2011.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	26. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Se enfoca en un único aspecto: tiempo para el inicio de la diálisis crónica para pacientes en estadio 5.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si			
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012		No	La GPC fue publicada en 2014. Las búsquedas manuales se realizaron hasta el 2011.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	27. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Se enfoca en pacientes con ERC y con Trastorno mineral y óseo.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	No se dispone de estrategias de búsqueda de la literatura.	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?	Si			
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en 2013.	
Observaciones:				

Nombre de la guía:	28. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos			Seleccionada
Criterios de una GPC	**Si**	**No**	**Comentarios**	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Los temas tratados son evaluación de las alteraciones bioquímicas, evaluación de las alteraciones óseas, evaluación de las calcificaciones vasculares y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica.	No
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		No se dispone de una estrategia de búsqueda de la literatura. Es una guía que adopta y adapta recomendaciones de las GPC KDIGO (537).	
¿Tiene un proceso de desarrollo y un grupo desarrollador?		No	No se describe la metodología de desarrollo.	
Establece recomendaciones	Si			
Año de publicación ≥ 2012	Si		La GPC fue publicada en el 2013.	
Observaciones:				

ANEXO 3. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La calidad de las GPC fue evaluada por medio de la herramienta AGREE II. Dos evaluadores aplicaron la herramienta de manera independiente. La calificación de calidad se realizó teniendo en cuenta el algoritmo propuesto por la organización desarrolladora de la misma. Se utilizó como criterio para selección de las guías una calificación de 60 % o más en el Dominio 3 *(Rigor en la elaboración)* junto con una calificación de 30 % o más en el Dominio 6 *(Independencia editorial)*.

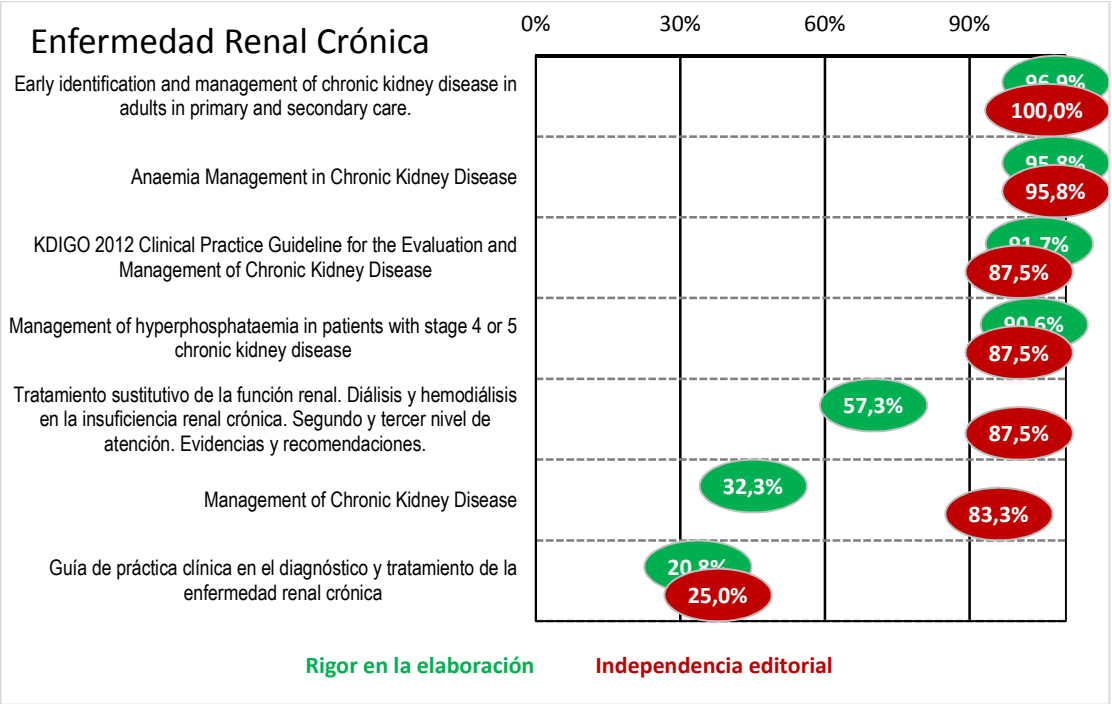
La tabla 35 presenta los resultados de AGREE II por dominios para cada una de las GPC. La figura 21 muestra la calificación de cada una de las GPC en los dominios *Rigor en la elaboración* y en *Independencia editorial*.

Tabla 35. Resultados de AGREE II por dominios

Guía	Alcance y Objetivo	Participación de los implicados	Rigor en la elaboración	Claridad de presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial
Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care (386).	91,7 %	94,4 %	96,9 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Anaemia Management in Chronic Kidney Disease (631)	97,2 %	83,3 %	95,8 %	97,2 %	85,4 %	95,8 %
KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (537)	100,0 %	63,9 %	91,7 %	100,0 %	37,5 %	87,5 %
Management of hyperphosphat	88,9 %	83,3 %	90,6 %	100,0 %	75,0 %	87,5 %

aemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease (632)						
Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. Segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. (633)	88,9 %	44,4 %	57,3 %	97,2 %	22,9 %	87,5 %
Management of Chronic Kidney Disease (543)	83,3 %	41,7 %	32,3 %	97,2 %	25,0 %	83,3 %
Guía de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (634)	58,3 %	66,7 %	20,8 %	75,0 %	2,1 %	25,0 %

Figura 21. Puntuación obtenida en *Rigor metodológico* e *Independencia editorial* de las guías de práctica clínica sobre Enfermedad Renal Crónica, según AGREE II



Guías propuestas para el proceso de adopción

Las GPC candidatas para el proceso de adopción son:

1. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care(386)
2. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease(222)
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease(2)
4. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease(541)

A partir de estas guías, el grupo desarrollador del proceso de adopción, seleccionó -teniendo en cuenta su alcance y objetivos-, las siguientes dos guías para evaluar y adoptar sus recomendaciones:

1. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care(386)
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease(537)

Se solicitó autorización a las organizaciones NICE y KDIGO. Solo fue posible obtener autorización para el uso de las recomendaciones de la guía KDIGO, por lo tanto es esta la GPC que se consideró para el proceso de adopción.

ANEXO 4. RESULTADOS DEL CONSENSO DE EXPERTOS PARA LA ADOPCIÓN

Sesión 1: 23 de abril de 2016

1. Recomendación original

Evaluación de ERC / Evaluación de la TFG

Se sugiere el uso de pruebas adicionales (tales como cistatina C o aclaramiento) como prueba confirmatoria en circunstancias específicas, cuando la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en creatinina (TFGecreat) es menos precisa.

Fuerza de la recomendación: débil a favor

Calidad de la evidencia: moderada

1.1. Recomendación ajustada

El panel de expertos no sugirió algún ajuste para la recomendación. Sin embargo, consideró necesario hacer una votación para la inclusión o no de la recomendación en la guía.

1.2. Razones para la no adopción

Se realizó una primera ronda de votación para la inclusión de la recomendación sin llegar a consenso (50%), se realizó una segunda ronda que tampoco permitió el consenso (62.50%). Posteriormente se tuvo en cuenta el punto de vista de los pacientes, quienes decidieron no incluir esta recomendación en la guía dado el costo de la prueba y en las dificultades para el acceso (falta de laboratorios que analicen esta muestra)

1.3. Resultados de la votación

Ronda	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	6,25 %	37,50 %	6,25 %	43,75 %	6,25 %
2	12,50 %	18,75 %	6,25 %	50 %	12,50 %

2. Recomendación original

Evaluación de ERC / Evaluación de la TFG

Se sugiere la medición de la cistatina C en adultos con tasa de filtración glomerular basada en la creatinina ($TFGe_{creat}$) de 45-59 ml / min / 1,73 m^2 quienes no tienen marcadores de daño renal si se requiere confirmación de ERC.

- Si la $TFGe_{cist}$ / $TFGe_{creat-cist}$ es también <60 ml / min / 1,73 m^2, se confirma el diagnóstico ERC.
- Si la $TFGe_{cist}$ / $TFGe_{creat-cist}$ es ≥ 60 ml / min / 1,73 m^2, no se confirma el diagnóstico de ERC.

Fuerza de la recomendación: débil a favor
Calidad de la evidencia: baja

2.1. Razones para la no adopción

Dado que, la recomendación inicial sobre el uso de la cistatina no fue aprobada por el panel de expertos, esta recomendación no pudo ser incluida en el consenso.

3. Recomendación original

Evaluación de ERC / Evaluación de la TFG

Si se mide la cistatina C, se sugiere que los profesionales de la salud:

- utilicen una ecuación de estimación de la TFG para derivar la TFG a partir de cistatina C sérica en lugar de depender solo de la concentración en suero de la cistatina C.
- entiendan los ámbitos clínicos en los cuales la $TFGe_{cist}$ y la $TFGe_{creat-cist}$ son menos precisos

Fuerza de la recomendación: débil a favor
Calidad de la evidencia: baja

3.1. Razones para la no adopción

Dado que, la recomendación inicial sobre el uso de la cistatina no fue aprobada por el panel de expertos, esta recomendación no pudo ser incluida en el consenso.

4. Recomendación original

Evaluación de ERC / Evaluación de la TFG

Se recomienda que los laboratorios clínicos que miden la cistatina C deberían:

- medir la cistatina c en suero usando un ensayo con calibración trazable al material de referencia estándar internacional.
- reportar la TFGe a partir de la cistatina C en suero además de la concentración de cistatina C en suero en adultos y especificar la ecuación utilizada siempre que se reporte la $TFGe_{cist}$ y la $TFGe_{creat-cist}$

- reportar la $TFGe_{cist}$ y la $TFGe_{creat\text{-}cist}$ en adultos utilizando las ecuaciones 2012 CKD-EPI cistatina C y 2012 CKD-EPI creatinina-cistatina C, respectivamente, o alternativamente las ecuaciones de estimación de la TFG basadas en cistatina C si estas han demostrado mejorar la exactitud de las estimaciones de la TFG comparadas con las ecuaciones 2012 CKD-EPI cistatina C y 2012 CKD-EPI creatinina-cistatina C.

Cuando reporten cistatina C en suero:

- se recomienda reportar la concentración de la cistatina C sérica redondeada al percentil más cercano (entero) cuando se exprese en unidades convencionales (mg/l).

Cuando reporten $TFGe_{cist}$ y la $TFGe_{creat\text{-}cist}$:

- se recomienda que la $TFGe_{cist}$ y la $TFGe_{creat\text{-}cist}$ sean redondeadas y reportadas al número entero más cercano y relativas al área de superficie corporal de 1,73 m^2 en adultos, usando las unidades ml / min / 1,73 m^2.
- se recomienda que niveles de $TFGe_{cist}$ y $TFGe_{creat\text{-}cist}$ menores de 60 ml / min / 1,73 m^2 sean reportados como “disminuidos”.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor
Calidad de la evidencia: moderada

4.1. Razones para la no adopción

Dado que, la recomendación inicial sobre el uso de la cistatina no fue aprobada por el panel de expertos, esta recomendación no pudo ser incluida en el consenso.

5. Recomendación original

Prevención de la progresión de la ERC / Hiperuricemia

Hay evidencia insuficiente para apoyar o refutar el uso de agentes para disminuir las concentraciones séricas de ácido úrico en las personas con ERC e hiperuricemia ya sea sintomática o asintomática con el fin de retrasar la progresión de la ERC.

Fuerza de la recomendación: No graduada

5.1. Recomendación ajustada

El panel de expertos no sugirió algún ajuste para la recomendación, ni tampoco se consideró la votación para la inclusión o no de la recomendación en la guía.

5.2. Razones para la no adopción

Dado que, esta recomendación no orienta la toma de una decisión, se decidió realizar una revisión sistemática de literatura.

5.3. Resultados de la votación

Aprueba la revisión	No aprueba la revisión
94,12 %	5,88%

6. Recomendación original

Enfermedad metabólica ósea ERC incluyendo anormalidades de laboratorio

No se sugiere realizar pruebas de densidad mineral ósea de manera rutinaria en adultos con TFGe de < 45 ml / min / 1,73 m^2 (TFG categorías G3b-G5), ya que la información puede ser engañosa e inútil.

Fuerza de la recomendación: débil en contra

Calidad de la evidencia: moderada

6.1. Recomendación ajustada

El panel de expertos no sugirió algún ajuste para la recomendación. Sin embargo, consideró necesario hacer una votación para la inclusión o no de la recomendación en la guía.

Resultados de la votación

Ronda	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0 %	6,67 %	0 %	6,67 %	86,67 %

7. Recomendación original

Manejo de medicamentos y seguridad del pacientes con ERC

Cuando se requiere precisión para la dosificación (debido a un rango terapéutico estrecho o tóxico) y / o las estimaciones pueden ser no confiables (por ejemplo, debido a la baja masa muscular), se recomiendan métodos basados en la cistatina C o la medición directa de la TFG.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor
Calidad de la evidencia: baja

7.1. Recomendación ajustada

El panel de expertos sugirió realizar ajuste de la recomendación. Sin embargo, consideró necesario hacer una nueva votación para la inclusión o no de la recomendación en la guía una vez se hayan realizado los ajustes solicitados.

7.2. Razones para el ajuste

Es necesario realizar una redacción de la recomendación que incluya el listado de los medicamentos que requiere la dosificación, por lo cual esta recomendación fue evaluada en el segundo consenso realizado el 30 de abril de 2016

8. Recomendación original

Manejo de medicamentos y seguridad del pacientes con ERC

Se recomienda que los adultos con enfermedad renal crónica, busquen consejo médico o atención farmacéutica antes de usar medicamentos de venta libre o suplementos nutricionales de proteínas.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Calidad de la evidencia: moderada

8.1 Recomendación ajustada

Manejo de medicamentos y seguridad del pacientes con ERC

Se recomienda que los adultos con enfermedad renal crónica, busquen consulta médica antes de usar medicamentos de venta libre o suplementos nutricionales de proteínas.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Calidad de la evidencia: moderada

8.2 Razones para el ajuste

Se realiza una mejor redacción de la recomendación por parte de los panelistas, dado que el término “atención farmacéutica” puede generar errores en la interpretación, además debe ser el médico, el profesional que formule los medicamentos y evitar así la autoformulación.

8.3 Resultados de la votación

Ronda	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0 %	0 %	5,56 %	22,22 %	72,22 %

Sesión 2: 30 de abril de 2016

7. Recomendación original

Manejo de medicamentos y seguridad del pacientes con ERC

Cuando se requiere precisión para la dosificación (debido a un rango terapéutico estrecho o tóxico) y / o las estimaciones pueden ser no confiables (por ejemplo, debido a la baja masa muscular), se recomiendan métodos basados en la cistatina C o la medición directa de la TFG.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Calidad de la evidencia: baja

7.1 Recomendación ajustada

Cuando se requiere precisión para la dosificación (debido a un rango terapéutico estrecho o tóxico) y / o las estimaciones pueden ser no confiables (por ejemplo, debido a la baja masa muscular), se recomiendan métodos basados en la cistatina C o la medición directa de la TFG.**

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Calidad de la evidencia: baja

*** Esta recomendación está dirigida a pacientes con aumento crónico de creatinina (fisicoculturistas) o reducción crónica de creatinina (condición de desgaste muscular, amputación y desnutrición).*

Los medicamentos con rango terapéutico estrecho que se deben considerar son específicamente aquellos que requieren un ajuste preciso a filtración glomerular y no tengan disponible medición de niveles para ajustes; específicamente agentes de quimioterapia: platinos (oxaliplatino, cisplatino, carboplatino), alkilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, temosolamida), metrotexate, bleomicina, capecitabine, etoposido, mitomicina c, melfalan, topotecam, ATRA (tretinoin), carmustine, citarabina, dacarbazina, fludarabina, gemcitabine, hidroxiurea, idarubicina, lenalidomida, mercaptupurina

7.2 Razones para el ajuste

Se incluye en la recomendación el tipo de pacientes que deben recibir esta intervención, así como el listado de medicamentos que requieren dosificación por tener un rango terapéutico estrecho o toxico.

7.3 Resultados de la votación

Ronda	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	7,69 %	0 %	0 %	30,77 %	61,54%

ANEXO 5. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA SOBRE HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

A continuación se presentan los resultados del proceso de búsqueda, tamización, selección y evaluación de calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura sobre el uso de alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica e hperuricemia.

1. Pregunta

En pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática, ¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de agentes reductores del ácido úrico comparado con el no uso de los mismos para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica?

2. Estrategia PICO y refinamiento de la pregunta

A continuación se presentan los elementos de la estrategia PICO para esta pregunta.

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Pacientes con enfermedad renal crónica e hiperuricemia sintomática o asintomática	Agentes que reducen la concentración en suero de ácido úrico: alopurinol, febuxostat, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, rasburicasa, pegloticasa	Placebo o no tratamiento	**Críticos:** • Progresión de la enfermedad renal crónica • Progresión de la enfermedad renal crónica a últimos estadios • Eventos adversos • Cambios en la tasa de filtración glomerular **Importantes:** • Duplicación de la creatinina • Nivel de ácido úrico

Estos elementos fueron revisados por el grupo de trabajo para la adopción de la GPC. El grupo de metodólogos y expertos temáticos no consideró necesaria la realización de ajustes adicionales a la estrategia PICO. Esta se basó en la propuesta realizada por los autores de las guías KDIGO.

3. Calificación de la importancia de los desenlaces

La tabla 36 muestra la calificación de los desenlaces dada por cada uno de los expertos junto con la mediana y categorización.

Tabla 36. Calificación de desenlaces dada por cada experto temático, mediana obtenida y categorización

Desenlace	E1	E2	E3	E4	Mediana (IC 95%)	Clasificación
Progresión de la enfermedad renal crónica	6	9	8	6	7 (5,0 a 8,7)	CRÍTICO
Reducción de la progresión a estadios finales de la enfermedad renal crónica	9	9	8	9	9 (8,6 a 9,7)	CRÍTICO
Cambio en la tasa de filtración glomerular	7	9	7	7	7 (7,0 a 9,0)	CRÍTICO
Cambio en la creatinina en suero	5	9	7	4	6 (7,0 a 9,0)	IMPORTANTE
Duplicación de la creatinina	6	6	8	5	6 (5,0 a 8,0)	IMPORTANTE
Nivel de la creatinina en suero	3	3	8	2	3 (2,0 a 8,0)	NO IMPORTANTE
Nivel de ácido úrico en suero	2	8	7	2	4.5 (2,0 a 8,0)	IMPORTANTE
Proteinuria	2	4	9	2	3 (2,0 a 9,0)	NO IMPORTANTE
Eventos adversos	8	9	8	9	8,5 (8,0 a 9,0)	CRÍTICO

4. Búsqueda de literatura: revisiones sistemáticas de la literatura

Las tablas 37 a 40 presentan las estrategias empleadas para la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura o metanálisis. Las búsquedas fueron realizadas a partir del año 2012, fecha en la que fue publicada la guía KDIGO y en la que se cerró la búsqueda de evidencia para sus temas de revisión.

Tabla 37. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Medline*

Tipo de búsqueda	De novo
Bases de datos	Medline
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	02 de mayo de 2016
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha
Restricciones de lenguaje	Inglés o español
Otros limites	Revisiones sistemáticas de la literatura o metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Renal Insufficiency, Chronic/ 2. chronic kidney disease.ti,ab 3. Hyperuricemia/ 4. hyperuricemia.tw 5. 1 or 2 6. 3 or 4 7. 5 and 6 8. allopurinol/ 9. allopurinol.tw 10. Gout Suppressants/ 11. Probenecid/ 12. Probenecid.tw 13. Sulfinpyrazone/ 14. Sulfinpyrazone.tw 15. Benzbromarone/ 16. Benzbromarone.tw 17. uric acid lowering therapy.ti,ab 18. urate lowering therapy.ti,ab 19. xanthine oxidase inhibitor.ti,ab 20. rasburicase.tw 21. febuxostat.tw 22. pegloticase.tw 23. or/8-22 24. 7 and 23 25. meta analysis.mp,pt.OR review.pt.OR search:.tw. 26. 24 and 25
Referencias identificadas	25

Tabla 38. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Cochrane Database of Systematic reviews*

Tipo de búsqueda	De novo
Bases de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	02 de mayo de 2016
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha
Restricciones de lenguaje	Inglés o español
Otros limites	Revisiones sistemáticas de la literatura o metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 chronic kidney disease #2 urate acid lowering therapy #3 uric acid lowering therapy #4 hyperuricemia #5 #1 and #4 #6 #2 or #3 #7 #5 and #6
Referencias identificadas	4

Tabla 39. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Embase*

Tipo de búsqueda	De novo
Bases de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	02 de mayo de 2016
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha
Restricciones de lenguaje	Inglés o español
Otros limites	Revisiones sistemáticas de la literatura o metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'chronic kidney disease'/exp #2 'chronic kidney disease':ab,ti #3 'hyperuricemia'/exp #4 hyperuricemia:de,ab,ti #5 #1 OR #2 #6 #3 OR #4 #7 #5 AND #6 #8 'allopurinol'/exp #9 allopurinol:de,ab,ti #10 'antigout agent'/exp #11 'gout suppressants':de,ab,ti #12 'probenecid'/exp

	#13 probenecid:de,ab,ti #14 'sulfinpyrazone'/exp #15 Sulfinpyrazone:de,ab,ti #16 'benzbromarone'/exp #17 Benzbromarone:de,ab,ti #18 'uric acid lowering therapy':de,ab,ti #19 'urate acid lowering therapy':de,ab,ti #20 'xanthine oxidase inhibitor':de,ti,ab #21 'rasburicase'/exp #22 rasburicase:de,ab,ti #23 'febuxostat'/exp #24 febuxostat:de,ab,ti #25 'pegloticase'/exp #26 pegloticase:de,ab,ti #27 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 #28 #7 AND #27 #29 #28 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
Referencias identificadas	7

Tabla 40. Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, base de datos *Lilacs*

Tipo de búsqueda	De novo
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Biblioteca virtual en salud
Fecha de búsqueda	02 de mayo de 2016
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha
Restricciones de lenguaje	Inglés o español
Otros limites	Revisiones sistemáticas de la literatura o metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(chronic kidney disease)) AND (tw:(hyperuricemia))
Referencias identificadas	10

5. Búsqueda de literatura: ensayos clínicos aleatorizados

Las tablas 41 a 43 presentan las estrategias empleadas para la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados. Las búsquedas fueron realizadas a partir del año 2012 porque esta fue la fecha de cierre para las búsquedas de estudios primarios en las revisiones sistemáticas incluidas para responder la presente pregunta.

Tabla 41. Estrategia de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, base de datos *Medline* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central)

Tipo de búsqueda	De novo
Bases de datos	Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	02 de mayo de 2016
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha
Restricciones de lenguaje	Inglés o español
Otros limites	Ensayos clínicos aleatorizados
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Renal Insufficiency, Chronic/ 2. chronic kidney disease.ti,ab 3. Hyperuricemia/ 4. hyperuricemia.tw 5. 1 or 2 6. 3 or 4 7. 5 and 6 8. allopurinol/ 9. allopurinol.tw 10. Gout Suppressants/ 11. Probenecid/ 12. Probenecid.tw 13. Sulfinpyrazone/ 14. Sulfinpyrazone.tw 15. Benzbromarone/ 16. Benzbromarone.tw 17. uric acid lowering therapy.ti,ab 18. urate lowering therapy.ti,ab 19. xanthine oxidase inhibitor.ti,ab 20. rasburicase.tw 21. febuxostat.tw 22. pegloticase.tw 23. or/8-22 24. 7 and 23 25. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. 26. 24 and 25
Referencias identificadas	15

Tabla 42. Estrategia de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, base de datos *Embase*

Tipo de búsqueda	De novo
Bases de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	02 de mayo de 2016
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha
Restricciones de lenguaje	Inglés o español
Otros limites	Ensayos clínicos aleatorizados
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'chronic kidney disease'/exp #2 'chronic kidney disease':ab,ti #3 'hyperuricemia'/exp #4 hyperuricemia:de,ab,ti #5 #1 OR #2 #6 #3 OR #4 #7 #5 AND #6 #8 'allopurinol'/exp #9 allopurinol:de,ab,ti #10 'antigout agent'/exp #11 'gout suppressants':de,ab,ti #12 'probenecid'/exp #13 probenecid:de,ab,ti #14 'sulfinpyrazone'/exp #15 Sulfinpyrazone:de,ab,ti #16 'benzbromarone'/exp #17 Benzbromarone:de,ab,ti #18 'uric acid lowering therapy':de,ab,ti #19 'urate acid lowering therapy':de,ab,ti #20 'xanthine oxidase inhibitor':de,ti,ab #21 'rasburicase'/exp #22 rasburicase:de,ab,ti #23 'febuxostat'/exp #24 febuxostat:de,ab,ti #25 'pegloticase'/exp #26 pegloticase:de,ab,ti #27 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 #28 #7 AND #27 #29 #28 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
Referencias identificadas	24

Tabla 43. Estrategia de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, base de datos *Lilacs*

Tipo de búsqueda	De novo
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Biblioteca virtual en salud
Fecha de búsqueda	02 de mayo de 2016
Rango de fecha de búsqueda	2012 a la fecha
Restricciones de lenguaje	Inglés o español
Otros limites	Ensayo clínico controlado
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(chronic kidney disease)) AND (tw:(hyperuricemia))
Referencias identificadas	0

6. Tamización de referencias y tamización de estudios

La figura 22 muestra los resultados del proceso de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura. La figura 23 muestra los resultados del proceso de búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados. Se encontraron 46 revisiones sistemáticas y luego del proceso de tamización, selección y evaluación en texto completo, se consideraron 3 revisiones sistemáticas sobre el uso de alopurinol en la disminución de las concentraciones de ácido úrico en suero. Una de ellas fue descartada por incluir la población de interés (pacientes con ERC e hiperuricemia) solamente en un análisis de subgrupos.

Revisiones sistemáticas incluidas

Zhang YF, He F, Ding HH, Dai W, Zhang Q, Luan H, Lv YM, Zeng HB. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2014 Aug;34(4):476-81. doi: 10.1007/s11596-014-1302-4(269).

Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC nephrology. 2015;16:58(268).

Revisiones sistemáticas excluidas

Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG *et al*. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(2): 406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378(635).

Ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, *et al*. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic

Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Kidney Dis. 2015;66(6):945-50(270)

Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, *et al*. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. Clin Exp Nephrol. 2015;19(6):1044-53(272).

Ensayos clínicos aleatorizados excluidos

Ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados revisados en texto completo fue excluido de la revisión.

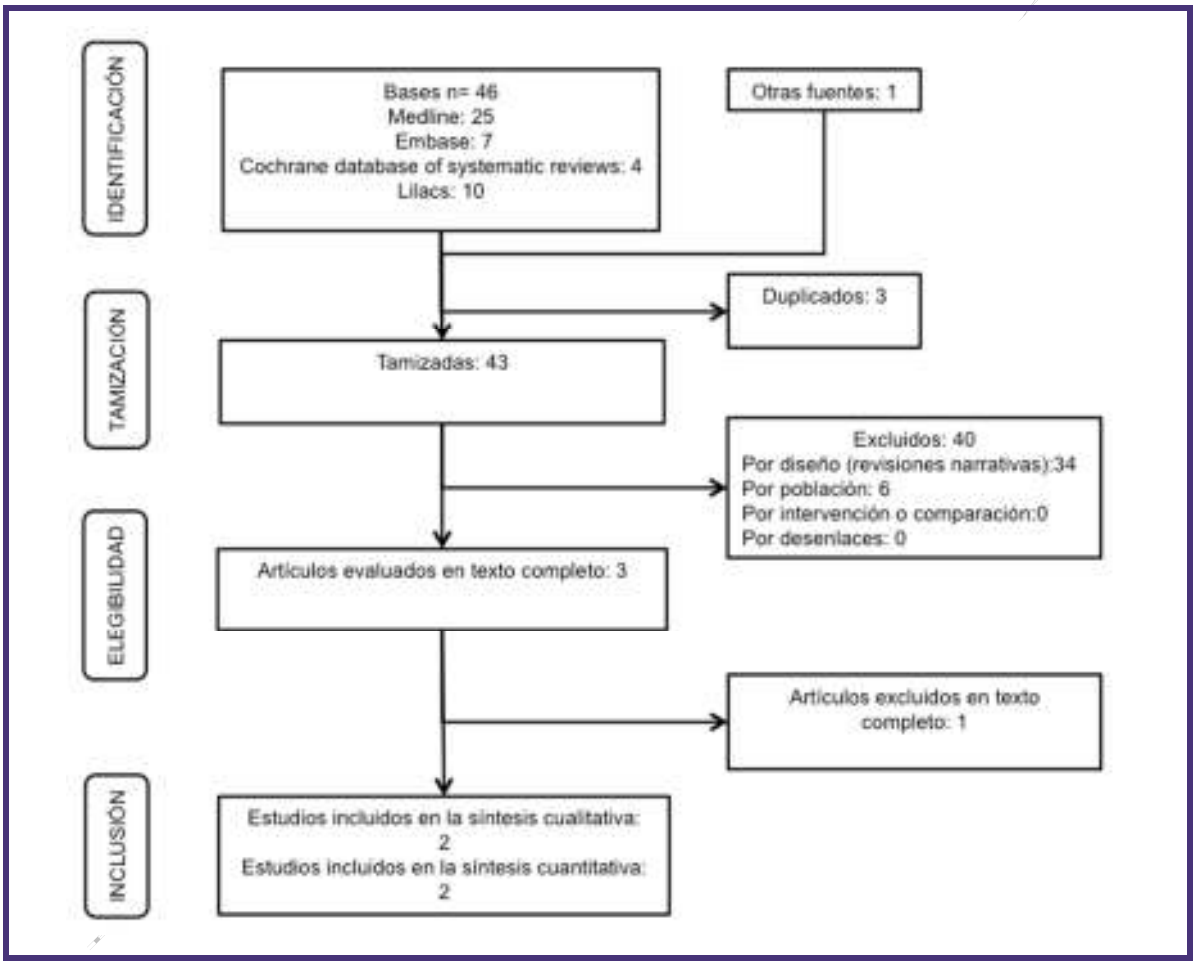


Figura 22. Búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas de la literatura

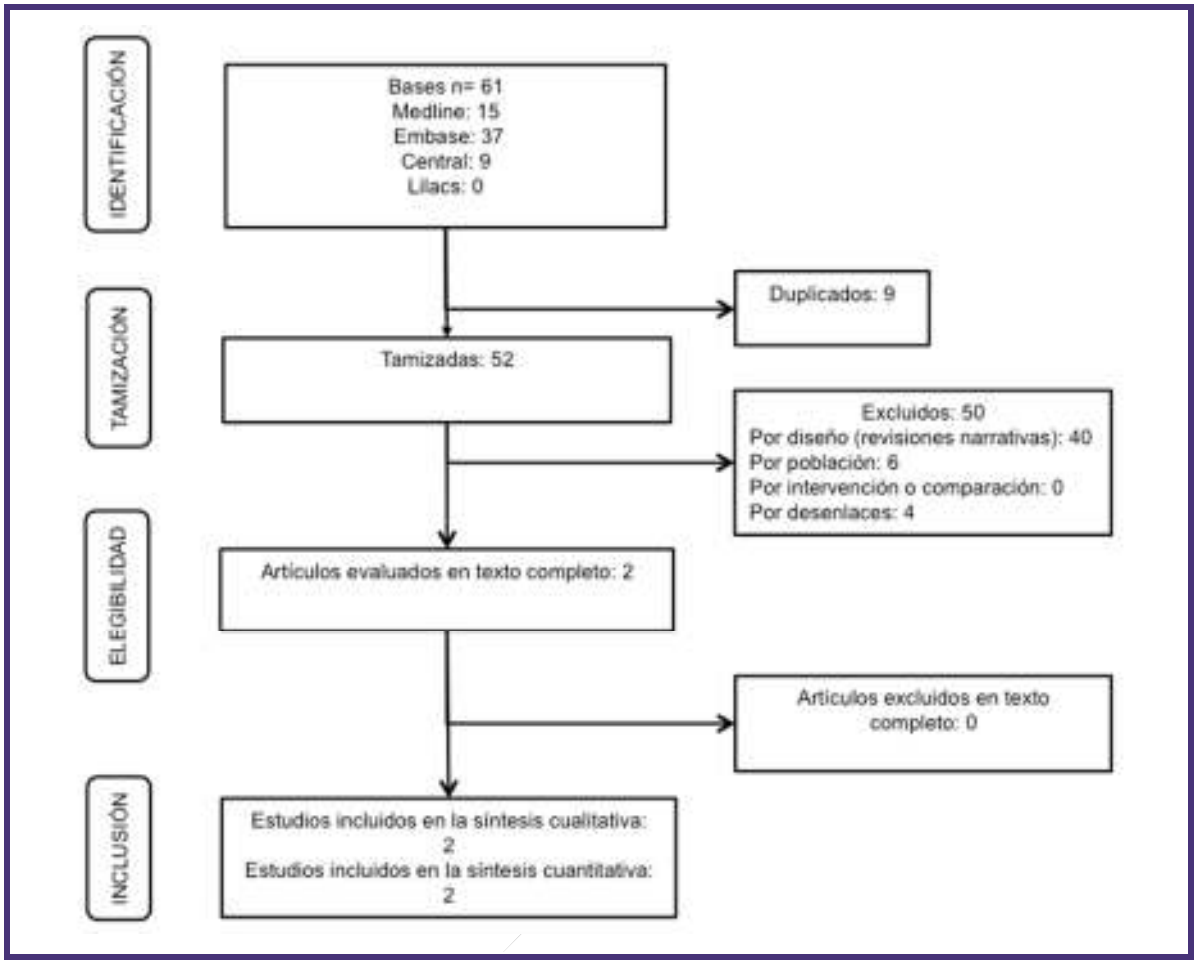


Figura 23. Búsqueda, tamización y selección de ensayos clínicos aleatorizados

7. Evaluación de calidad de la evidencia

Los resultados de aplicación de la herramienta AMSTAR a las dos revisiones obtenidas con el proceso de búsqueda se presentan en la tabla 44. Las revisiones obtenidas fueron de calidad moderada; las principales razones para disminuir la calidad de estas revisiones fue la ausencia de un listado de estudios excluidos y en la falta de revisión de la declaración de conflictos de intereses en los estudios primarios incluidos.

Tabla 44. Resultados de aplicación de la herramienta AMSTAR a las revisiones sistemáticas incluidas.

Desenlace	Zhang 2014	Kanji 2015
1. ¿Fue provisto un diseño *a priori*? Se establecieron antes de conducir la revisión: • La pregunta de investigación. • Los criterios de inclusión.	Sí	Sí
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: • Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. • Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Sí	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: • La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. • El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). • Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. • Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Sí	Sí
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: • Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. • Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No[1]	No[1]
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: • Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. • Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel	Sí[2]	Sí

socioeconómico, estado, duración y gravedad de la enfermedad o comorbilidades.		
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: • Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). • Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Sí	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: • Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Sí	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: • Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). • Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Sí	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: • La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Si	Sí
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: • Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	No[3]	No[3]
Calidad global	8	8

1. No reportan lista de estudios excluidos

2. Solo se reporta la edad y el número de sujetos aleatorizados. No se mencionan la comparación.

3. Se declara para los autores de la revisión pero no para los estudios individuales incluidos.

Los resultados obtenidos con la aplicación de la herramienta de riesgo de sesgos de la colaboración *Cochrane* se presentan en la figura 24. Los dos ensayos tuvieron riesgo de sesgos porque hubo un porcentaje de pérdidas importante y no se realizó un análisis por intención a tratar. El estudio de Tanaka *et al* fue de etiqueta abierta y no fue claro el método con el que se elaboró la secuencia de asignación aleatoria.

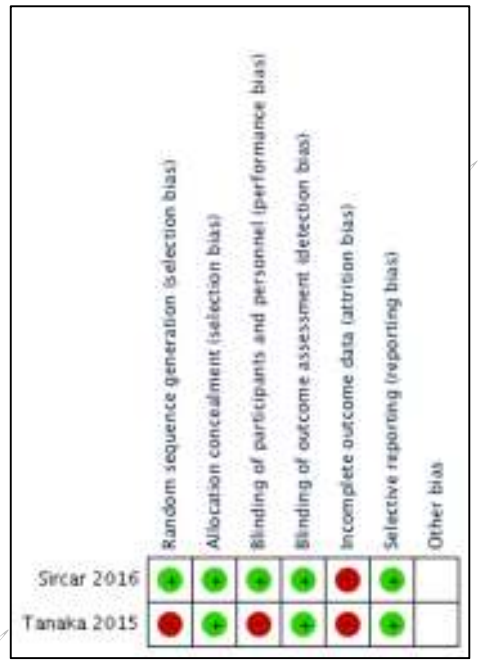


Figura 24. Evaluación de riesgo de sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la actualización.

8. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los perfiles de evidencia GRADE se presentan en las tablas 45 a 48.

Tabla 45. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre alopurinol y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, revisión de Zhang *et al* 2014

Bibliografía: Zhang YF, He F, Ding HH, Dai W, Zhang Q, Luan H, Lv YM, Zeng HB. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2014 Aug;34(4):476-81. doi: 10.1007/s11596-014-1302-4

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Agentes que disminuyen la concentración de ácido úrico en suero**	**placebo**	**Relativo (95 % IC)**	**Absoluto (95 % IC)**		
Empeoramiento de la función renal y progresión a últimos estadios (seguimiento: rango 6 meses a 2 meses ; evaluado con : Número de pacientes que empeoraron la función y progresaron a estadios finales de la enfermedad)												
5	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [2]	20/132 (15,2 %)	69/135 (51,1 %)	RR 0,30 (0,19 a 0,46)	**358 menos por 1,000** (de 276 menos a 414 menos)	⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Tasa de función renal estable (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses ; evaluado con : Número de paciente que permanecen con la función renal estable luego de la intervención)												
5	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [2]	112/132 (84,8 %)	66/135 (48,9 %)	RR 1,73 (1,44 a 2,09)	**357 más por 1,000** (de 215 más a 533 más)	⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Eventos adversos (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses ; evaluado con : Frecuencia)												
7	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [2]	Se registraron 9 casos de eventos adversos inducidos por Alopurinol: 5 casos de erupción cutánea, 3 casos de síntomas gastrointestinales tipo diarrea y 1 caso de enzimas hepáticas elevadas. Estos casos desaparecieron con el retiro del medicamento.				⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Tasa de filtración glomerular (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses ; evaluado con : mL/min/1,73 m2)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Agentes que disminuyen la concentración de ácido úrico en suero	placebo	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
2	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [2]	96	88	-	MD **5,65 más alto.** (1,88 más alto. a 9,41 más alto.)	⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Duplicación de la creatinina - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ver comentario	-	IMPORTANT
Creatinina en suero (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses)												
6	ensayos aleatorios	serio [1]	serio [3]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [2]	177	176	-	MD **62,55 menor** (98,1 menor a 26,99 menor)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	NOT IMPORTANT
Proteína urinaria en 24 horas (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses)												
3	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [2]	94	90	-	MD **0,13 más alto.** (0,28 más alto. a 0,02 más alto.)	⨁⨁◯◯ BAJA	NOT IMPORTANT

IC: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

1. De acuerdo con los autores de la revisión, ninguno de los ensayos mencionó la realización de cegamiento ni de ocultamiento de la asignación aleatoria; solo uno de ellos menciona el método de aleatorización.
2. Los autores indican un potencial sesgo de publicación dada la asimetría del funnel plot.
3. Hay heterogeneidad entre los estudios. la prueba I al cuadrado es 90%. Al excluir el ensayo con un seguimiento menor a 12 meses, la heterogeneidad disminuye a 0 %

Tabla 46. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre alopurinol y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, revisión de Kanji *et al* 2015

Bibliografía: Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC nephrology. 2015;16:58.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	agentes que disminuyen la concentración de ácido úrico en suero	no tratamiento o placebo	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Incidencia de enfermedad renal crónica en últimos estadios (seguimiento: rango 4 meses a 24 meses ; evaluado con : Número de pacientes que progresaron a enfermedad renal crónica después de la intervención.)												
10	ensayos aleatorios						Los autores de la revisión no encontraron suficientes datos sobre la incidencia de enfermedad renal crónica en los últimos estadios de la enfermedad.				-	CRITICAL
Eventos adversos (seguimiento: rango 4 meses a 24 meses)												
10	ensayos aleatorios						Los autores de la revisión no encontraron suficientes datos sobre eventos adversos. El estudio de Goicoechea 2010 reportó reducción significativa en la tasa de eventos cardíacos, después de 24 meses, en los pacientes que recibieron placebo (HR: 0,29; IC95%: 0,09-0,86). No se reportaron eventos adversos serios en los estudios incluidos.				-	CRITICAL
Tasa de filtración glomerular (evaluado con : ml/min/1.73m2)												
5	ensayos aleatorios	serio [2]	serio [3]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [4]			-	MD **3,173 más alto.** (0,156 más alto. a 6,191 más alto.)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	CRITICAL
Progresión de la enfermedad renal crónica - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ver comentario	-	CRITICAL
Duplicación de la creatinina - no se informa												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	agentes que disminuyen la concentración de ácido úrico en suero	no tratamiento o placebo	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ver comentario	-	IMPORTANT
Creatinina en suero (seguimiento: rango 4 meses a 12 meses ; evaluado con : mg/dL)[5]												
9	ensayos aleatorios	serio [6]	serio [7]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [4]			-	MD **0,629 más alto.** (0,433 más alto. a 0,825 más alto.)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	NOT IMPORTANT
Ácido úrico en suero (seguimiento: rango 4 meses a 24 meses ; evaluado con : mg/dL)												
10	ensayos aleatorios	serio [8]	serio [9]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [4]			-	MD **2,849 más alto.** (2,283 más alto. a 3,415 más alto.)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANT
Proteinuria (seguimiento: rango 4 meses a 12 meses)												
5	ensayos aleatorios	serio [10]	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [4]		-	-	SMD **0,236 SD más alto.** (0,023 menor a 0,496 más alto.)	⨁⨁◯◯ BAJA	NOT IMPORTANT

IC: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference

1. De los 11 estudios incluidos en el metanálisis, 9 usaron como control no tratamiento y 2 usaron placebo.
2. No es claro el ocultamiento en 4 de los 5 estudios incluidos, uno de ellos presenta riesgo de sesgo en relación con las pérdidas de seguimiento (Siu 2006). Tampoco es claro el procedimiento de asignación aleatoria en dos estudios (Kao 2011 y Momeni 2010).
3. Se observa heterogeneidad moderada entre los estudios (prueba de I al cuadrado: 42.5%); solo un estudio muestra beneficio de la intervención.

4. Los autores, basados en el funnel plot, consideraron que existió sesgo de publicación.
5. La mayoría de los estudios tuvieron un seguimiento de 12 meses, uno de ellos tuvo un seguimiento de 24 meses y otro de 4 meses.
6. En 8 estudios no fue claro el ocultamiento de la aleatorización, en 7 de ellos tampoco lo fue el mecanismo de asignación aleatoria, en 5 las posibles pérdidas del seguimiento.
7. Existe heterogeneidad significativa entre los estudios, prueba I al cuadrado: 65,2%. El estudio de Momeni 2010 no muestra un resultado significativo a diferencia de los demás estudios.
8. En la mayoría de los estudios no fue claro el procedimiento de asignación aleatoria el ocultamiento y las pérdidas del seguimiento.
9. Existe heterogeneidad significativa entre los estudios; la prueba I al cuadrado es 94,7%. Todos los estudios, excepto uno favorecen la intervención.

En los cinco ensayos, excepto el de Shi, 2012, no es clara la asignación aleatoria y su ocultamiento y hay riesgo de sesgo en la evaluación de pérdidas de seguimiento.

Tabla 47. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre febuxostat y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, estudio de Sircar *et al* 2015

Bibliografía: Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, *et al*. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Kidney Dis. 2015;66(6):945-50.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Febuxostat	placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Progresión de la enfermedad a estadios finales (seguimiento: mediana 6 meses ; evaluado con : TFG menores a 15 mL/min/1,73m2)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	6/45 (13,3%)	4/48 (8,3%)	no estimable [3]		⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Eventos adversos (seguimiento: mediana 6 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	2/45 (4,4%)	0/45 (0,0%)	no estimable [3]		⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Cambio en la tasa de filtración glomerular y el final de la intervención (seguimiento: mediana 6 meses ; evaluado con : mL/min/1,73m2)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	45	48	-	MD **6,5 más alto.** (0,1 más alto. a 12,8 más alto.)	⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Febuxostat	placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Cambio en el nivel de ácido úrico en suero (seguimiento: mediana 6 meses ; evaluado con : mg/dL)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	45	48	-	MD **2,6 menor** (3,2 menor a 2,1 menor)	⨁⨁◯◯ BAJA	IMPORTANT
Proporción de pacientes con una reducción de 10 % o menos en la TFG entre la línea de base y el final de la intervención (seguimiento: mediana 6 meses ; evaluado con : Número de pacientes con disminución en la TFG)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	17/45 (37,8 %)	26/48 (54,2 %)	no estimable [3]		⨁⨁◯◯ BAJA	

IC: Confidence interval; **MD:** Mean difference

1. Aunque se planteó un análisis por intención a tratar, los denominadores usados en el cálculo corresponden a los pacientes que permanecieron en el estudio
2. El tamaño de la muestra final es inferior al necesario para tener un tamaño óptimo de información (tamaño de muestra calculado inicialmente).
3. Los autores no hicieron estimación de algún efecto relativo para este desenlace.

Tabla 48. Perfil de evidencia GRADE: comparación entre febuxostat y placebo en pacientes con ERC e hiperuricemia, estudio de Tanaka *et al* 2015

Bibliografía: Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, *et al*. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. Clin Exp Nephrol. 2015;19(6):1044-53.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Febuxostat	Tratamiento convencional	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Progresión de la enfermedad a estadios finales - no se informa												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Febuxostat	Tratamiento convencional	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ver comentario	-	CRITICAL
Eventos adversos (seguimiento: 3 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	2 de los pacientes asignados a febuxostat no continuaron la intervención debido a eventos adversos menores: erupción cutánea y disminución de la presión sistólica por debajo de 100 mmHg; no se mencionaron eventos adversos en el grupo de tratamiento convencional.				⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Cambio en la tasa de filtración glomerular (seguimiento: 3 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	El cambio en la TFG fue -1,3 (DE 4,0) en el grupo que recibió febuxostat y -0,4 (DE 5,8) en el grupo que recibió tratamiento convencional. La diferencia, entre los grupos, no fue estadísticamente significativa (p=0,592)				⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICAL
Progresión de la enfermedad - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ver comentario	-	IMPORTANT
Duplicación de la creatinina - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ver comentario	-	IMPORTANT
Cambio en la creatinina en suero (seguimiento: 3 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	El cambio en la creatinina en suero fue 0,04 mg/dL (DE: 0,14) en el grupo que recibió febuxostat y 0,00 mg/dL (DE: 0,15) en el grupo de tratamiento convencional; esta diferencia no fue significativa entre los grupos (p=0,299).				⨁⨁◯◯ BAJA	NOT IMPORTANT
Cambio en el nivel de ácido úrico (seguimiento: 3 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	El cambio en el nivel de ácido úrico fue -2,2 mg/dL (DE: 0,8) en el grupo que recibió febuxostat y -0,3 mg/dL (DE: 1,0) en el grupo de tratamiento convencional; esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los grupos (p<0,001).				⨁⨁◯◯ BAJA	NOT IMPORTANT

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Febuxostat	Tratamiento convencional	Relativo (95 % IC)	Absoluto (95 % IC)		
Cambio en el nivel de proteinuria urinaria (seguimiento: 3 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	El cambio en el nivel de proteína urinaria fue -0,36 g/gCr (DE: 0,66) en el grupo que recibió febuxostat y 0,07 g/gCr (DE: 0,38) en el grupo de tratamiento convencional; esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los grupos (p<0,018).				⨁⨁◯◯ BAJA	NOT IMPORTANT

IC: Confidence interval; **MD:** Mean difference

1. 10 de los 21 pacientes aleatorizados a febuxostat estaban recibiendo alopurinol antes del inicio del estudio. 12 de los 19 pacientes del grupo tratamiento convencional habían recibido alopurinol y continuaron recibiéndolo en el estudio.
2. Este ensayo no describe el método empleado para la aleatorización, es de etiqueta abierta y no establece si el análisis se hizo por intención a tratar.
3. El tamaño de la muestra es pequeño.
4. El cambio en la TFG fue -1.3 (DE 4,0) en el grupo que recibió febuxostat y -0,4 (DE 5,8) en el grupo que recibió tratamiento convencional. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,592)

ANEXO 6. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN

Resultados de la búsqueda de la literatura

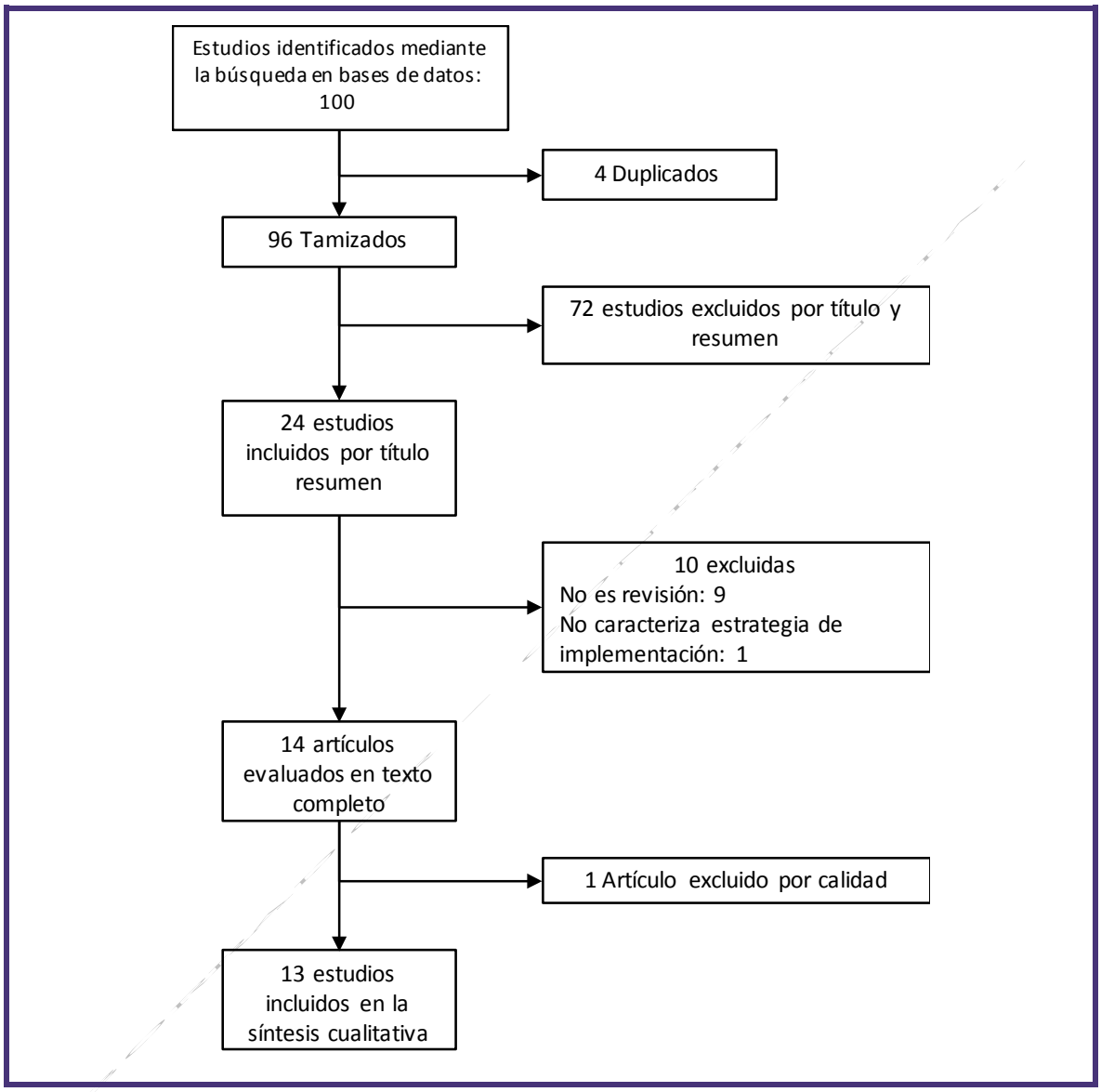


Figura 25. Búsqueda, tamización y selección de estudios sobre implementación.

Listado de estudios incluidos en la revisión

Los estudios seleccionados fueron los siguientes.

- Bero, L. A., Grilli, R., Grimshaw, J. M., Harvey, E., Oxman, A. & Thomson, M. A. (1998) Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *British Medical Journal*, 317 (7156), 465–468.

- Grimshaw, J., Eccles, M., Thomas, R., MacLennan, G., Ramsay, C., Fraser, C. & Vale, L. (2006) 1966–1998. *Journal of General Internal Medicine*, 21 (suppl. 1), 14–20.
- Beilby, J. J. & Silagy, C. A. (1997) Trials of providing costing infor- mation to general practitioners: a systematic review. *Medical Journal of Australia*, 167 (2), 89–92.
- Davis, D. A., Thomson, M. A., Oxman, A. & Haynes, R. B. (1995) Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *The Journal of the American Medical Association*, 274 (9), 700–705.
- Grilli, R., Ramsay, C. & Minozzi, S. (2002) Mass media interventions: effects on health services utilisation. *Cochrane Database of System- atic Reviews*, 1, CD000389. DOI: 10.1002/14651858.CD000389.
- Grimshaw, J. M., Thomas, R. E. & MacLennan, G. *et al.* (2004) Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and imple- mentation strategies. *Health Technology Assessment*, 8 (6), 1–349.
- Hunt, D. L., Haynes, R. B., Hanna, S. E. & Smith, K. (1998) Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association*, 280 (15), 1339–1346.
- Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A. & Oxman, A. D. (2006) Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000259. DOI:10.1002/14651858.CD000259.pub2.
- Oxman, A. D., Thomson, M. A., Davis, D. A. & Haynes, R. B. (1995) No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Canadian Medical Association Journal*, 153 (10), 1423–1431.
- Smith, W. R. (2000) Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behaviour. *Chest*, 118 (Suppl. 2), 8–17.
- Sullivan, F. & Mitchell, E. (1995) Has general practitioner computing made a difference to patient care? A systematic review of published reports. *British Medical Journal*, 311 (7009), 848–852.
- Thomas, L., Cullum, N., McColl, E., Rousseau, N., Soutter, J. & Steen, N. (1999) Guidelines in professions allied to medicine. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000349. DOI: 10.1002/14651858.CD000349.
- Grimshaw, J., Freemantle, N., Wallace, S. & Russell, I. (1995) Developing and implementing clinical practice guidelines. *Quality in Health care*, 4 (1), 55–64.

de aplicación de la herramienta AMSTAR a las revisiones sobre estrategias de implementación

	Bero 1998 (507)	Grimshaw 2006 (615)	Beilby, 1997 (616)	Davis 1995 (617)	Grilli 2002 (13)	Grimshaw 1994 (618)	Hunt 1998 (619)	Jamtvedt 2006 (620)	Oxman 1995 (621)	Smith 2000 (622)	Sullivan 1995 (623)	Thomas 1999 (14)	Grimshaw 1995 (12)
o a priori? e conducir la stigación. sión.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
studios y la uplicada?: nos dos para la ento de s	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Criterio	Bero 1998 (507)	Grimshaw 2006 (615)	Beilby, 1997 (616)	Davis 1995 (617)	Grilli 2002 (13)	Grimshaw 1994 (618)	Hunt 1998 (619)	Jamtvedt 2006 (620)	Oxman 1995 (621)	Smith 2000 (622)	Sullivan 1995 (623)	Thomas 1999 (14)	Grimshaw 1995 (12)
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: • La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. • El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). • Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. • Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: • Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. • Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí

Criterio	Bero 1998 (507)	Grimshaw 2006 (615)	Beilby, 1997 (616)	Davis 1995 (617)	Grilli 2002 (13)	Grimshaw 1994 (618)	Hunt 1998 (619)	Jamtvedt 2006 (620)	Oxman 1995 (621)	Smith 2000 (622)	Sullivan 1995 (623)	Thomas 1999 (14)	Grimshaw 1995 (12)
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: • Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. • Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y gravedadde la enfermedad o comorbilidades	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: • Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). • Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Criterio	Bero 1998 (507)	Grimshaw 2006 (615)	Beilby, 1997 (616)	Davis 1995 (617)	Grilli 2002 (13)	Grimshaw 1994 (618)	Hunt 1998 (619)	Jamtvedt 2006 (620)	Oxman 1995 (621)	Smith 2000 (622)	Sullivan 1995 (623)	Thomas 1999 (14)	Grimshaw 1995 (12)
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: • Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: • Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2). • Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Criterio	Bero 1998 (507)	Grimshaw 2006 (615)	Beilby, 1997 (616)	Davis 1995 (617)	Grilli 2002 (13)	Grimshaw 1994 (618)	Hunt 1998 (619)	Jamtvedt 2006 (620)	Oxman 1995 (621)	Smith 2000 (622)	Sullivan 1995 (623)	Thomas 1999 (14)	Grimshaw 1995 (12)
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: • La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: • Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Calificación global	**9**	**6**	**9**	**8**	**10**	**10**	**9**	**10**	**9**	**8**	**10**	**10**	**7**

Tabla 50. Herramienta para la priorización de las recomendaciones según la guía metodológica (herramienta 13)

Recomendaciones								
Dimensión de la priorización	**1**		**2**		**3**		**4**	
Impacto potencial								
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente								
Alto impacto en la disminución de la variabilidad								
Se asocia a menor eficiencia en el uso de recursos								
Promueve la equidad y elección de los pacientes								
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación								
La intervención no hace parte de la atención estándar								
Implica cambios en la oferta de servicios								
Implica procesos de reentrenamiento del profesional de salud o del desarrollo de nuevas destrezas y competencias								
Implica un cambio en la práctica								
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias								
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación								
Otras consideraciones								
¿Priorizada?	**Sí**	**Sí**	**Sí**	**Sí**	**Sí**	**Sí**	**Sí**	**Sí**
¿Se aplicará GLIA 2.0?	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**

ANEXO 7. INDICACIONES INVIMA DE LOS MEDICAMENTOS RECOMENDADOS

Medicamento	Tipo de medicamento	Indicación INVIMA
Bleomicina	Agentes antineoplásicos	Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas.
Capecitabina	Agentes antineoplásicos	Indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, resistente a la quimioterapia con paclitaxel y antraciclinas Cáncer colorectal metastásico. En combinación de docetaxel en cáncer de seno. Tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer de colon. Manejo por médico oncólogo.
Carboplatino	Agentes antineoplásicos (platinos)	Usado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical.
Carmustine	Agentes antineoplásicos	Agente antineoplásico único o combinado en tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de hodgkin y linfomas.
Ciclofosfamida	Agentes antineoplásicos (agentes alquilantes)	Para el manejo de leucemias agudas como leucemia milogeno y leucemia monocítica aguda. Así mismo, en leucemias crónicas como leucemia granulocítica crónica y en leucemia linfocítica crónica. Utilizado en linfoma de Hodgking y no Hodking estadio III y IV, en linfoma linfocítico difuso o nodular, linfoma de células mixtas, en

		linfoma histocítico y en linfoma de Burkitt. Tratamiento de carcinoma de pulmón, adenocarcinoma de ovario, neuroblastoma, cáncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de cuello uterino, de vejiga, de endometrio, carcinoma prostático, testicular y en tumor de Wilms. Mieloma múltiple, en micosis fungoide, en sarcoma de Ewing, osteosarcoma y en sarcoma de tejidos blandos, también se ha utilizado como agente inmunosupresor en artritis reumatoide y en otras enfermedades autoinmunes como polimiositis, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener y en lupus eritematoso sistémico. Timoma, linfosarcoma linfoblástico.
Cisplatino	Agentes antineoplásicos (platinos)	Coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastásicos de ovario. Mielanoma maligno y osteosarcoma.
Citarabina	Agentes antineoplásicos	Solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para la inducción o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.
Dacarbazina	Agentes antineoplásicos	Melanoma metástasico maligno, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de tejido blando.
Etoposido	Agentes antineoplásicos	Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.

Fludarabina	Agentes antineoplásicos	Leucemia linfocitica crónica tratamiento del linfoma no Hodgking de bajo grado (lg-nhl).
Gemcitabine	Agentes antineoplásicos	Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Para pacientes con cáncer pancreático refractario. Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado metastásico o asociado a cisplatino. Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación. Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastásico.
Hidroxiurea	Agentes antineoplásicos	Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente, metastásico o inoperable. Terapia concomitante a la radiación en el control local de carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello excluyendo labio.
Idarubicina	Agentes antineoplásicos	Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielogena aguda del adulto y leucemia linfocitica aguda en niños.
Ifosfamida	Agentes antineoplásicos (agentes alquilantes)	Coadyuvante en el tratamiento de leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma múltiple, formas avanzadas de micosis, neuroblastoma, carcinoma de ovario, pulmonar, mama y sarcomas.

Lenalidomida	Agentes antineoplásicos	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con deleción 5 Q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior.
Litio	Antipsicótico	Tratamiento en trastorno afectivo bipolar en fase maníaca, profilaxis de los episodios agudos maníaco-depresivos.
Melfalan	Agentes antineoplásicos	Tratamiento del mieloma y del adeocarcinoma ovárico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando.
Mercaptopurina	Agentes antineoplásicos	Coadyuvante en el tratamiento de leucemia aguda, leucemia crónica mielocítica.
Metformina	Hipoglucemiante	Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-ureas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I (insulinodependiente) según criterio de especialista.
Metotrexato	Agentes antineoplásicos (antimetabolito)	Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocitica aguda, linfosarcoma y soriasis.
Mitocimina C	Agentes antineoplásicos	Tratamiento paliativo de adenocarcinoma gástrico, pancreático, colorectal, carcinoma de célula hepática.
Oxaliplatino	Agentes antineoplásicos (platinos)	Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en monoquimioterapia o asociación con otros agentes antineoplásicos. Adyuvante en

		pacientes con cáncer colorectal en estadios II y III.
Temozolomida	Agentes antineoplásicos (agentes alquilantes)	Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metástasico avanzado. Tratamiento de pacientes con gliblastoma multiforme recién diagnosticado.
Topotecan	Agentes antineoplásicos	En el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de ovario después de fracasar el tratamiento inicial o subsecuente. Para el tratamiento de cáncer cervicouterino en estadio IV b recurrente o persistente, demostrado histológicamente el cual no es sensible al tratamiento curativo con cirugía o radioterapia. Cáncer de pulmón de células pequeñas.
Tretinoina	Agentes antineoplásicos	Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia promiolocítica aguda.

Referencias

1. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Fundación Santafé de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: 2014.

2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international Supplement. 2013;3(1):1-150.

3. Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH, Patel UD. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2016;31(6):868-74.

4. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney international. 2015;88(5):950-7.

5. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382(9888):260-72.

6. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117-71.

7. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus en Bogotá. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2015.

8. Ministerio de la Protección Social. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica -ERC- basada en la evidencia. Bogotá, Colombia2005. 157 p.

9. Brouwers M, Kho M, Browman G, Burgers J, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010;182:839-42.

10. National Clinical Guideline Centre. Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 182. Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Health and Clincal Excellence (NICE); 2014.

11. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. Journal of Clinical Epidemiology. 2013;66(7):719-25.

12. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. Journal of Clinical Epidemiology. 2013;66(7):726-35.

13. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC medical research methodology. 2007;7:10.

14. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.

15. Matsushita K Fau - van der Velde M, van der Velde M Fau - Astor BC, Astor Bc Fau - Woodward M, Woodward M Fau - Levey AS, Levey As Fau - de Jong PE, de Jong Pe Fau - Coresh J, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375(1474-547X (Electronic)):2073-81.

16. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney international. 2011;80(1):17-28.

17. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. Kidney international. 2008;74(1):101-7.

18. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Soc Nephrol. 2007;18(7):2205-13.

19. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. Lancet. 2010;376(9758):2096-103.

20. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;54(1):24-32.

21. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, M KT, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. The American journal of medicine. 2009;122(7):664-71 e2.

22. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet. 2012;379(9811):165-80.

23. Group. KAW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney inter. 2012;2:1-138.

24. Wesson LG. Physiology of the human kidney. New York: Grune & Stratton; 1969.

25. Rowe JW, Andres R, Tobin JD. Letter: Age-adjusted standards for creatinine clearance. Annals of internal medicine. 1976;84(5):567-9.

26. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. Kidney international. 2009;75(10):1079-87.

27. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Annals of internal medicine. 2010;152(9):561-7.

28. Barai S, Gambhir S, Prasad N, Sharma RK, Ora M, Kumar A, et al. Levels of GFR and protein-induced hyperfiltration in kidney donors: a single-center experience in India. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2008;51(3):407-14.

29. Eastwood JB, Kerry SM, Plange-Rhule J, Micah FB, Antwi S, Boa FG, et al. Assessment of GFR by four methods in adults in Ashanti, Ghana: the need for an eGFR equation for lean African populations. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(7):2178-87.

30. Jafar TH, Islam M, Jessani S, Bux R, Inker LA, Mariat C, et al. Level and determinants of kidney function in a South Asian population in Pakistan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;58(5):764-72.

31. Stevens LA, Coresh J Fau - Greene T, Greene T Fau - Levey AS, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. The New England journal of medicine. 2006;354(1533-4406 (Electronic)):2473-83.

32. Matzke GR, Aronoff Gr Fau - Atkinson AJ, Jr., Atkinson Aj Jr Fau - Bennett WM, Bennett Wm Fau - Decker BS, Decker Bs Fau - Eckardt K-U, Eckardt Ku Fau - Golper T, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (1523-1755 (Electronic)).

33. Gansevoort RT, Matsushita K Fau - van der Velde M, van der Velde M Fau - Astor BC, Astor Bc Fau - Woodward M, Woodward M Fau - Levey AS, Levey As Fau - de Jong PE, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney

outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney international. 2011;80(1523-1755 (Electronic)):93-104.

34. Van der Velde M, Matsushita K Fau - Coresh J, Coresh J Fau - Astor BC, Astor Bc Fau - Woodward M, Woodward M Fau - Levey A, Levey A Fau - de Jong P, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney international. 2011;79(1523-1755 (Electronic)):1341-52.

35. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. The Journal of clinical investigation. 2006;116(2):288-96.

36. KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9:1-155.

37. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international. 2005;67(6):2089-100.

38. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;53(6):915-20.

39. Winearls CG, Glassock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. Kidney international. 2009;75(10):1009-14.

40. Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. Kidney international. 2009;75(10):1015-8.

41. El Nahas M. Cardio-Kidney-Damage: a unifying concept. Kidney international. 2010;78(1):14-8.

42. Levey AS, Astor BC, Stevens LA, Coresh J. Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name? Kidney international. 2010;78(1):19-22.

43. Silva FG. The aging kidney: a review -- part I. International urology and nephrology. 2005;37(1):185-205.

44. Silva FG. The aging kidney: a review--part II. International urology and nephrology. 2005;37(2):419-32.

45. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Advances in chronic kidney disease. 2010;17(4):302-7.

46. King AJ, Levey AS. Dietary protein and renal function. J Am Soc Nephrol. 1993;3(11):1723-37.

47. Seliger SL, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Fink JC. Chronic kidney disease adversely influences patient safety. J Am Soc Nephrol. 2008;19(12):2414-9.

48. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. The New England journal of medicine. 2004;351(13):1296-305.

49. Coresh J, Astor BC, Greene T. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;41:1-12.

50. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Annals of internal medicine. 2012;156(11):785-95.

51. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Annals of internal medicine. 2006;145(4):247-54.

52. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of internal medicine. 2009;150(9):604-12.

53. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2010;56(1):32-8.

54. Imai E, Horio M Fau - Nitta K, Nitta K Fau - Yamagata K, Yamagata K Fau - Iseki K, Iseki K Fau - Hara S, Hara S Fau - Ura N, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. Clinical and experimental nephrology. 2007;11(4):41-50.

55. Praditpornsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T, Tiranathanagul K, Katawatin P, Susantitaphong P, et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(9):2780-5.

56. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;53(6):982-92.

57. Levey A, Greene T, Kusek J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000;11:155A.

58. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17(10):2937-44.

59. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Annals of internal medicine. 1999;130(6):461-70.

60. Kilpatrick ES, Verrill H. A national audit of estimated glomerular filtration rate and proteinuria reporting in the UK. Annals of clinical biochemistry. 2011;48(Pt 6):558-61.

61. Murata K, Baumann Na Fau - Saenger AK, Saenger Ak Fau - Larson TS, Larson Ts Fau - Rule AD, Rule Ad Fau - Lieske JC, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(1555-905X (Electronic)):1963-72.

62. Lane BR, Demirjian S, Weight CJ, Larson BT, Poggio ED, Campbell SC. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. The Journal of urology. 2010;183(3):896-901.

63. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(6):1003-9.

64. Tent H, Rook M, Stevens LA, van Son WJ, van Pelt LJ, Hofker HS, et al. Renal function equations before and after living kidney donation: a within-individual comparison of performance at different levels of renal function. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(11):1960-8.

65. Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E, Kasiske B, Mauer M, Matas A, et al. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(5):1653-61.

66. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? Clinical chemistry. 2010;56(3):474-7.

67. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(12):4104-8.

68. Jones GR, Imam SK. Validation of the revised MDRD formula and the original Cockcroft and Gault formula for estimation of the glomerular filtration rate using Australian data. Pathology. 2009;41(4):379-82.

69. Jones GR. Use of the CKD-EPI equation for estimation of GFR in an Australian cohort. Pathology. 2010;42(5):487-8.

70. Cirillo M, Lombardi C, Luciano MG, Bilancio G, Anastasio P, De Santo NG. Estimation of GFR: a comparison of new and established equations. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2010;56(4):802-4.

71. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. Kidney international. 2010;78(12):1305-11.

72. Redal-Baigorri B, Stokholm KH, Rasmussen K, Jeppesen N. Estimation of kidney function in cancer patients. Danish medical bulletin. 2011;58(2):A4236.

73. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012;307(18):1941-51.

74. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. Kidney international. 2011;79(5):555-62.

75. Yeo Y, Han DJ, Moon DH, Park JS, Yang WS, Chang JW, et al. Suitability of the IDMS-traceable MDRD equation method to estimate GFR in early postoperative renal transplant recipients. Nephron Clinical practice. 2010;114(2):c108-17.

76. van Deventer HE, George JA, Paiker JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. Clinical chemistry. 2008;54(7):1197-202.

77. Teo BW, Xu H, Wang D, Li J, Sinha AK, Shuter B, et al. GFR estimating equations in a multiethnic Asian population. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;58(1):56-63.

78. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol. 2009;20(11):2305-13.

79. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. The New England journal of medicine. 2006;354(23):2473-83.

80. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR, Price CP. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. Clinical nephrology. 1995;43(2):104-9.

81. Vieux R, Hascoet JM, Merdariu D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. Pediatrics. 2010;125(5):e1186-92.

82. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clinical chemistry. 2006;52(1):5-18.

83. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2009;47(9):1017-9.

84. McIntosh JF, Moller E, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. III: The Influence of Body Size on Urea Output. The Journal of clinical investigation. 1928;6(3):467-83.

85. Acuna L, Mejia C, Alvis LF, Sanchez P, Soler L. Correlation Between Equation For Estimating Glomerular Filtration Rate: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration -Ckd -Epi, Cockcroft-Gault -Cg- And Modification Of Diet And Renal Disease -Mdrd4- In Colombia. Value Health. 2015;18(7):A508.

86. Ballantyne FC, Gibbons J, O'Reilly DS. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria. Annals of clinical biochemistry. 1993;30 (Pt 1):101-3.

87. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? Annals of clinical biochemistry. 2009;46(Pt 3):205-17.

88. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney international. 2011;79(12):1331-40.

89. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(5):1069-77.

90. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(12):3851-8.

91. Dawnay A, Wilson AG, Lamb E, Kirby JD, Cattell WR. Microalbuminuria in systemic sclerosis. Annals of the rheumatic diseases. 1992;51(3):384-8.

92. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005;28(1):164-76.

93. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009;20(8):1813-21.

94. Shihabi ZK, Konen JC, O'Connor ML. Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders. Clinical chemistry. 1991;37(5):621-4.

95. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists. 2011;32(2):97-102.

96. Waugh J, Bell SC, Kilby M, Lambert P, Shennan A, Halligan A. Effect of concentration and biochemical assay on the accuracy of urine dipsticks in hypertensive pregnancies. Hypertension in pregnancy. 2001;20(2):205-17.

97. Waugh J, Bell SC, Kilby MD, Lambert P, Shennan A, Halligan A. Urine protein estimation in hypertensive pregnancy: which thresholds and laboratory assay best predict clinical outcome? Hypertension in pregnancy. 2005;24(3):291-302.

98. McElderry LA, Tarbit IF, Cassells-Smith AJ. Six methods for urinary protein compared. Clinical chemistry. 1982;28(2):356-60.

99. Nishi HH, Elin RJ. Three turbidimetric methods for determining total protein compared. Clinical chemistry. 1985;31(8):1377-80.

100. Sedmak JJ, Grossberg SE. A rapid, sensitive, and versatile assay for protein using Coomassie brilliant blue G250. Analytical biochemistry. 1977;79(1-2):544-52.

101. de Keijzer MH, Klasen IS, Branten AJ, Hordijk W, Wetzels JF. Infusion of plasma expanders may lead to unexpected results in urinary protein assays. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 1999;59(2):133-7.

102. Marshall T, Williams KM. Extent of aminoglycoside interference in the pyrogallol red-molybdate protein assay depends on the concentration of sodium oxalate in the dye reagent. Clinical chemistry. 2004;50(5):934-5.

103. Yilmaz FM, Yucel D. Effect of addition of hemolysate on urine and cerebrospinal fluid assays for protein. Clinical chemistry. 2006;52(1):152-3.

104. Chambers RE, Bullock DG, Whicher JT. External quality assessment of total urinary protein estimation in the United Kingdom. Annals of clinical biochemistry. 1991;28 (Pt 5):467-73.

105. Heick HM, Begin-Heick N, Acharya C, Mohammed A. Automated determination of urine and cerebrospinal fluid proteins with Coomassie Brilliant Blue and the Abbott ABA-100. Clinical biochemistry. 1980;13(2):81-3.

106. Marshall T, Williams KM. Total protein determination in urine: elimination of a differential response between the coomassie blue and pyrogallol red protein dye-binding assays. Clinical chemistry. 2000;46(3):392-8.

107. Miller WG. Urine albumin: Recommendations for standardization. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum. 2008;241:71-2.

108. Parsons M, Newman DJ, Pugia M, Newall RG, Price CP. Performance of a reagent strip device for quantitation of the urine albumin: creatinine ratio in a point of care setting. Clinical nephrology. 1999;51(4):220-7.

109. Parsons MP, Newman DJ, Newall RG, Price CP. Validation of a point-of-care assay for the urinary albumin:creatinine ratio. Clinical chemistry. 1999;45(3):414-7.

110. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA 04098. Point of care devices for the detection and semi-quantitation of microalbuminuria. . 2004.

111. Graziani MS, Gambaro G, Mantovani L, Sorio A, Yabarek T, Abaterusso C, et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(5):1490-4.

112. Guy M, Newall R, Borzomato J, Kalra PA, Price C. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2009;399(1-2):54-8.

113. Waugh JJ, Bell SC, Kilby MD, Blackwell CN, Seed P, Shennan AH, et al. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: a study of

diagnostic accuracy. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2005;112(4):412-7.

114. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. Kidney international. 1996;49(3):800-5.

115. Kaplan RE, Springate JE, Feld LG. Screening dipstick urinalysis: a time to change. Pediatrics. 1997;100(6):919-21.

116. Kitagawa T. Lessons learned from the Japanese nephritis screening study. Pediatric nephrology. 1988;2(2):256-63.

117. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. JAMA. 2003;290(23):3101-14.

118. Bowie L, Smith S, Gochman N. Characteristics of binding between reagent-strip indicators and urinary proteins. Clinical chemistry. 1977;23(1):128-30.

119. Gyure WL. Comparison of several methods for semiquantitative determination of urinary protein. Clinical chemistry. 1977;23(5):876-9.

120. James GP, Bee DE, Fuller JB. Proteinuria: accuracy and precision of laboratory diagnosis by dip-stick analysis. Clinical chemistry. 1978;24(11):1934-9.

121. Rumley A. Urine dipstick testing: comparison of results obtained by visual reading and with the Bayer CLINITEK 50. Annals of clinical biochemistry. 2000;37 (Pt 2):220-1.

122. Scotti da Silva-Colombeli A, Falkenberg M. Analytical interferences of drugs in the chemical examination of urinary protein. Clinical biochemistry. 2007;40(13-14):1074-6.

123. Ralston SH, Caine N, Richards I, O'Reilly D, Sturrock RD, Capell HA. Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparison of dipstick testing, 24 hour urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples. Annals of the rheumatic diseases. 1988;47(9):759-63.

124. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2004;103(4):769-77.

125. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;58(1):19-28.

126. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. British journal of obstetrics and gynaecology. 1997;104(10):1159-64.

127. Beetham R, Cattell WR. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice. Annals of clinical biochemistry. 1993;30 (Pt 5):425-34.

128. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1999;33(5):1004-10.

129. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. Clinical chemistry. 2009;55(1):24-38.

130. Claudi T, Cooper JG. Comparison of urinary albumin excretion rate in overnight urine and albumin creatinine ratio in spot urine in diabetic patients in general practice. Scandinavian journal of primary health care. 2001;19(4):247-8.

131. Gatling W, Knight C, Mullee MA, Hill RD. Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1988;5(4):343-7.

132. Hutchison AS, O'Reilly DS, MacCuish AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. Clinical chemistry. 1988;34(10):2019-21.

133. Marshall SM, Alberti KG. Screening for early diabetic nephropathy. Annals of clinical biochemistry. 1986;23 (Pt 2):195-7.

134. Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1991;8(8):706-11.

135. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. Clinical nephrology. 2001;55(6):436-47.

136. Cote AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. Bmj. 2008;336(7651):1003-6.

137. Dyson EH, Will EJ, Davison AM, O'Malley AH, Shepherd HT, Jones RG. Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients.

Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1992;7(5):450-2.

138. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. The New England journal of medicine. 1983;309(25):1543-6.

139. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cardenas-Mondragon GM, Rivera-Leanos R, Isordia-Salas I, et al. Protein: creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. Clinical chemistry. 2007;53(9):1623-8.

140. Lemann J, Jr., Doumas BT. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. Clinical chemistry. 1987;33(2 Pt 1):297-9.

141. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. Bmj. 1998;316(7130):504-9.

142. Pugliese G, Solini A, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Nicolucci A, et al. Reproducibility of albuminuria in type 2 diabetic subjects. Findings from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(12):3950-4.

143. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, Wallace JF, Hiar AM. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2000;294(1-2):139-55.

144. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: novel uses of data on biological variation. Clinical chemistry. 1987;33(11):2034-8.

145. 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.

146. Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, Wilson TW. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 2009;32(4):E261-5.

147. Vehaskari VM. Orthostatic proteinuria. Archives of disease in childhood. 1982;57(10):729-30.

148. Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. American family physician. 2010;82(6):645-51.

149. Boger CA, Chen MH, Tin A, Olden M, Kottgen A, de Boer IH, et al. CUBN is a gene locus for albuminuria. J Am Soc Nephrol. 2011;22(3):555-70.

150. Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D, Martinez Castelao A, Bover Sanjuan J. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia. 2011;31(3):331-45.

151. Lamb EJ, Price CP. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood E, Bruns DE, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics,. 5th ed. Bruns, DE. : Elsevier; 2012. p. 669-708.

152. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 73. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2008.

153. Panek R, Lawen T, Kiberd BA. Screening for proteinuria in kidney transplant recipients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(4):1385-7.

154. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2005;20(11):2402-7.

155. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly DS, Deighan CJ. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(9):2991-6.

156. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair M, O'Reilly DS, Deighan CJ. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;57(1):21-8.

157. Methven S, Traynor JP, Hair MD, St JORD, Deighan CJ, MacGregor MS. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2011;104(8):663-70.

158. Nauta FL, Bakker SJ, van Oeveren W, Navis G, van der Heide JJ, van Goor H, et al. Albuminuria, proteinuria, and novel urine biomarkers as predictors of long-term allograft

outcomes in kidney transplant recipients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;57(5):733-43.

159. Ellam TJ. Albumin: creatinine ratio-a flawed measure? The merits of estimated albuminuria reporting. Nephron Clinical practice. 2011;118(4):c324-30.

160. Comper WD, Osicka TM, Clark M, MacIsaac RJ, Jerums G. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. Kidney international. 2004;65(5):1850-5.

161. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;41(2):336-42.

162. Magliano DJ, Polkinghorne KR, Barr EL, Su Q, Chadban SJ, Zimmet PZ, et al. HPLC-detected albuminuria predicts mortality. J Am Soc Nephrol. 2007;18(12):3171-6.

163. Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. Clinical chemistry. 2004;50(12):2286-91.

164. Sviridov D, Drake SK, Hortin GL. Reactivity of urinary albumin (microalbumin) assays with fragmented or modified albumin. Clinical chemistry. 2008;54(1):61-8.

165. Sviridov D, Meilinger B, Drake SK, Hoehn GT, Hortin GL. Coelution of other proteins with albumin during size-exclusion HPLC: Implications for analysis of urinary albumin. Clinical chemistry. 2006;52(3):389-97.

166. Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 1994;87(8):473-93.

167. Atkins RC, Briganti EM, Zimmet PZ, Chadban SJ. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab Study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003;18(10):2170-4.

168. Gosling P. Proteinuria. In: Marshall WJ, Bangert SK, editors. Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects. 2nd ed: Elsevier; 2008. p. 156-73.

169. Goren MP, Li JT. The Coomassie Brilliant Blue method underestimates drug-induced tubular proteinuria. Clinical chemistry. 1986;32(2):386-8.

170. Weber MH, Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. European journal of clinical chemistry and clinical

biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies. 1992;30(10):683-91.

171. Ginevri F, Piccotti E, Alinovi R, DeToni T, Biagini C, Chiggeri GM, et al. Reversible tubular proteinuria precedes microalbuminuria and correlates with the metabolic status in diabetic children. Pediatric nephrology. 1993;7(1):23-6.

172. Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N, Dalton RN, Chantler C. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. Pediatric nephrology. 1994;8(1):21-5.

173. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. British journal of haematology. 2011;154(1):32-75.

174. Slack TK, Wilson DM. Normal renal function: CIN and CPAH in healthy donors before and after nephrectomy. Mayo Clinic proceedings. 1976;51(5):296-300.

175. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. Journal of gerontology. 1976;31(2):155-63.

176. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney international. 1984;26(6):861-8.

177. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol. 2006;17(9):2582-90.

178. 1. Halbesma N KD, Brantsma AH et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 2006;17:2582–90.

179. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. J Am Soc Nephrol. 2009;20(12):2617-24.

180. Kronborg J, Solbu M, Njolstad I, Toft I, Eriksen BO, Jenssen T. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromso study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(9):2818-26.

181. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-

up study. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2008;31(3):433-41.

182. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. Kidney international. 2006;69(12):2155-61.

183. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Kestenbaum B, Cushman M, et al. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(1):119-24.

184. John R, Webb M, Young A, Stevens PE. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004;43(5):825-35.

185. Levey AS, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Assessing the progression of renal disease in clinical studies: effects of duration of follow-up and regression to the mean. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. J Am Soc Nephrol. 1991;1(9):1087-94.

186. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The New England journal of medicine. 1994;330(13):877-84.

187. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA. 2002;288(19):2421-31.

188. Eriksen BO, Ingebretsen OC. 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.

189. Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2006;21(8):2133-43.

190. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2008;52(4):661-71.

191. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. J Am Soc Nephrol. 2010;21(11):1961-9.

192. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. J Am Soc Nephrol. 2009;20(12):2625-30.

193. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Archives of internal medicine. 2008;168(20):2212-8.

194. Cheng TY, Wen SF, Astor BC, Tao XG, Samet JM, Wen CP. Mortality risks for all causes and cardiovascular diseases and reduced GFR in a middle-aged working population in Taiwan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2008;52(6):1051-60.

195. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39:S1–266.

196. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. The New England journal of medicine. 2010;363(10):918-29.

197. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney international. 1997;51(6):1908-19.

198. Menon V, Wang X, Sarnak MJ, Hunsicker LH, Madero M, Beck GJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. Kidney international. 2008;73(11):1310-5.

199. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney international. 2003;63(1):225-32.

200. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2006;17(2):339-52.

201. Hoefield RA, Kalra PA, Baker PG, Sousa I, Diggle PJ, Gibson MJ, et al. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(3):887-92.

202. Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, Niewczas M, Roshan B, Stanton R, et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. J Am Soc Nephrol. 2011;22(3):545-53.

203. Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ, Klarenbach S, James MT, Ravani P, et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. BMC nephrology. 2009;10:30.

204. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, et al. One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk. American journal of nephrology. 2012;36(1):41-9.

205. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, et al. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(10):3835-43.

206. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22(7):1353-64.

207. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012;59(4):504-12.

208. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, et al. Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012;59(4):513-22.

209. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. Current opinion in critical care. 2005;11(6):533-6.

210. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. American family physician. 2008;78(6):743-50.

211. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Critical care medicine. 2008;36(4 Suppl):S216-23.

212. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. Circulation. 2010;122(23):2451-5.

213. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. Health technology assessment (Winchester, England). 2010;14(21):1-184.

214. Bang H, Mazumdar M, Newman G, Bomback AS, Ballantyne CM, Jaffe AS, et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCreening for Occult REnal Disease (SCORED) experience. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(8):2452-7.

215. Johnson ES, Smith DH, Thorp ML, Yang X, Juhaeri J. Predicting the risk of end-stage renal disease in the population-based setting: a retrospective case-control study. BMC nephrology. 2011;12:17.

216. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2006;21(10):2800-8.

217. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006;1(4):761-7.

218. Fine EJ, Blaufox MD. Prediction rule for renal artery stenosis. Annals of internal medicine. 1999;131(3):227-8.

219. Kshirsagar AV, Bang H, Bomback AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, et al. A simple algorithm to predict incident kidney disease. Archives of internal medicine. 2008;168(22):2466-73.

220. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. JAMA. 2011;305(15):1553-9.

221. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, Stolk RP, de Jong PE, Gansevoort RT. Development and validation of a general population renal risk score. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(7):1731-8.

222. KDIGO GN Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney inter. 2012;2:139–274.

223. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012;60(5):850-86.

224. KDIGO BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney inter. 2012;2:337-414.

225. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005;294(7):813-8.

226. Mittalhenkle A, Stehman-Breen CO, Shlipak MG, Fried LF, Katz R, Young BA, et al. Cardiovascular risk factors and incident acute renal failure in older adults: the cardiovascular health study. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(2):450-6.

227. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. J Am Soc Nephrol. 2003;14(4):1022-30.

228. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. The American journal of medicine. 1997;103(5):368-75.

229. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(7):1393-9.

230. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. Circulation. 2006;114(21):2208-16; quiz

231. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. Kidney international. 2005;67(3):1112-9.

232. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(3):844-61.

233. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004;43(5):817-24.

234. Browner WS, Li J, Mangano DT. In-hospital and long-term mortality in male veterans following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA. 1992;268(2):228-32.

235. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. The American journal of medicine. 1983;74(2):243-8.

236. Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(9):1690-5.

237. Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(7):2203-9.

238. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. Archives of internal medicine. 1995;155(14):1505-11.

239. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. Kidney international. 2006;70(6):1120-6.

240. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. J Am Soc Nephrol. 2002;13(5):1350-7.

241. Paganini EP, Larive B, Kanagasundaram NS. Severity scores and outcomes with acute renal failure in the ICU setting. Contributions to nephrology. 2001(132):181-95.

242. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. Critical care medicine. 2005;33(9):1961-7.

243. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. J Am Soc Nephrol. 2006;17(4):1143-50.

244. Khosla N, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini E, et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009;4(12):1914-9.

245. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(3):CD001892.

246. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. Bmj. 1992;304(6821):216-20.

247. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1998;31(6):954-61.

248. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. Annals of internal medicine. 1996;124(7):627-32.

249. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(4):CD002181.

250. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;53(2):208-17.

251. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. Annals of internal medicine. 2003;138(6):460-7.

252. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2560-72.

253. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet. 2010;376(9739):419-30.

254. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009;360(2):129-39.

255. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Archives of internal medicine. 2009;169(14):1307-16.

256. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.

257. Ichikawa H, Nagake Y, Takahashi M, Nakazono H, Kawabata K, Shikata K, et al. What is the best index of glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis? Nihon Jinzo Gakkai shi. 1996;38(7):305-8.

258. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39(2):297-307.

259. Nakao T, Matsumoto H, Okada T, Han M, Hidaka H, Yoshino M, et al. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Intern Med. 1998;37(10):826-30.

260. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Care. 2010;33(11):2310-3.

261. Shima K, Chujo K, Yamada M, Komatsu M, Noma Y, Mizuguchi T. Lower value of glycated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on haemodialysis. Annals of clinical biochemistry. 2012;49(Pt 1):68-74.

262. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. Nephrology. 2012;17(2):182-8.

263. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, Brown J, Gossa W, Bakris GL, et al. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. American journal of nephrology. 2006;26(3):268-75.

264. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. Hypertension. 2005;46(2):308-12.

265. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Increased blood pressure reactivity to dietary salt in patients with the metabolic syndrome. Journal of human hypertension. 2007;21(6):438-44.

266. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease. Kidney international. 2007;71(3):245-51.

267. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Janssen WM, Lambers Heerspink HJ, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. Bmj. 2011;343:d4366.

268. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC nephrology. 2015;16:58.

269. Zhang Y-f, He F, Ding H-h, Dai W, Zhang Q, Luan H, et al. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2014;34(4):476-81.

270. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2015;66(6):945-50.

271. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. Clinical and Experimental Nephrology. 2015;19(6):1044-53.

272. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. Clinical and experimental nephrology. 2015;19(6):1044-53.

273. Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. Sports medicine (Auckland, NZ). 2005;35(6):485-99.

274. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. Kidney international. 2000;57(6):2564-70.

275. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M, Hsu CY, Frassetto L, Johansen KL, et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. Journal of nephrology. 2008;21(4):550-9.

276. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009;4(12):1901-6.

277. Churchill DN, Torrance GW, Taylor DW, Barnes CC, Ludwin D, Shimizu A, et al. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 1987;10(1):14-20.

278. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1997;30(2):204-12.

279. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, Hamilton MT. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2000;88(2):774-87.

280. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of hypertension. 2006;24(2):215-33.

281. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. JAMA. 2002;288(13):1622-31.

282. Daul AE, Schafers RF, Daul K, Philipp T. Exercise during hemodialysis. Clinical nephrology. 2004;61 Suppl 1:S26-30.

283. Deligiannis A. Cardiac adaptations following exercise training in hemodialysis patients. Clinical nephrology. 2004;61 Suppl 1:S39-45.

284. Liu S, Yeh S, hemodialysis. Eoeto, 129–142. JotFMA. Effect of exercise training on hemodialysis. J Formos Med Assoc. 2002;6:129-42.

285. Mustata S, Chan C, Lai V, Miller JA. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2004;15(10):2713-8.

286. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A, Grekas D, Deligiannis A. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. Clinical rehabilitation. 2009;23(1):53-63.

287. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S, Kopple JD. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2005;20(7):1429-37.

288. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation. 1993;88(4 Pt 1):1456-62.

289. Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, Ford G, Kiland K, Manns B. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. International urology and nephrology. 2011;43(4):1133-41.

290. Szromba C, Thies MA, Ossman SS. Advancing chronic kidney disease care: new imperatives for recognition and intervention. Nephrology nursing journal : journal of the American Nephrology Nurses' Association. 2002;29(6):547-59; quiz 60-1.

291. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL, Viana JL, Smith AC, Bishop NC, et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(3):997-1004.

292. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. The American journal of the medical sciences. 2002;324(3):127-37.

293. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2007;2(3):550-62.

294. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Kidney international. 2008;73(1):19-33.

295. Mohsen A, Brown R, Hoefield R, Kalra PA, O'Donoghue D, Middleton R, et al. Body mass index has no effect on rate of progression of chronic kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus. Journal of nephrology. 2012;25(3):384-93.

296. Hobbs H, Farmer C, Irving J, Klebe B, Stevens P. Is high body mass index independently associated with diminished glomerular filtration rate? An epidemiological study. Journal of renal care. 2011;37(3):148-54.

297. Burton JO, Gray LJ, Webb DR, Davies MJ, Khunti K, Crasto W, et al. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(5):1860-6.

298. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. American journal of nephrology. 1985;5(1):45-50.

299. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Annals of internal medicine. 2006;144(1):21-8.

300. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009;4(10):1565-74.

301. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(4):1173-83.

302. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(1):226-36.

303. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1997;12(12):2597-602.

304. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2):529-38.

305. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H, Pasternack A, Kattainen A, Mustonen J. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2006;21(7):1876-82.

306. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. JAMA. 2005;293(14):1737-45.

307. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. JAMA. 1991;265(5):614-7.

308. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. Diabetes, nutrition & metabolism. 2001;14(6):337-42.

309. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. Kidney international. 2011;80(5):516-23.

310. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care. 1994;17(2):126-31.

311. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. Transplantation. 2001;71(12):1752-7.

312. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney inter. 2012;2:279-335.

313. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public health nutrition. 2009;12(4):444-54.

314. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. 2008.

315. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005;46(5):799-811.

316. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. The New England journal of medicine. 2009;361(21):2019-32.

317. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. J Am Soc Nephrol. 2004;15(1):148-56.

318. KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney international Supplement. 2009;76:1-130.

319. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney international. 2007;71(1):31-8.

320. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. J Am Soc Nephrol. 2009;20(1):164-71.

321. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2008;51(4 Suppl 2):S56-68.

322. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. J Am Soc Nephrol. 2004;15(3):770-9.

323. Gutierrez OM, Isakova T, Andress DL, Levin A, Wolf M. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in Blacks with chronic kidney disease. Kidney international. 2008;73(8):956-62.

324. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011;22(6):1745-53.

325. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. Kidney international. 2008;74(6):721-31.

326. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2010;25(4):849-57.

327. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, Thomas V, Staron RB, McMahon DJ, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. J Am Soc Nephrol. 2010;21(8):1371-80.

328. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, Thomas V, Stein E, Cohen A, et al. Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22(8):1560-72.

329. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305(11):1119-27.

330. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(2):381-7.

331. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(2):257-64.

332. Sigrist MK, Chiarelli G, Lim L, Levin A. Early initiation of phosphate lowering dietary therapy in non-dialysis chronic kidney disease: a critical review. Journal of renal care. 2009;35 Suppl 1:71-8.

333. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(3):620-9.

334. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(2):CD006023.

335. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(4):1144-51.

336. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ, Jr., et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;58(4):536-43.

337. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(1):50-62.

338. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD005633.

339. Torregrosa JV, Ramos AM. [Use of bisphosphonates in chronic kidney disease]. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia. 2010;30(3):288-96.

340. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. Bone. 2011;49(1):77-81.

341. Bhan I, Dubey A, Wolf M. Diagnosis and management of mineral metabolism in CKD. Journal of general internal medicine. 2010;25(7):710-6.

342. Courtney AE, Leonard N, McCloskey MC et al. Bisphosphonate prescribing in chronic kidney disease. J R Coll Physicians Edinb 2009; 39: 4–9.

343. Ayus JC, Krothapalli RK. Effect of bicarbonate administration on cardiac function. The American journal of medicine. 1989;87(1):5-6.

344. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. The Journal of clinical investigation. 1996;97(6):1447-53.

345. Domrongkitchaiporn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V, Stitchantrakul W, Leeprasert V, Ongphiphadhanakul B, et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. Kidney international. 2002;62(6):2160-6.

346. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(4):1232-7.

347. Mak RH. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. Kidney international. 1998;54(2):603-7.

348. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2010;56(5):907-14.

349. Mitch WE, Price SR. Mechanisms activated by kidney disease and the loss of muscle mass. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2001;38(6):1337-42.

350. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Wehbe E, Raina R, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(10):2395-402.

351. Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. Kidney international. 2011;79(3):356-62.

352. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;54(2):270-7.

353. Bright R. Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy Brown & Green ed. London1827.

354. Osman AA. Originally published as Volume 2, Issue 5592THE VALUE OF ALKALIS IN THE TREATMENT OF CHRONIC NEPHRITIS. The Lancet. 1930;216(5592):945-9.

355. Lyon DM, Dunlop DM, Stewart CP. The alkaline treatment of chronic nephritis. Lancet. 1931;2:1009–13.

356. Rustom R, Grime JS, Costigan M, Maltby P, Hughes A, Taylor W, et al. Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis, and tubular damage in renal patients. Renal failure. 1998;20(2):371-82.

357. Mathur RP, Dash SC, Gupta N, Prakash S, Saxena S, Bhowmik D. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. Renal failure. 2006;28(1):1-5.

358. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol. 2009;20(9):2075-84.

359. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. Kidney international. 2010;77(7):617-23.

360. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO3 and NaCl tolerance in chronic renal failure. J Clin Invest 1975;56:414-9.

361. Husted FC, Nolph KD. NaHCO3 and NaCl tolerance in chronic renal failure II. Clinical nephrology. 1977;7(1):21-5.

362. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. Bmj. 2006;333(7577):1047.

363. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. American heart journal. 2008;156(2):277-83.

364. Wright RS, Reeder Gs Fau - Herzog CA, Herzog Ca Fau - Albright RC, Albright Rc Fau - Williams BA, Williams Ba Fau - Dvorak DL, Dvorak Dl Fau - Miller WL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. Annals of internal medicine. 2002;137(1539-3704 (Electronic)):563-70.

365. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. Annals of internal medicine. 2002;137(7):555-62.

366. Anavekar NS, McMurray Jj Fau - Velazquez EJ, Velazquez Ej Fau - Solomon SD, Solomon Sd Fau - Kober L, Kober L Fau - Rouleau J-L, Rouleau Jl Fau - White HD, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2004;351:1285-95.

367. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;41(5 Suppl):11-7.

368. Hemmelgarn BR, Manns Bj Fau - Lloyd A, Lloyd A Fau - James MT, James Mt Fau - Klarenbach S, Klarenbach S Fau - Quinn RR, Quinn Rr Fau - Wiebe N, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. JAMA. 2010;303:423-9.

369. Gerstein HC, Mann Jf Fau - Yi Q, Yi Q Fau - Zinman B, Zinman B Fau - Dinneen SF, Dinneen Sf Fau - Hoogwerf B, Hoogwerf B Fau - Halle JP, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001;286:421-6.

370. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. Archives of internal medicine. 2007;167(22):2490-6.

371. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. Kidney international Supplement. 2004(92):S56-8.

372. Menon V, Shlipak Mg Fau - Wang X, Wang X Fau - Coresh J, Coresh J Fau - Greene T, Greene T Fau - Stevens L, Stevens L Fau - Kusek JW, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. Annals of internal medicine. 2007;147:19-27.

373. Peralta CA, Katz R Fau - Sarnak MJ, Sarnak Mj Fau - Ix J, Ix J Fau - Fried LF, Fried Lf Fau - De Boer I, De Boer I Fau - Palmas W, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. J Am Soc Nephrol. 2011;22:147-55.

374. Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. Lancet. 2007;369(9559):346-50.

375. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet. 2007;369(9559):381-8.

376. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, et al. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(12):2651-60.

377. Kestenbaum B, Sampson Jn Fau - Rudser KD, Rudser Kd Fau - Patterson DJ, Patterson Dj Fau - Seliger SL, Seliger Sl Fau - Young B, Young B Fau - Sherrard DJ, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol

. 2005;16:520–8.

378. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Lebranchu Y, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. Kidney international. 2000;58(3):1285-92.

379. Boyce ML, Robergs RA, Avasthi PS, Roldan C, Foster A, Montner P, et al. Exercise training by individuals with predialysis renal failure: cardiorespiratory endurance, hypertension, and renal function. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1997;30(2):180-92.

380. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic

kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9784):2181-92.

381. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Annals of internal medicine. 2014;160(3):182.

382. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin Is Beneficial in Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease: A Post-Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(12):956-65.

383. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabate M, Ferreiro JL, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(11):1139-46.

384. Best PJM, Steinhubl SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Szczech LA, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: Results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) Trial. American heart journal. 2008;155(4):687-93.

385. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. Bmj. 2010;341:c4986.

386. Parikh NI, Hwang Sj Fau - Larson MG, Larson Mg Fau - Levy D, Levy D Fau - Fox CS, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). The American journal of cardiology. 2008;102(0002-9149 (Print)):47-53.

387. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. Circulation. 2004;109(8):1004-9.

388. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(10):1987-96.

389. Hillege HL, Nitsch D Fau - Pfeffer MA, Pfeffer Ma Fau - Swedberg K, Swedberg K Fau - McMurray JJV, McMurray Jj Fau - Yusuf S, Yusuf S Fau - Granger CB, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation. 2006;113:671-8.

390. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2195-203.

391. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, Masoudi FA, McClellan WM, Foody JM, et al. Race and renal impairment in heart failure: mortality in blacks versus whites. Circulation. 2005;111(10):1270-7.

392. Anand IS, Bishu K, Rector TS, Ishani A, Kuskowski MA, Cohn JN. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. Circulation. 2009;120(16):1577-84.

393. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(8):1587-92.

394. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. Journal of cardiac failure. 2002;8(3):136-41.

395. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. J Am Soc Nephrol. 2001;12(5):1079-84.

396. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1996;27(3):347-54.

397. Ha SK, Park HS, Kim SJ, Park CH, Kim DS, Kim HS. Prevalence and patterns of left ventricular hypertrophy in patients with predialysis chronic renal failure. Journal of Korean medical science. 1998;13(5):488-94.

398. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1996;11(7):1277-85.

399. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mule G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. Journal of nephrology. 2011;24(1):1-10.

400. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. The American journal of cardiology. 2007;99(3):393-8.

401. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, Gensini GF. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. International journal of nephrology. 2011;2011:634903.

402. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1999;34(1):125-34.

403. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation. 2006;113(23):2713-23.

404. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Siscovick D, Sarnak MJ. Clinical and subclinical cardiovascular disease and kidney function decline in the elderly. Atherosclerosis. 2009;204(1):298-303.

405. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandhara N, Hathiwala S, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. American heart journal. 2008;155(5):791-805.

406. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2001;345(12):851-60.

407. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. European journal of heart failure. 2001;3(4):469-79.

408. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, Chartyan DM, Chonchol M, Lukas MA, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. Circulation Heart failure. 2011;4(1):18-26.

409. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine. 1999;341(10):709-17.

410. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. The New England journal of medicine. 2004;351(6):543-51.

411. Abdel-Qadir HM, Chugh S, Lee DS. Improving prognosis estimation in patients with heart failure and the cardiorenal syndrome. International journal of nephrology. 2011;2011:351672.

412. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. The New England journal of medicine. 1998;339(5):321-8.

413. Wiley CL, Switzer SP, Berg RL, Glurich I, Dart RA. Association of B-type natriuretic Peptide levels with estimated glomerular filtration rate and congestive heart failure. Clinical medicine & research. 2010;8(1):7-12.

414. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. Kidney international. 2007;71(6):548-54.

415. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. Journal of cardiac failure. 2005;11(5 Suppl):S15-20.

416. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. Reviews in cardiovascular medicine. 2003;4(2):72-80.

417. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosing and monitoring congestive heart failure. Clin Cornerstone 2005;7:S7-17.

418. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. Journal of the American College of Cardiology. 2003;42(10):1793-800.

419. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormonal Marker of Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy. Hypertension. 1996;28(6):988-94.

420. Burnett JC, Jr., Kao PC, Hu DC, Heser DW, Heublein D, Granger JP, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. Science. 1986;231(4742):1145-7.

421. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. Kidney international. 2005;67(1):278-84.

422. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to

renal function and left ventricular hypertrophy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005;46(4):610-20.

423. Ishibe S, Peixoto AJ. Methods of assessment of volume status and intercompartmental fluid shifts in hemodialysis patients: implications in clinical practice. Seminars in dialysis. 2004;17(1):37-43.

424. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(6):1644-51.

425. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004;44(3):420-8.

426. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7):1508-15.

427. Suresh M, Farrington K. Natriuretic peptides and the dialysis patient. Seminars in dialysis. 2005;18(5):409-19.

428. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. JAMA. 2005;293(13):1609-16.

429. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioes F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation. 2004;110(15):2168-74.

430. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. European heart journal. 2003;24(19):1735-43.

431. Kragelund CB, Gronning BA, Kober L, Hildebrandt PR, Steffensen R. [Prognostic value of N-terminal pro-BNP-type natriuretic peptide in patients with stable coronary heart disease--secondary publication]. Ugeskrift for laeger. 2006;168(7):697-700.

432. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Circulation. 2002;106(23):2913-8.

433. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. Journal of hypertension. 2004;22(8):1597-604.

434. Barret BJ, Culleton B, Bruce. Reducing the burden of cardiovascular disease in Patients on dialysis. Van Nuys, CA, ETATS-UNIS: Creative Age Publications; 2002. 7 p.

435. Beciani M, Tedesco A, Violante A, Cipriani S, Azzarito M, Sturniolo A, et al. Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003;18(5):942-6.

436. Apple FS, Wu AH. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. Clinical chemistry. 2001;47(3):377-9.

437. McLaurin MD, Apple Fs Fau - Voss EM, Voss Em Fau - Herzog CA, Herzog Ca Fau - Sharkey SW, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. Clinical chemistry. 1997;43(0009-9147 (Print)):976–82.

438. Musso P, Cox I, Vidano E, Zambon D, Panteghini M. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. Clinical biochemistry. 1999;32(2):125-30.

439. Alpert Js Fau - Thygesen K, Thygesen K Fau - Antman E, Antman E Fau - Bassand JP, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(0735-1097 (Print)):959-69.

440. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. Annals of clinical biochemistry. 2001;38(Pt 5):423-49.

441. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Journal of the American College of Cardiology. 1997;29(1):43-8.

442. Rabbani LE. Acute coronary syndromes--beyond myocyte necrosis. The New England journal of medicine. 2001;345(14):1057-9.

443. Tun A, Khan IA, Win MT, Hussain A, Hla TA, Wattanasuwan N, et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. Cardiology. 1998;90(4):280-5.

444. Wood GN, Keevil B, Gupta J, Foley R, Bubtana A, McDowell G, et al. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2 year prospective study. Nephrology, dialysis, transplantation : official

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003;18(8):1610-5.

445. Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. Clinical chemistry. 2005;51(11):2059-66.

446. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. Endocrinology. 1993;132(5):1961-70.

447. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. JAMA. 2003;290(3):353-9.

448. Hayashi T, Obi Y, Kimura T, Iio K, Sumitsuji S, Takeda Y, et al. Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(9):2936-42.

449. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. Chest. 2004;125(5):1877-84.

450. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. Clinical chemistry. 2004;50(12):2279-85.

451. De Zoysa JR. Cardiac troponins and renal disease. Nephrology. 2004;9(2):83-8.

452. Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A, Henderson IS, McGregor E. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. Kidney international. 2001;60(6):2399-405.

453. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. Circulation. 2000;102(16):1964-9.

454. Fehr T, Knoflach A Fau - Ammann P, Ammann P Fau - Pei P, Pei P Fau - Binswanger U, Binswanger U. Differential use of cardiac troponin T versus I in hemodialysis patients. Clinical nephrology. 2003;59:35-9.

455. Francis GS, Tang WH. Cardiac troponins in renal insufficiency and other non-ischemic cardiac conditions. Progress in cardiovascular diseases. 2004;47(3):196-206.

456. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(12):2065-71.

457. Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. Annals of clinical biochemistry. 2004;41(Pt 1):1-9.

458. Lowbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA, Norrman R, Hulting J, Gutierrez A. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1999;14(8):1948-55.

459. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. The Canadian journal of cardiology. 2004;20(12):1212-8.

460. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac Troponin T Predicts Long-Term Outcomes in Hemodialysis Patients. Clinical chemistry. 2001;47(3):412-7.

461. Roberts MA, Fernando D, Macmillan N, Proimos G, Bach LA, Power DA, et al. Single and serial measurements of cardiac troponin I in asymptomatic patients on chronic hemodialysis. Clinical nephrology. 2004;61(1):40-6.

462. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Courvoisier CL, Calonge VM, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: Chronic Haemodialysis And New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16(7):1452-8.

463. Collinson PO, Hadcocks L, Foo Y, Rosalki SB, Stubbs PJ, Morgan SH, et al. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. Annals of clinical biochemistry. 1998;35 (Pt 3):380-6.

464. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. Journal of the American College of Cardiology. 1999;34(2):448-54.

465. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases. 2002;40(1):68-75.

466. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA. 2010;304(22):2503-12.

467. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. Clinical chemistry. 1998;44(5):930-8.

468. Abaci A, Ekici E, Oguzhan A, Tokgoz B, Utas C. Cardiac troponins T and I in patients with end-stage renal disease: the relation with left ventricular mass and their prognostic value. Clinical cardiology. 2004;27(12):704-9.

469. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. Clinical chemistry. 1998;44(7):1410-6.

470. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 1999;10(7):1606-15.

471. McIntyre CW, Odudu A, Eldehni MT. Cardiac assessment in chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2009;18(6):501-6.

472. Lentine KL, Hurst FP, Jindal RM. Cardiovascular risk assessment among potential kidney transplant candidates: approaches and controversies. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2010;55:152-67.

473. Bennett WM, Kloster F, Rosch J, Barry J, Porter GA. Natural history of asymptomatic coronary arteriographic lesions in diabetic patients with end-stage renal disease. The American journal of medicine. 1978;65(5):779-84.

474. Braun WE, Phillips DF, Vidt DG, Novick AC, Nakamoto S, Popowniak KL, et al. Coronary artery disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. Transplantation proceedings. 1984;16(3):603-7.

475. Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Cameron L, Leatherwood J, Walker WE, et al. Pretransplant coronary arteriography for diabetic renal transplant recipients. Transplantation proceedings. 1987;19(1 Pt 2):1539-41.

476. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W. Prevalence of, and risk factors for, angiographically determined coronary artery disease in type I-diabetic patients with nephropathy. Archives of internal medicine. 1992;152(12):2450-5.

477. Weinrauch L, D'Elia JA, Healy RW, Gleason RE, Christleib AR, Leland OS, Jr. Asymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetics evaluated for renal transplantation. Circulation. 1978;58(6):1184-90.

478. Dahan M, Viron BM, Faraggi M, Himbert DL, Lagallicier BJ, Kolta AM, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. Kidney international. 1998;54(1):255-62.

479. Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients. British heart journal. 1990;63(1):7-11.

480. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, Hobbs RE, Go RT, Swift C, et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. Transplantation. 1990;49(1):100-3.

481. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2001;37(1):56-63.

482. Morrow CE, Schwartz JS, Sutherland DE, Simmons RL, Ferguson RM, Kjellstrand CM, et al. Predictive value of thallium stress testing for coronary and cardiovascular events in uremic diabetic patients before renal transplantation. American journal of surgery. 1983;146(3):331-5.

483. Patel AD, Abo-Auda WS, Davis JM, Zoghbi GJ, Deierhoi MH, Heo J, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. The American journal of cardiology. 2003;92(2):146-51.

484. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DJ. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol. 2003;14(2):431-9.

485. Wong CF, Little MA, Vinjamuri S, Hammad A, Harper JM. Technetium myocardial perfusion scanning in prerenal transplant evaluation in the United kingdom. Transplantation proceedings. 2008;40(5):1324-8.

486. De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira MLC, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary Angiography Is the Best Predictor of Events in Renal Transplant Candidates Compared With Noninvasive Testing. Hypertension. 2003;42(3):263-8.

487. Hatta T, Nishimura S, Nishimura T. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2009;36(11):1835-41.

488. Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nakajima K, Nishimura T. Surveillance study for creating the national clinical database related to ECG-gated myocardial perfusion SPECT of ischemic heart disease: J-ACCESS study design. Annals of nuclear medicine. 2006;20(3):195-202.

489. Momose M, Babazono T, Kondo C, Kobayashi H, Nakajima T, Kusakabe K. Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2009;36(8):1315-21.

490. Nakajima K, Nishimura T. Inter-institution preference-based variability of ejection fraction and volumes using quantitative gated SPECT with 99mTc-tetrofosmin: a multicentre study involving 106 hospitals. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2006;33(2):127-33.

491. Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. Circulation. 2009;119(17):2333-42.

492. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical pharmacology and therapeutics. 2001;69(3):89-95.

493. Ix JH, Criqui MH. Epidemiology and diagnosis of peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease. Advances in chronic kidney disease. 2008;15(4):378-83.

494. Lau JF, Weinberg MD, Olin JW. Peripheral artery disease. Part 1: clinical evaluation and noninvasive diagnosis. Nature reviews Cardiology. 2011;8(7):405-18.

495. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). J Am Soc Nephrol. 2004;15(4):1046-51.

496. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, Stehman-Breen CO, Seliger SL, et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. Archives of internal medicine. 2005;165(22):2666-70.

497. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. Circulation. 2004;109(3):320-3.

498. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ, Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(4):1084-9.

499. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009;4(8):1302-11.

500. de Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luno J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. Kidney international Supplement. 2005(93):S44-7.

501. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, et al. Associations among Estimated Glomerular Filtration Rate, Proteinuria, and Adverse Cardiovascular Outcomes. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(6):1418-26.

502. Wattanakit K, Folsom AR, Criqui MH, Kramer HJ, Cushman M, Shea S, et al. Albuminuria and peripheral arterial disease: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2008;201(1):212-6.

503. Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association Between Renal Failure and Foot Ulcer or Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2008;31(7):1331-6.

504. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114(7):e257-e354.

505. Abbas AE, Goodman LM, Timmis R, Boura J. Predictors of poor outcome in female patients undergoing endovascular intervention. Journal of interventional cardiology. 2010;23(4):401-10.

506. O'Hare AM, Bertenthal D, Sidawy AN, Shlipak MG, Sen S, Chren M-M. Renal Insufficiency and Use of Revascularization among a National Cohort of Men with Advanced Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2006;1(2):297-304.

507. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. Nature reviews Nephrology. 2009;5(8):450-62.

508. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: Brunston, L.L.

Chabner, B.A.

Knollman, B.A.; 2011.

509. Martindale: The Complete Drug Reference. 37 th ed. Sweetman SC: Royal Pharmaceutical Society, London; 2011.

510. Gokmen MR, Lord GM. Aristolochic acid nephropathy. Bmj. 2012;344:e4000.

511. Su T, Zhang L, Li X, Zuo L, Zhang P, Wang H. Regular use of nephrotoxic medications is an independent risk factor for chronic kidney disease—results from a Chinese population study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(6):1916-23.

512. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 38: Bipolar Disorder. 2006.

513. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. Diabetes Care. 2011;34(6):1431-7.

514. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. European journal of internal medicine. 2002;13(7):428.

515. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010.

516. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. The New England journal of medicine. 2009;360(14):1395-407.

517. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 2010;362(17):1563-74.

518. Januszkiewicz L. [The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus]. Kardiologia polska. 2010;68(7):853-4; discussion 5.

519. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9500):1849-61.

520. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. The New England journal of medicine. 2005;353(3):238-48.

521. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. J Am Soc Nephrol. 2009;20(4):912-21.

522. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed

tomography radiology, and interventional cardiology. Mayo Clinic proceedings. 2009;84(2):170-9.

523. American College Radiology Guidelines. Manual on Contrast Media Version 8 [Available from: http://www.acr.org/B/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast Manual/Contrast Nephrotoxicity.pdf.

.

524. European Society for Urological Radiology (ESUR). [Available from: http://www.esur.org/Contrast-media.51.0.html.

525. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology. 2009;250(1):68-86.

526. Perazella MA. Current Status of Gadolinium Toxicity in Patients with Kidney Disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009;4(2):461-9.

527. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, Mitchell MD, Feldman HI, Umscheid CA. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(3):856-63.

528. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, Kuno T, Nagura Y. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. Radiation medicine. 2006;24(6):445-51.

529. Lien YH. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? Nature clinical practice Nephrology. 2008;4(11):606-14.

530. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. Kidney international. 2009;76(10):1027-34.

531. Heher EC, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(5):1494-503.

532. Pálmadóttir VK, Gudmundsson H, Hardarson S, Árnadóttir M, Magnússon T, Andrésdóttir MB. Incidence and outcome of acute phosphate nephropathy in Iceland. PloS one. 2010 5(10):e13484.

533. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for

Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Gastrointestinal endoscopy. 2006;63(7):894-909.

534. Brunelli SM. Association between oral sodium phosphate bowel preparations and kidney injury: a systematic review and meta-analysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;53(3):448-56.

535. Johanson JF, Popp JW, Jr., Cohen LB, Lottes SR, Forbes WP, Walker K, et al. A randomized, multicenter study comparing the safety and efficacy of sodium phosphate tablets with 2L polyethylene glycol solution plus bisacodyl tablets for colon cleansing. The American journal of gastroenterology. 2007;102(10):2238-46.

536. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2004;15(4):1038-45.

537. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney international. 2000;58(4):1758-64.

538. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. Journal of paediatrics and child health. 1998;34(4):314-7.

539. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. J Am Soc Nephrol. 1993;3(9):1541-54.

540. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1998;9(5):869-76.

541. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, Foley RN. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. Kidney international. 2005;68(1):311-8.

542. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. J Am Soc Nephrol. 2005;16(12):3728-35.

543. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Petersen H, Pereira BJ, Steinberg EP. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. J Am Soc Nephrol. 2001;12(8):1713-20.

544. US Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States. Bethesda. MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases ed2007.

545. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. Advances in chronic kidney disease. 2006;13(3):199-204.

546. US Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States. Bethesda2010.

547. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. Kidney international Supplement. 1997;62:S79-82.

548. Minnaganti VR, Cunha BA. Infections associated with uremia and dialysis. Infectious disease clinics of North America. 2001;15(2):385-406, viii.

549. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. Infectious disease clinics of North America. 2001;15(3):813-32.

550. Kausz AT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, Gilbertson DT. General medical care among patients with chronic kidney disease: opportunities for improving outcomes. J Am Soc Nephrol. 2005;16(10):3092-101.

551. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;42(6):1184-92.

552. Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. Advances in chronic kidney disease. 2006;13(3):209-14.

553. McNulty CA, Bowen JK, Williams AJ. Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients a comparison of two vaccination schedules. Vaccine. 2005;23(32):4142-7.

554. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. Kidney international. 2003;63(2):738-43.

555. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005;46(6):997-1011.

556. Nikoskelainen J, Koskela M, Forsstrom J, Kasanen A, Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal vaccine in patients with chronic renal failure. Kidney international. 1985;28(4):672-7.

557. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1999;33(2):356-60.

558. Fattom A, Fuller S, Propst M, Winston S, Muenz L, He D, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of Staphylococcus aureus types 5 and 8 capsular polysaccharide conjugate vaccine (StaphVAX) in hemodialysis patients. Vaccine. 2004;23(5):656-63.

559. Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, et al. Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. The New England journal of medicine. 2002;346(7):491-6.

560. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. The New England journal of medicine. 1989;320(3):143-9.

561. Chapin E, Zhan M, Hsu VD, Seliger SL, Walker LD, Fink JC. Adverse safety events in chronic kidney disease: the frequency of "multiple hits". Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(1):95-101.

562. Arora P, Kausz AT, Obrador GT, Ruthazer R, Khan S, Jenuleson CS, et al. Hospital utilization among chronic dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2000;11(4):740-6.

563. Khan SS, Kazmi WH, Abichandani R, Tighiouart H, Pereira BJ, Kausz AT. Health care utilization among patients with chronic kidney disease. Kidney international. 2002;62(1):229-36.

564. Becker BN, Coomer RW, Fotiadis C, Evanson J, Shyr Y, Hakim RM. Risk factors for hospitalization in well-dialyzed chronic hemodialysis patients. American journal of nephrology. 1999;19(5):565-70.

565. Popovic JR, Kozak LJ. National hospital discharge survey: annual summary, 1998. Vital and health statistics Series 13, Data from the National Health Survey. 2000(148):1-194.

566. Thamer M, Ray NF, Fehrenbach SN, Richard C, Kimmel PL. Relative risk and economic consequences of inpatient care among patients with renal failure. J Am Soc Nephrol. 1996;7(5):751-62.

567. Holland DC, Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2000;15(5):650-8.

568. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney international. 1999;56(6):2214-9.

569. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol. 1998;9(12 Suppl):S31-42.

570. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. The New England journal of medicine. 2006;355(20):2071-84.

571. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. The New England journal of medicine. 2006;355(20):2085-98.

572. De Coster C, McLaughlin K, Noseworthy TW. Criteria for referring patients with renal disease for nephrology consultation: a review of the literature. Journal of nephrology. 2010;23(4):399-407.

573. Navaneethan SD, Nigwekar S, Sengodan M, Anand E, Kadam S, Jeevanantham V, et al. Referral to nephrologists for chronic kidney disease care: is non-diabetic kidney disease ignored? Nephron Clinical practice. 2007;106(3):c113-8.

574. Navaneethan SD, Kandula P, Jeevanantham V, Nally JV, Jr., Liebman SE. Referral patterns of primary care physicians for chronic kidney disease in general population and geriatric patients. Clinical nephrology. 2010;73(4):260-7.

575. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. The American journal of medicine. 2007;120(12):1063-70.

576. Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. The American journal of medicine. 2011;124(11):1073-80 e2.

577. McLaughlin K, Manns B, Culleton B, Donaldson C, Taub K. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2001;38(5):1122-8.

578. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, Wagner EH. Improving the quality of health care for chronic conditions. Quality & safety in health care. 2004;13(4):299-305.

579. Korevaar J, Jansen M, Dekker F. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. Lancet. 2001;358:1046-50.

580. Traynor J, Simpson K, Geddes C, Deighan C, Fox J. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol. 2002;13(8):2125-32.

581. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Ramkumar N, Pappas LM, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. J Am Soc Nephrol. 2003;14(9):2305-12.

582. Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, Sontrop JM, Macnab JJ, Glassock RJ, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. CMAJ : Canadian Medical Association Journal. 2011;183(1):47-53.

583. Hwang S-J, Yang W-C, Lin M-Y, Mau L-W, Chen H-C, Nephrology TSo. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25(8):2616-24.

584. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005;46(5):887-96.

585. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, Villar E, Joyeux V, Couchoud C, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. Kidney international. 2010;77(8):700-7.

586. Shiao CC, Huang JW, Chien KL, Chuang HF, Chen YM, Wu KD. Early initiation of dialysis and late implantation of catheters adversely affect outcomes of patients on chronic peritoneal dialysis. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 2008;28(1):73-81.

587. Stel VS, Dekker Fw Fau - Ansell D, Ansell D Fau - Augustijn H, Augustijn H Fau - Casino FG, Casino Fg Fau - Collart F, Collart F Fau - Finne P, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. (1460-2385 (Electronic)).

588. Tang SC, Ho YW, Tang AW, Cheng YY, Chiu FH, Lo WK, et al. Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia--is it too late? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2007;22(7):1926-32.

589. Wright S, Klausner D, Baird B, Williams ME, Steinman T, Tang H, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(10):1828-35.

590. Wilson B, Harwood L, Locking-Cusolito H, Chen SJ, Heidenheim P, Craik D, et al. Optimal timing of initiation of chronic hemodialysis? Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2007;11(2):263-9.

591. Sawhney S, Djurdjev O, Simpson K, Macleod A, Levin A. Survival and dialysis initiation: comparing British Columbia and Scotland registries. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(10):3186-92.

592. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. The New England journal of medicine. 2010;363(7):609-19.

593. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, Glassock R, Clark WF. Early start of hemodialysis may be harmful. Archives of internal medicine. 2011;171(5):396-403.

594. Harris A, Cooper BA, Li JJ, Bulfone L, Branley P, Collins JF, et al. Cost-effectiveness of initiating dialysis early: a randomized controlled trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;57(5):707-15.

595. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;42(6):1239-47.

596. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Cross-sectional validity of a modified Edmonton symptom assessment system in dialysis patients: a simple assessment of symptom burden. Kidney international. 2006;69(9):1621-5.

597. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Longitudinal validation of a modified Edmonton symptom assessment system (ESAS) in haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2006;21(11):3189-95.

598. Murphy EL, Murtagh FE, Carey I, Sheerin NS. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: use of a short patient-completed assessment tool. Nephron Clinical practice. 2009;111(1):c74-80.

599. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Donohoe P, Higginson IJ. Symptom management in patients with established renal failure managed without dialysis. EDTNA/ERCA journal. 2006;32(2):93-8.

600. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Edmonds PM, Donohoe P, Carey I, Jenkins K, et al. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. Journal of palliative medicine. 2007;10(6):1266-76.

601. Saini T, Murtagh FE, Dupont PJ, McKinnon PM, Hatfield P, Saunders Y. Comparative pilot study of symptoms and quality of life in cancer patients and patients with end stage renal disease. Palliative medicine. 2006;20(6):631-6.

602. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2010;363(8):733-42.

603. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, Warwicker P, Greenwood RN, Farrington K. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(5):1608-14.

604. Davison SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(2):195-204.

605. Davidson SN, Murtagh FE, Higginson IJ. Methodological considerations for end-of-life research in patients with chronic kidney disease. Journal of nephrology. 2008;21(3):268-82.

606. De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C, Abaterusso C, Pertica N, Loschiavo C, et al. Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(4):1313-7.

607. Ellam T, El-Kossi M, Prasanth KC, El-Nahas M, Khwaja A. Conservatively managed patients with stage 5 chronic kidney disease--outcomes from a single center experience. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2009;102(8):547-54.

608. Germain MJ, Kurella Tamura M, Davison SN. Palliative care in CKD: the earlier the better. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2011;57(3):378-80.

609. Murray A, Arko C, Chen S. Use of hospice in the United States dialysis population. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006;1:1248–55.

610. Hearn J, Higginson I. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. . Palliative medicine. 1998;12:317–32.

611. Higginson IJ, Wade AM, McCarthy M. Effectiveness of two palliative support teams. Journal of public health medicine. 1992;14(1):50-6.

612. Ventafridda V, De Conno F, Vigano A, Ripamonti C, Gallucci M, Gamba A. Comparison of home and hospital care of advanced cancer patients. Tumori. 1989;75(6):619-25.

613. Wallston KA, Burger C, Smith RA, Baugher RJ. Comparing the quality of death for hospice and non-hospice cancer patients. Medical care. 1988;26(2):177-82.

614. Fassbender K, Smythe J, Carson M. Report of the Institute for Public Economics Health Research Group to Alberta Health and Wellness: cost and

utilization of health care services at end of life in Alberta, 1999–2002.

. Edmonton, AB: University of Alberta; 2006.

615. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. xxi, 649 p. p.

616. Beilby JJ, Silagy CA. Trials of providing costing information to general practitioners: a systematic review. The Medical journal of Australia. 1997;167(2):89-92.

617. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. JAMA. 1995;274(9):700-5.

618. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health technology assessment (Winchester, England). 2004;8(6):iii-iv, 1-72.

619. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA. 1998;280(15):1339-46.

620. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(2):CD000259.

621. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1995;153(10):1423-31.

622. Smith WR. Evidence for the effectiveness of techniques To change physician behavior. Chest. 2000;118(2 Suppl):8S-17S.

623. Sullivan F, Mitchell E. Has general practitioner computing made a difference to patient care? A systematic review of published reports. Bmj. 1995;311(7009):848-52.

624. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? 1988. Archives of pathology & laboratory medicine. 1997;121(11):1145-50.

625. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. 1966. The Milbank quarterly. 2005;83(4):691-729.

626. Secretaría de salud. Tratamiento Sustitutivo de la función renal. Diálisis y Hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. Segundo y tercer nivel de atención. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en salud (CENETEC); 2014. 59 p.

627. Ministry of Health Malaysia. Management of chronic kindney disease in adults. Malasia2011. 58 p.

628. Govern de les Illes Balears. Guía para el tratamiento conservador en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) [Internet] Islas Baleares: [Publisher unknown]; 2015 [Available from: http://www.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST3145ZI190069&id=190069.

629. Ministry of Health. Managing of chronic kidney disease in primary care: national consensus statement. Wellington, New Zealand: Ministry of Health; 2015.

630. Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, Bass A, Barnieh L, Hemmelgarn BR, et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2014;186(2):112-7.

631. National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in chronic kidney disease. Partial update 2015. Clinical Guideline Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); The Royal College of Physicians; 2015.

632. National Institute for Clinical Excellence. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. NICE clinical guideline 157. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.

633. Rocco MV, Soucie JM, Reboussin DM, McClellan WM. Risk factors for hospital utilization in chronic dialysis patients. Southeastern Kidney Council (Network 6). J Am Soc Nephrol. 1996;7(6):889-96.

634. Programa de salud renal Uruguay. Guías de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Montevideo (UY)2013. 65 p.

635. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2014;29(2):406-13.