

Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

# GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICAS GES PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

2017

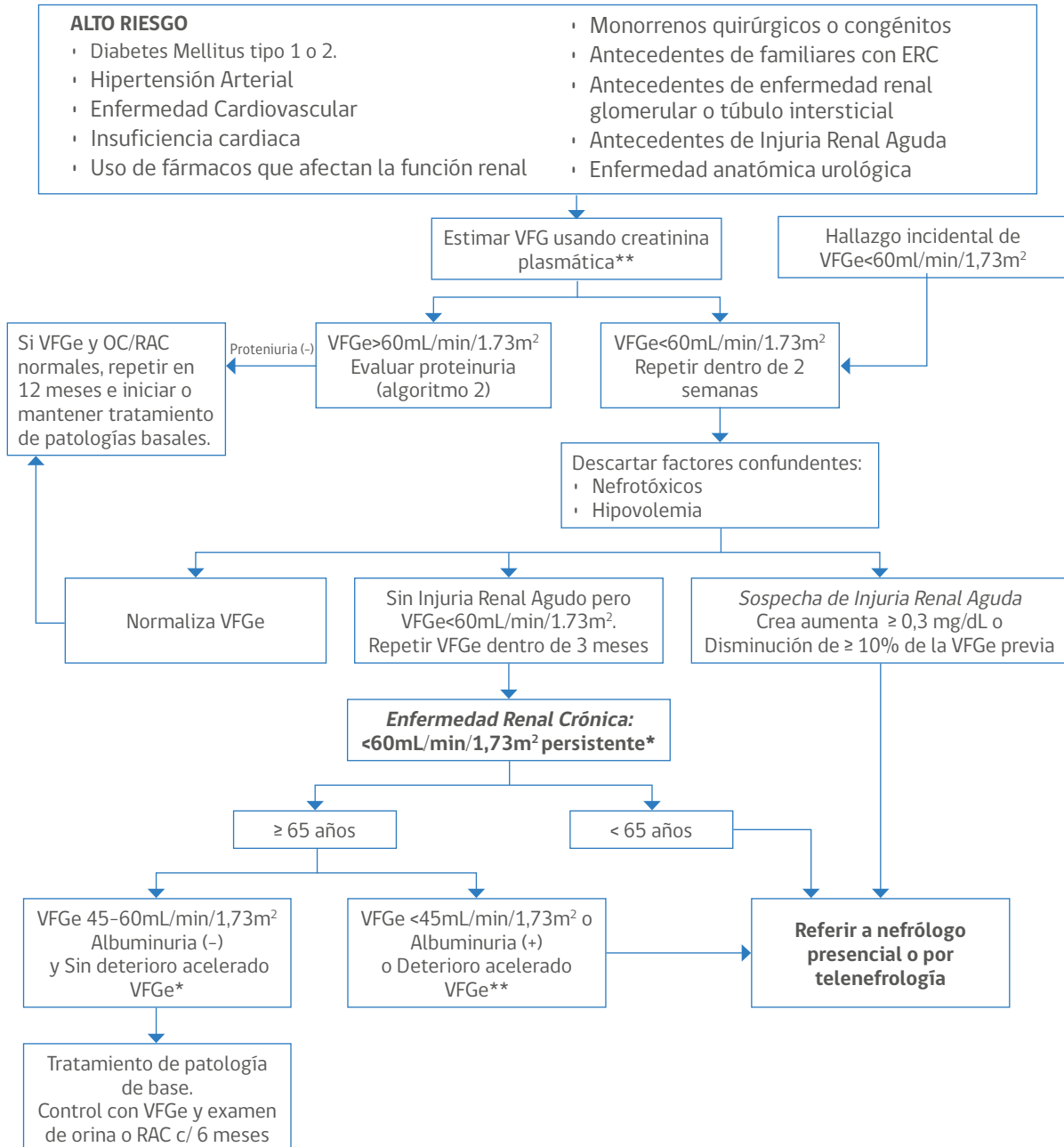
## GLOSARIO

ACV	Ataque Cerebrovascular
AINEs	Anti inflamatorios no esteroidales
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
Creatinina	Concentración sérica de creatinina en mg/dL.
CV	Cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
ECV	Enfermedades Cerebrovasculares
ENS	Estrategia Nacional de Salud 2011-2020
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
RGES	Régimen de Garantías Explícitas en Salud
GPC	Guía de Práctica Clínica
GR	Glóbulo Rojo
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo al miocardio
IDMS	Dilución isotópica-espectrometría de masas (isotope dilution mass spectrometry)
IECA	inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MINSAL	Ministerio de Salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PSCV	Programa de Salud Cardiovascular
RAC	Razón albúmina creatinina en orina, expresada miligramos de albúmina por gramo de creatinina urinaria (mg/g)
RPC	Razón proteína creatinina en orina, expresada miligramos de proteínas por gramo de creatinina urinaria (mg/g).
VFGe	velocidad de filtración glomerular estimada (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )

# ÍNDICE

Glosario	2
Algoritmo 1. Tamizaje de ERC en paciente de alto riesgo: VFGe	4
Algoritmo 2. Tamizaje de ERC en paciente de alto riesgo: Evaluación de orina	5
Prefacio	8
Metodología de la Guía	9
Objetivos de la guía	10
Objetivos específicos	10
Alcance de la guía	10
Metodología	11
Introducción	12
¿Cuál es el impacto de la ERC?	12
¿Qué es la Enfermedad Renal Crónica (ERC)?	14
Evaluación de la función renal	15
Evaluación del daño renal	18
Tamizaje de ERC	20
Diagnóstico	20
Tratamiento de la ERC	22
Derivación al Nefrólogo	26
Injuria Renal Aguda (IRA)	27
Fármacos en ERC	28
ANEXO	29
Autores	49
Grupo de experto (en orden alfabético)	49
Bibliografía	51

Actualización 2017

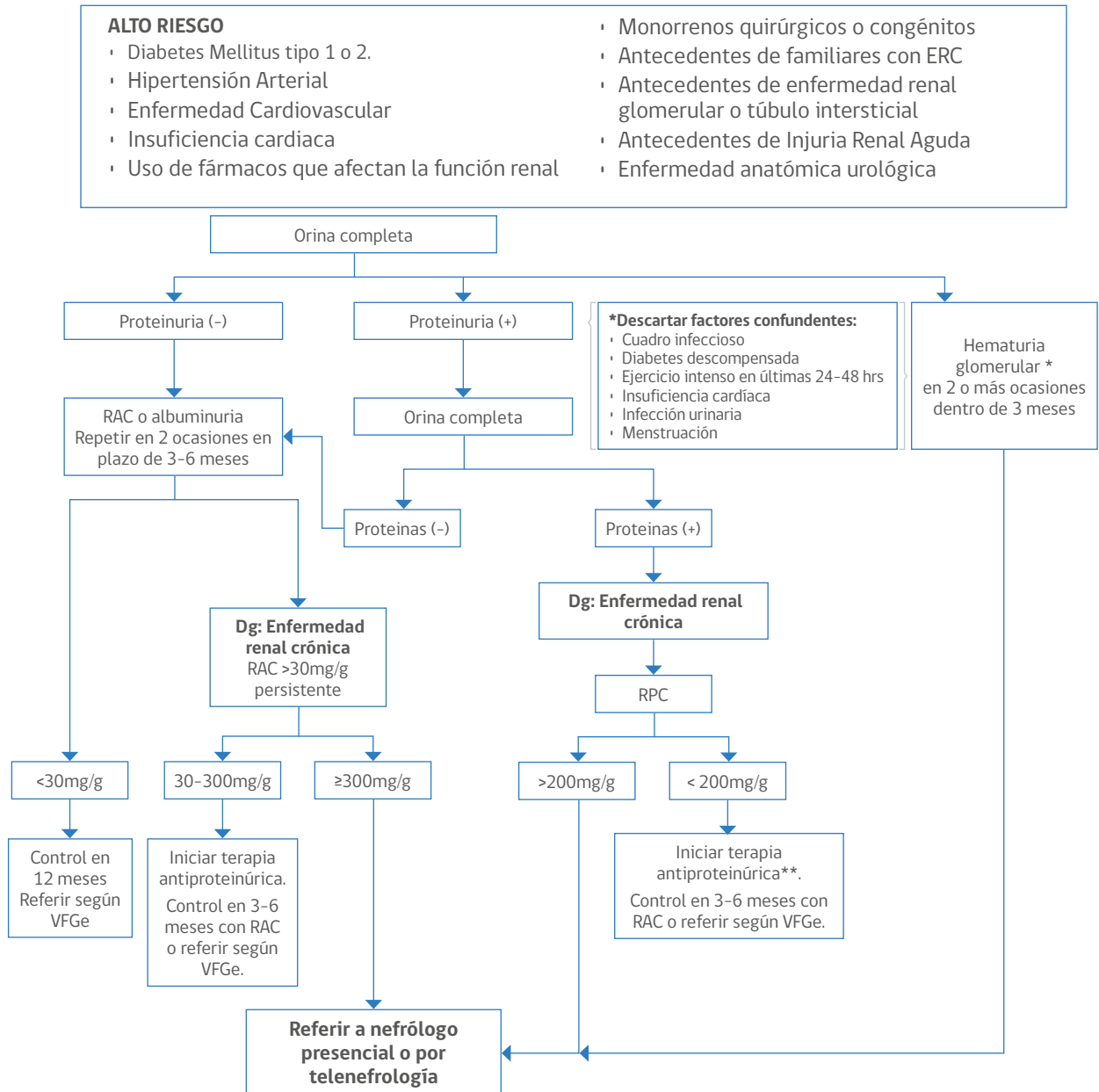
**ALGORITMO 1. TAMIZAJE DE ERC EN PACIENTE DE ALTO RIESGO: VFGE**\* Deterioro acelerado → disminución de la VFGe > 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en un año o >10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en 5 años.

\*\*Creatinina plasmática con calibración a estándar IDMS. Estimación de VFGe con MDRD-4 o CKD-EPI

Persistente: al menos 2 de 3 muestras positivas en un período de 3 a 6 meses

Actualización 2017

## ALGORITMO 2. TAMIZAJE DE ERC EN PACIENTE DE ALTO RIESGO: EVALUACIÓN DE ORINA



\*Hematuria glomerular: 2 o más GR/campo con cilindros hemáticos y glóbulos rojos dismórficos/ acantosis.

## Actualización 2017

**TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

1. Diabetes Mellitus tipo 1 o 2.
2. Enfermedad Cardiovascular (Accidente vascular encefálico, enfermedad coronaria, enfermedad arterial oclusiva, aneurisma aórtico, insuficiencia cardiaca, etc).
3. Hipertensión Arterial.
4. Antecedentes de enfermedades sistémicas o uso de fármacos que afectan la función renal (p. ej Lupus, mieloma múltiple, calcineurínicos, AINEs\*).
5. Enfermedad anatómica urológica en la vida adulta o en la niñez
6. Antecedentes de familiares de primer grado con Enfermedad Renal Crónica
7. Monorrenos quirúrgicos o congénitos
8. Antecedentes de enfermedad renal glomerular o túbulo intersticial.
9. Antecedentes de Injuria Renal Aguda.

\* Uso crónico: uso de AINEs por 5 años o más.

**TABLA 2. ENFRENTAMIENTO DE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE ERC**

1. Evaluar factores de riesgo cardio-renal.
2. Consignar y definir factores de riesgo cardiovascular asociados.
3. Solicitar creatinina, orina completa y exámenes complementarios, seguir algoritmo 1 y 2.
4. Si paciente tiene ERC definir la etiología y su velocidad de instalación. Pistas para sospechar velocidad de instalación acelerada de falla renal
  - a. Edema de instalación reciente
  - b. Caída de la VFGe de más de un 50% en un plazo de semanas hasta 3 meses.
  - c. Hipertensión arterial de reciente diagnóstico o que se hace de difícil manejo.
  - d. Orina completa con aparición de hematuria glomerular.
  - e. Insuficiencia renal asociado a dolor neuropático de extremidades o artritis.
  - f. Riñones de tamaño normal a las imágenes
5. Velocidad de derivación se definirá según Tabla 3
6. Si se diagnostica ERC completar formulario de notificación GES de prevención de ERC (GES 64) o de ERC terminal (GES 1) según corresponda
7. Si el paciente no tiene ERC pero factores de riesgo cardiorenales asegurar control de estos.

Actualización 2017

**TABLA 3. CRITERIOS DE DERIVACIÓN URGENTE AL NEFRÓLOGO O AL SERVICIO DE URGENCIA.**

<b>Derivación urgente: control por nefrología en ≤ 2 semanas</b>	<b>Derivación inmediata al Servicio de Urgencia</b>
<p>Declinación acelerada de la función renal (Enfermedad Renal Rápidamente Progresiva) definida como caída de la VFG de más de un 50% en un plazo de semanas hasta 3 meses asociado o no a :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Síndrome Nefrótico</li> <li>▸ Síndrome Nefrítico</li> <li>▸ Hipertensión arterial de reciente inicio o empeoramiento de ésta</li> </ul> <p>Se sugiere control con nefrólogo en plazo ≤2 semanas. En el intertanto, controles 3 veces a la semana en atención primaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Buscar signos de edema pulmonar, alteración de conciencia o de uremia*.</li> <li>▸ Medir Presión arterial, Creatinina plasmática, electrolitos plasmáticos, bicarbonato venoso y orina completa.</li> </ul>	<p>En caso de VFG &lt; 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> asociado a uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Signos de pre-edema o edema pulmonar</li> <li>▸ Potasio mayor o igual a 6,0 mEq/L</li> <li>▸ Nitrógeno ureico &gt;100 mg/dL</li> <li>▸ Acidosis metabólica grave con volumen extracelular (VEC) expandido</li> <li>▸ Natremia menor 120 mEq/L con VEC expandido</li> </ul>

\* Síndrome urémico: baja de peso, náuseas, vómitos, palidez, dolor abdominal, sangrado de mucosa, alteración de conciencia.

## PREFACIO

La metodología empleada para la confección de este documento y particularmente para la elaboración de las recomendaciones fue el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), iniciativa que busca mejorar las guías de práctica clínica basándolas en la mejor evidencia disponible, además de graduar la evidencia y las recomendaciones de un modo transparente y reproducible, incluyendo el máximo de actores que participan en el proceso sanitario (personal sanitario, sistemas de salud, tomadores de decisión, financiadores, pacientes entre otros). Diversas organizaciones a nivel internacional, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), han modificado y recomiendan la generación de guías de práctica clínica (GPC) con metodología GRADE. Siguiendo estas recomendaciones el Ministerio de Salud está actualizando sus GPC mediante este sistema. Esta versión de la Guía de Prevención de Enfermedad Renal Crónica se enmarca en este esfuerzo institucional.

La actualización de la actual GPC se enfocó primariamente en diagnóstico de la enfermedad y en la derivación al nefrólogo de personas con enfermedad renal crónica (ERC), esto porque han existidos cambios importantes en cuanto a la evidencia disponible en relación a la guía previamente publicada.

Por otra parte, los capítulos de prevención y tratamiento se basarán casi exclusivamente en las recomendaciones existentes en la Guía de Prevención de Enfermedad Renal Crónica del 2009. Estas secciones no fueron elaboradas con metodología GRADE. En una próxima edición se actualizarán con la nueva metodología.

Para fines prácticos y facilitar la lectura se combinaron ambas guías, los puntos donde existió cambios se señalaron en el texto y se indicó que es una actualización.



## METODOLOGÍA DE LA GUÍA

Esta guía utiliza el sistema GRADE<sup>1-3</sup>. La clasificación de las recomendaciones y de la evidencia incluye el balance entre las consecuencias deseables y no deseables de las distintas alternativas. El sistema GRADE permite llevar de manera más simple y precisa, las recomendaciones a la práctica diaria de los proveedores de salud.

A continuación se definen los dos tipos de recomendaciones y sus implicancias, y las tres categorías de calidad de evidencia del sistema GRADE, Tabla 4.

### Gradación de la evidencia

**TABLA 4. TIPOS DE RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS DE ESTAS EN EL SISTEMA GRADE**

RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS	
<b>Fuertes</b>	Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.
<b>Débiles</b>	Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos. Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, preferencias, costo).
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
<b>Alta</b>	Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.
<b>Media</b>	Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.
<b>Baja</b>	Estudios observacionales (cohortes, caso-control, series temporales, antes-después, o series de casos).

Las recomendaciones fuertes, en general, surgen de evidencia de alta calidad metodológica reflejando de manera clara que los beneficios superan a los riesgos y costos. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.

Por otro lado, las recomendaciones débiles provienen de evidencia de regular o baja calidad (estudios observacionales, series de casos, etc.), no reflejan la suficiente prueba de eficacia, indicando la necesidad de utilizar otros criterios para tomar decisiones como los costos, riesgos, disponibilidad, o preferencias de los pacientes.

En síntesis, una recomendación fuerte es equivalente a una sugerencia de: "hágalo siempre" (o no lo haga nunca) y una recomendación débil a: "puede realizarlo, pero tome en cuenta otros factores antes de la decisión".

TABLA 5. RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendación	Grado de Recomendación	Calidad de la Evidencia
En población de riesgo de ERC se sugiere uso tamizaje de ERC v/s no tamizaje o cuidado habitual.	Débil a favor	Baja
En población general y con factores de riesgo renal se sugiere el uso de medición de creatinina con calibración a estándar IDMS sobre la medición de creatinina sin calibración a estándar IDMS.	Débil a favor	Baja
En población general y con factores de riesgo de ERC se sugiere usar CKD-EPI sobre MDRD en VFGe.	Débil en contra	Baja
En población Chilena se sugiere uso de RAC o Albuminuria aislada sobre albuminuria en muestra de más de 12 horas.	Débil a favor	Baja
Pacientes con ERC en Chile se sugiere la derivación al nefrólogo en etapa 3b sobre derivación en etapa 1, 2 o 3a.	Débil a favor	Muy Baja

#### Actualización 2017

#### Actualización

En los últimos años ha aparecido evidencia y acuerdo sobre como diagnosticar y graduar la ERC, en conjunto con esto se ha puesto en evidencia la relevancia de homogeneizar sus criterios diagnósticos. En la versión anterior de esta guía estos puntos fueron esbozados, sin embargo, y debido al avance del conocimiento en estas áreas se hizo perentorio una actualización de este documento.

## OBJETIVOS DE LA GUÍA

Entregar recomendaciones para apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones respecto al diagnóstico, tratamiento y derivación de las personas con ERC.

### Objetivos específicos

- Prevención de la ERC en población general.
- Concientizar a los profesionales de la salud sobre la importancia de la ERC.
- Mejorar la detección oportuna y en una etapa temprana de la historia natural de la ERC en población de alto riesgo.
- Homogeneizar los criterios diagnósticos de ERC.
- Comprender la naturaleza progresiva y con distintas etapas de la ERC.
- Definir los criterios y modo de derivación al especialista en nefrología de los pacientes con ERC.
- Guiar a los profesionales de la salud sobre el tratamiento adecuado de pacientes con ERC.

### Alcance de la guía

La Guía entrega recomendaciones al equipo de salud, médicos, enfermeras, kinesiólogos, matronas, nutricionistas y en general a todo el personal de salud tanto en patología aguda, crónica como en medicina preventiva.

Está diseñada para mejorar la atención de pacientes adultos, tanto de población general como portadores de patología. Se enfoca, en especial en personas con factores de riesgo cardiovasculares y especialmente en pacientes ambulatorios, que consultan por morbilidad crónica y aguda.

Se excluyen personas menores de 18 años o menos y pacientes con ERC ya diagnosticada, en tratamiento por especialistas, o aquellos con ERC terminal en terapia conservadora o de sustitución, ya sea esta hemodiálisis, peritoneo diálisis o trasplante renal.

## Metodología

La presente guía se actualizó en las secciones de diagnóstico y derivación al nefrólogo utilizando la metodología GRADE, para tal efecto un panel de expertos del área de la atención primaria, laboratorio clínico y nefrología fueron convocados. Este grupo definió cinco preguntas de diagnóstico y derivación, se buscó posteriormente de manera sistemática la evidencia para responder dichas preguntas utilizando los motores de búsqueda Epistemonikos, Pubmed Health, Cochrane Database of Systematic Reviews y DARE. Se utilizaron sólo meta-análisis que respondieran las preguntas propuestas, posteriormente se presentó la evidencia sistematizada al panel de expertos quienes por consenso simple y discusión confeccionaron las recomendaciones.

Las secciones de tratamiento y prevención no se actualizaron, y se exponen en la actual guía en su integridad de la misma forma que la GPC del 2009. Se hicieron sólo pequeñas modificaciones en el formato y redacción para mantener un solo estilo de documento. Excepciones se hicieron con los objetivos de presión arterial en pacientes con albuminuria con el fin de mantener la coherencia con la recomendación del Consenso 2014 "Enfoque de Riesgo para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular". Además, se agregó una sección de injuria renal aguda y una de fármacos en ERC, esto porque en el primer tópico ha surgido nueva evidencia que pone de manifiesto la importancia de detectarla y prevenirla, y en el último para mejorar el manejo farmacológico de pacientes con ERC.

Actualización 2017

## INTRODUCCIÓN

### ¿Cuál es el impacto de la ERC?

#### Morbimortalidad cardiovascular

La morbilidad de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en etapas iniciales y tardías es mucho mayor que la población general. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en estas personas, lo que se explica por la alta prevalencia de factores de riesgo en esta población (diabetes, hipertensión arterial y obesidad), además del deterioro renal. Dos estudios mostraron que los eventos cardiovasculares en etapas avanzadas de ERC podían ser entre 3 a 4 veces mayores que en la población general.<sup>4,5</sup> El riesgo cardiovascular asociado a la ERC es tal que en etapas 3b-5 o albuminuria  $\geq 30\text{mg/g}$ , se consideran pacientes de alto riesgo cardiovascular.<sup>6</sup>

En los pacientes que se encuentran en hemodiálisis la mortalidad cardiovascular puede ser hasta 15 veces mayor que la población general. Para graficar el impacto de la falla renal en el pronóstico de la población, se estima que el riesgo de mortalidad cardiovascular de un paciente con Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis de entre 25 a 34 años es equivalente a un paciente de más de 85 años sin Enfermedad Renal Crónica.<sup>7</sup>

#### Calidad de vida

Otro aspecto que es afectado por la ERC es la calidad de vida (CDV) la que se ve alterada por múltiples factores. Por un lado las patologías asociadas a la ERC pueden generar por sí solas un deterioro de la CDV (patología reumatológicas, diabetes, patología vascular, etc). A modo de ejemplo, el riesgo de amputación de una persona con ERC en hemodiálisis, diabético y con pie diabético puede aumentar hasta 8 veces<sup>8</sup> y el de alteraciones visuales lo pueden hacer hasta 5 veces<sup>9</sup>, ambas condiciones producen un deterioro marcado en la CDV.

Otro factor que impacta en la CDV de pacientes con ERC es la terapia de reemplazo renal en sí misma, los pacientes en diálisis refieren un deterioro marcado de la CDV, un estudio evaluó este aspecto y encontró que sólo entre el 14% al 38% de los pacientes en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o peritoneo-diálisis) percibían tener una salud aceptable.<sup>10</sup>

#### Costos de la ERC

Los principales costos asociados a la ERC se relacionan a la terapia de sustitución renal, terapia incorporada en el Régimen de Garantías Explícitas en Salud (RGES) el año 2005.

En Chile no existe evidencia directa del costo de la ERC en la población. Sin embargo, una forma de dimensionar el impacto económico de esta patología en el sistema de salud Chileno sería estimando el costo de la hemodiálisis de los pacientes con ERC en etapa terminal. El año 2017, se estimó en 21.134 el número de personas en tratamiento en peritoneo y hemodiálisis, lo que corresponde al 23% de su presupuesto para el 0.2% de los usuarios del sistema RGES. Ésta estimación de gastos no considera los costos indirectos de la enfermedad, como los años de vida perdidos, los costos por pérdida de fuente de ingresos, los costos de patologías asociadas a la ERC, lo que nos permite concluir que el costo para nuestro país pudiese ser mucho mayor y la carga al sistema de salud mucho más importante.

Las intervenciones precoces pudiesen generar grandes ahorros para el país, es así como un análisis reciente estimó que el ahorro a nivel país de una estrategia preventiva como el uso de Losartán en pacientes diabéticos con ERC, fármaco ampliamente disponible en el primer nivel de atención, podría generar un ahorro de hasta de 33 millones de dólares, por concepto sólo de retardo de inicio de diálisis.<sup>11</sup>

## Tendencia de la ERC en Chile y el mundo

### Mundial

Estimar la tendencia de la ERC en el Mundo es complejo por la definición de la enfermedad y su introducción masiva relativamente reciente. Además, la evolución de la enfermedad por lo general es lenta lo que dificulta estimar con precisión su progresión. Para esto se requiere de seguimiento de un gran número de individuos por períodos de tiempo largos. A esto, se suma que la prevalencia de factores de riesgo y patologías generadoras de ERC son heterogéneas a nivel mundial.

A pesar de lo anterior, diferentes estudios han mostrado una tendencia al aumento de la incidencia de ERC terminal, por ejemplo, un reporte de United States Renal Data System en su edición del año 2015 mostró un aumento entre los años 2006 al 2012 en la prevalencia de ERC terminal en 50 de los 55 países con datos, con un promedio de aumento de un 40.6% (rango -4.2% en Dinamarca a 148% en Tailandia).<sup>12</sup> No obstante, un trabajo reciente en población de Estados Unidos muestran una cierta estabilización de la prevalencia de ERC en etapa 3 y 4 en un 4.8% entre los años 1988 al 1994, un 6.9% entre 2003 al 2004 y un 6.9% entre el 2011 al 2012.<sup>13</sup>

### Chile

En nuestro país no existe evidencia adecuada para estimar la tendencia de la ERC. Sin embargo, el reporte del United States Renal Data System y datos de la encuesta de diálisis de Chile mostraron un aumento entre los años 2006 al 2012 de 32.4% y 27%, respectivamente en la prevalencia de ERC terminal en diálisis.

Al igual que en el caso de Estados Unidos, en Chile, se observa una estabilización (8.5/100.000 hab. el año 2006 y 8.3 por 100.000 habitantes el año 2010, -2%) de la incidencia de pacientes en hemodiálisis.<sup>14</sup> La observación anterior va en línea con el resultado de un análisis recientes que muestran una disminución del incremento de la prevalencia de pacientes en hemodiálisis. Entre los años 2001 y 2005 ésta aumentó un 45%, y entre el 2011 y 2015 sólo un 11%.<sup>15</sup>

Las razones, de esta posible estabilización de la ERC en Chile y en Estados Unidos no están claras, pero es posible que el mejor manejo de los factores de riesgo cardio-renales sean la causa.<sup>13</sup> Lo que pone de manifiesto la necesidad de mantener el control de dichos factores: principalmente la diabetes e hipertensión arterial.

## ¿Qué es la Enfermedad Renal Crónica (ERC)?

Se denomina **ERC** a la alteración de la **función y/o estructura renal** producida por un grupo **heterogéneo de enfermedades o condiciones**, que afectan **distintas estructuras renales** (compartimiento glomerular, intersticial o vascular), en **distintos patrones temporales** (aguda, crónica o episodios) durante **al menos 3 meses**, con implicancias para la salud.

El **diagnóstico** actual de la ERC consiste en demostrar **deterioro de la función renal**, basado en la evaluación de la VFGe o en **demostrar daño estructural** (albuminuria, proteinuria, hematuria, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, o por imágenes [ecografía u otro] o alteraciones histológicas en la biopsia).

La **progresión** de la ERC se debe tanto al daño producido por distintas noxas como por los mecanismos adaptativos del riñón. Por otro lado, los mecanismos involucrados con la progresión se sobreponen con los del **envejecimiento renal normal**, haciendo compleja la distinción entre ambos procesos, además de dificultar el tamizaje y el tratamiento preventivo de la enfermedad.

El **tratamiento** actual de ERC se basa, en líneas generales, en disminuir las noxas o condiciones que producen el daño de la función y/o estructura renal (diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, vasculitis, glomerulopatías, entre otras.) y por otro lado, modular los factores que generan la progresión (proteinuria, hipertensión arterial, hiperfiltración, acidosis, hipeuricemia entre otras).

Actualización 2017

## EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

*¿Debería usarse la medición de creatinina con calibración a estándar IDMS sobre la medición de creatinina sin estándar IDMS en población general y con factores de riesgo renal?*

**Recomendación:** En población general y con factores de riesgo renal se sugiere el uso de medición de creatinina con calibración a estándar IDMS sobre la medición de creatinina sin calibración a estándar IDMS.

**Certeza de la evidencia:** *Baja a favor*

*¿Debería usarse la ecuación CKD-EPI por creatinina sobre MDRD de 4 variables en población general y con factores de riesgo de ERC?*

**Recomendación:** En población general y con factores de riesgo de ERC no se sugiere usar CKD-EPI sobre MDRD en la estimación de VFG. (Tabla 6)

**Certeza en la evidencia:** *Baja en Contra*

### Función Renal

El riñón cumple diversas funciones orgánicas como la producción y procesamiento de hormonas ( Eritropoyetina, Vitamina D, etc. ) y mantención del metabolismo óseo mineral. Sin embargo, la más ampliamente reconocida es la mantención del medio interno, esto se produce por 3 procesos:

1. **Filtración** de sangre por los glomérulos renales para obtener un ultrafiltrado que posee la mayoría de los solutos sanguíneos;
2. **Absorción** de la mayoría del agua del ultrafiltrado y de solutos seleccionados;
3. **Secreción** al lumen tubular de algunas sustancias.

Estos tres procesos producen la orina con moléculas de desechos del metabolismo del organismo.

### Aclaramiento (clearance) renal como estimador de la Filtración Glomerular

A pesar de las diversas funciones del riñón, la evaluación de su función global se hace mediante la filtración glomerular, usando para esto, la medición de la velocidad de eliminación renal de distintas sustancias (endógenas o exógenas), lo que se expresa como volumen plasmático (mL) depurado de la sustancia por unidad de tiempo, esto constituye el concepto de aclaramiento renal.

Para que el aclaramiento renal equivalga a la filtración glomerular, la molécula usada debe tener baja unión a proteínas plasmáticas, su nivel plasmático debe permanecer constante durante el periodo de medición, filtrar libremente por el glomérulo y no tener ni secreción ni absorción tubular. Existen varias moléculas que cumplen razonablemente estas características (Inulina, Sinestrina, Iohexol, Iotalamato, Para-aminohipurato [PAH], Acido dietilentriaminopentaacético [DTPA], Acido etilendiaminotetraacético [EDTA]). Sin embargo, la medición del aclaramiento renal es técnicamente complejo, lo que ha relegado su uso sólo a la investigación.

## Estimación de la Velocidad de Filtración Glomerular (VFGe)

Dado las dificultades técnicas para la medición del aclaramiento renal, en la práctica clínica habitual se recomienda la medición de moléculas endógenas que tienen eliminación principalmente renal como la Creatinina y Cistatina C. Ambas sustancias se pueden medir en sangre, y la VFGe se calcula mediante fórmulas generadas de estudios poblacionales, que consideran variables como el sexo, la edad, la raza y el peso.

La medición de creatinina es económica, fácil y de amplia disponibilidad en nuestro país. En los últimos años se ha generalizado la estandarización de su medición para bajar la variabilidad de resultados entre laboratorios.

El panel de experto sugiere que la estimación de VFG se haga por ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) de 4 variables sobre CKD-EPI, a pesar de que esta última tiene un discreto mejor desempeño. Las razones para esta recomendación subyacen en que MDRD está ampliamente difundida e implementada a lo largo del país, por lo que un cambio pudiese generar confusión con poca ganancia en el desempeño de la fórmula.

**Nunca se debe basar el diagnóstico de ERC en valores alterados de creatinina plasmática. En ese sentido, y al igual que la versión anterior de esta guía, se enfatiza la importancia de que los laboratorios clínicos informen la VFGe, Tabla 6.**

**TABLA 6. ECUACIONES PARA ESTIMACIÓN DE VFG POR CREATININA PLASMÁTICA**

### **MDRD 4 variables**

$$\text{VFGe} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra})$$

Utilizar si el laboratorio que realizó la determinación de creatinina **no posee** su calibrador estandarizado a IDMS.

### **MDRD 4 variables IDMS**

$$\text{VFGe} = 175 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra})$$

Utilizar si el laboratorio que realizó la determinación de creatinina **posee** su calibrador estandarizado a IDMS.

### **CKD-EPI**

$$\text{VFGe} = 141 \times \min(\text{creatinina}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times (1.018 \text{ si es mujer}) \times (1.159 \text{ si es de raza negra})$$

Si es Mujer  $\kappa=0.7$ ,  $\alpha=-0.329$  Si es Hombre  $\kappa=0.9$ ,  $\alpha=-0.411$

Min. (creatinina/ $\kappa$ , 1) significa que el valor se debe usar si es al menos 1, de lo contrario usar 1.

Máx. (creatinina/ $\kappa$ , 1) que si el valor se debe usar si es mayor que 1, de lo contrario usar 1.

Ejemplo: Creatinina 0.9 y paciente es mujer  $\rightarrow$  creatinina/ $\kappa$  = 1.28

Min (creatinina/ $\kappa$ , 1)=1 y máx. (creatinina/ $\kappa$ , 1)=1.28

CKD-EPI sólo se puede utilizar si el laboratorio que realizó la determinación de creatinina tiene su calibrador estandarizado a IDMS.

### **Cockcroft-Gault**

$$\text{Aclaramiento de Creatinina} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)} / 72 \times (\text{creatinina})$$

Multiplicar el resultado por 0.85 si es mujer

Esta fórmula entrega el valor de clearance de creatinina, no la VFGe, **no utilizar** si se pueden usar las otras fórmulas. Existen diversas calculadoras<sup>1</sup> y aplicaciones para móviles inteligentes en línea para la medición de la VFG.

<sup>1</sup> Asociación regional de diálisis y trasplantes renales de la Capital Federal y Provincia de Buenos Aires: [http://www.renal.org.ar/utilitarios\\_filtrado3.php](http://www.renal.org.ar/utilitarios_filtrado3.php)



**Se sugiere que los laboratorios que midan la creatinina posean sus calibradores trazables a estándar IDMS.** El panel consideró que el potencial beneficio es importante al contar con valores de creatinina armonizados entre distintos laboratorios en el país. Consideraron un beneficio valorable por los pacientes el hecho que la armonización mediante la estandarización de los calibradores de creatinina permitiría no repetir el examen de creatinina cuando el paciente realice controles en distintas partes del país. Destacaron la heterogeneidad de laboratorios a nivel del país en cuanto a calibradores de creatinina, por lo que la estandarización sería un hecho deseable. Los costos implicados serían bajos debido a que la aplicación de estándar calibrado a IDMS sólo implicaría cambio del calibrador y no un cambio en la tecnología empleada por los laboratorios que miden creatinina. La opción es factible y sería aceptable porque no implica grandes cambios a los laboratorios que realizan el examen. Por último, **el panel considera deseable que los laboratorios clínicos informen a los clínicos que técnica de medición de creatinina se utilizó y si usaron o no calibración a estándar IDMS.**

El panel destacó el cambio demográfico que vive Chile, donde existe un aumento de inmigración de población afro-americana, por lo que es deseable informar la VFG tanto para raza blanca y afroamericana en el mismo informe del examen de creatinina.

Por último, la medición del aclaramiento de creatinina con recolección de orina de 24 horas, no es mejor a la estimación de la VFG obtenida a partir de ecuaciones, salvo en las situaciones clínicas descritas en la Tabla 7.

#### **TABLA 7. SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE LA ESTIMACIÓN DE LA VFG MEDIANTE EL USO DE ECUACIONES NO SERÍA CONFIABLE**

- Individuos que siguen dietas especiales: vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina. Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular: amputaciones, pérdida de masa muscular, en enfermedades musculares, parálisis.
- Individuos con un índice de la masa corporal inferior a 19 Kg/m<sup>2</sup> ó superior a 35 Kg/m<sup>2</sup>.
- Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- Embarazo.
- Estudio de potenciales donantes de riñón.

Actualización 2017

## EVALUACIÓN DEL DAÑO RENAL

*¿Debería usarse cuantificación de albumina en muestra aislada o Relación albuminuria/creatinuria (RAC) sobre medición de albuminuria en muestra de orina de 12 horas o más, para el diagnóstico de albuminuria en población chilena?*

**Recomendación:** En población chilena se sugiere uso de Albuminuria aislada o RAC sobre albuminuria en muestra de orina 12 horas o más.

**Certeza de la evidencia:** *Baja a favor.*

La orina es el producto final del procesamiento del ultrafiltrado glomerular, y se considera un líquido estéril. Su análisis y estudio ha estado presente en el diagnóstico médico desde los inicios de la humanidad, y es útil en el diagnóstico de muchas enfermedades que afectan al riñón y otros órganos.

En personas sanas, cuando existe indemnidad anatómica y funcional del riñón, existe en la orina una pequeña cantidad de proteínas (como la albúmina) y no debiese existir glóbulos rojos. La presencia de algunos de estos elementos debiese de alertar de la presencia de alteraciones a nivel glomerular o en el árbol genitourinario.

El examen de orina completo y determinación de proteínas en la orina son exámenes baratos, rápidos, ampliamente disponibles en nuestra red asistencial. La determinación de proteínas en un examen de orina completa se realiza, en general mediante tiras reactivas que miden principalmente albúmina, que se hace positivo con valores mayores o iguales a 300mg/dL.

### Observaciones

El panel consideró adecuado el mantener el RAC o albuminuria en muestra aislada para el diagnóstico de ERC porque su uso se encuentra difundido en atención primaria, además de ser parte de los exámenes recomendado por el consenso 2014 de "Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares". En ese mismo sentido, se consideró innecesario el uso de medición de proteinuria de 24 horas, a excepción de condiciones específicas. Sin embargo, una vez diagnosticada la albuminuria severa, y por consiguiente la proteinuria, el seguimiento de las patologías renales (nefropatía diabética, glomerulopatías primarias o secundarias, etc.) se debe hacer con RPC o proteinuria de 24 horas.

Las tiras reactivas (estándar y específica para albúmina), son métodos aceptables de detección, por su alta especificidad y sensibilidad, pero sólo indican concentración, que puede cambiar según el volumen urinario e hidratación. La razón entre la concentración de proteína o albúmina en orina y la creatinina urinaria en una muestra de orina aislada, corrige los errores del volumen urinario y tiene una excelente correlación con los análisis de 24 horas.

### 1. Proteinuria

La excreción normal de proteína, en una muestra de orina aislada, es menor de 30 mg/dL (mg de proteína por 100 mL de orina); la RPC normal en una muestra aislada de orina es menor de 200 mg/g (miligramos de proteína por gramo de creatinina urinaria).

### 2. Albuminuria

La proteinuria persistente (al menos 2 de 3 muestras positivas en un período de 3 a 6 meses) ha sido el marcador clásico de daño renal establecido; la excreción aumentada de albúmina, por su parte,

es un marcador sensible y precoz de daño renal en personas con diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Se considera normal la excreción menor de 30 mg/dL (miligramos de albúmina por 100 mL de orina), en una muestra aislada de orina. Se llama RAC a la razón albúmina/creatinina. Un RAC entre 30 y 300 mg/g (miligramos de albúmina por gramo de creatinina urinaria), se considera albuminuria moderada y valores superiores a 300 mg/g se consideran albuminuria clínica o albuminuria severa<sup>6</sup>, **Algoritmo 2. Tabla 9.**

Cifras de albuminuria moderadamente elevadas de forma aislada, no constituyen un indicador de nefropatía, para serlo ésta debe ser persistente, lo que significa al menos 2 de 3 muestras positivas en un período de 3 a 6 meses, **Algoritmo 2.**

Para detectar proteinuria, se debe efectuar un examen de orina completo (utilizando tira reactiva estándar), en una muestra de orina aislada, de preferencia la primera orina de la mañana:

- Si es positiva (1 ó más +), confirmar mediante un nuevo examen de orina, si vuelve a salir positiva cuantificar la magnitud de la proteinuria mediante la Relación proteinuria creatinuria (RPC) en muestra aislada o albúmina en muestra aislada o RAC, **Algoritmo 2.**
- Si es negativa, en personas con factores de riesgo renales, medir albúmina en muestra aislada o RAC, **Algoritmo 2.**

### 3. Orina Completa

El análisis del sedimento urinario, la búsqueda de microhematuria o leucocituria mediante tira reactiva, en conjunto con la proteinuria, es útil en la detección de ERC e identifica el tipo de enfermedad renal. La presencia de células en la orina (principalmente glóbulos rojos), asociadas o no a proteinuria, sugiere compromiso glomerular, tubulointersticial, vascular o enfermedades urológicas que deben ser descartadas, **Algoritmo 2.**

### 4. Imágenes Renales

Anormalidad de las imágenes renales, habitualmente en una ecotomografía, sugiere enfermedad urológica o nefropatía intrínseca parenquimatosa. La ecotomografía es una herramienta útil en la evaluación de muchos pacientes renales, ya que entrega información sobre:

- Antigüedad de la enfermedad renal
- Presencia de obstrucción de la vía urinaria
- Severidad del daño renal crónico
- Permite hacer el diagnóstico de enfermedad renal poliquística autosómica dominante, urolitiasis, malformaciones y masas renales benignas y malignas.

En casos específicos puede ser necesario realizar eco-doppler, tomografía axial computada o angio-TAC.

Actualización 2017

## TAMIZAJE DE ERC

*¿Debería usarse el tamizaje sobre no tamizaje o cuidado habitual en población de riesgo de ERC?*

**Recomendación: En población de riesgo de ERC se sugiere tamizaje de ERC v/s no tamizaje o cuidado habitual.**

En Chile y en el mundo existe evidencia que demuestra que la ERC está sub-diagnosticada e insuficientemente tratada.<sup>17,18</sup> Esto lleva a la pérdida de oportunidades para la prevención de sus complicaciones, particularmente en pacientes diabéticos con nefropatía. El diagnóstico precoz de la enfermedad para planificar un tratamiento oportuno es recomendable.

El panel de experto consideró que la evidencia presentada fue heterogénea en cuanto a población a la cual se le aplicó el tamizaje (población general, hipertensa, diabéticos) al igual que la estrategia de tamizaje empleada (albuminuria, creatinina plasmática). Sin embargo, y considerando las limitaciones de la evidencia, se sugiere realizar tamizaje a todos los pacientes que poseen factores de riesgo renal, **Tabla 1.**

La estrategia de tamizaje se basa exclusivamente en opinión de experto, **Algoritmo 1 y 2.**

Actualización 2017

## DIAGNÓSTICO

### Definición y clasificación de la ERC

Es una alteración de la función y/o estructura renal, de más de 3 meses de duración, que implica daño en la salud, independiente de la etiología. El diagnóstico de ERC se realiza con uno, o dos, de los siguientes criterios por al menos 3 meses:

1. Disminución de velocidad de filtración glomerular (VFG)
2. Daño renal:
  - a. Alteraciones urinarias (albuminuria, microhematuria, proteinuria)
  - b. Anormalidades estructurales (imágenes)
  - c. Enfermedad renal probada histológicamente (biopsia renal positiva)

En el año 2002 la US National Kidney Foundation kidney disease outcomes quality initiative (NKF-KDOQI) introdujo la definición de 5 estados, basados en la VFGe y la presencia o no de daño renal estructural, **Tabla 8.**

TABLA 8. CLASIFICACIÓN DE LA ERC

Etapa	VFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Descripción
1	≥90	Daño renal con VFG normal o aumentada.
2	60-89	Daño renal con VFG con leve disminución.
3a	59-45	Moderada disminución de VFG, independiente de la evidencia de daño renal estructura.
3b	44-30	
4	29-15	Severa disminución de la VFG, independiente de la evidencia de daño renal estructura.
5	<15	ERC terminal.

El daño renal se debe objetivar en al menos **2 ocasiones con 3 meses de diferencia**, esto con el objeto diferenciar la Injuria Renal Aguda (anteriormente llamado Insuficiencia Renal Aguda) de la ERC, Algoritmo 1.

Una VFGe inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, debe ser confirmado con el resultado de un nuevo examen dentro de un plazo de 2 semanas, para descartar la presencia de Injuria Renal Aguda (**Algoritmo 1**).

TABLA 9. DEFINICIÓN DE ALBUMINURIA<sup>6</sup>

Categoría de albuminuria	
RAC (mg/g)	Descripción
< 30	Normal o ligeramente elevada
30 - 300	Moderadamente elevada
> 300	Severamente elevada

Entre los pacientes con ERC confirmada, la etapa de la enfermedad se basa en la severidad de ésta, determinada por la VFGe. La ERC tiende a ser progresiva y la declinación de la función renal, marcador de dicha progresión, se asocia directamente a un aumento del riesgo cardiovascular y otras complicaciones. Cada etapa de la ERC se asocia a un plan de acción clínico definido, con metas e intervenciones terapéuticas específicas, **Tabla 12**.

Actualización 2017

## TRATAMIENTO DE LA ERC

La ERC es progresiva independiente de su etiología. Los principales factores de riesgo para la progresión son:

1. Hipertensión arterial
2. Hiperglicemia en los pacientes con diabetes mellitus
3. Hiperuricemia
4. Exposición a fármacos nefrotóxicos o tóxicos renales
5. Dislipidemia
6. Acidosis

La evidencia sobre los objetivos de presión arterial (PA) ideales tanto en población general como en pacientes con ERC es controversial. Algunas guías proponen valores de menores a 140/90 mmHg para todos los grupos de pacientes, incluidos los con ERC, y otras proponen valores más bajos en ERC.<sup>19 20</sup>

En Chile, el año 2014 se elaboró el “Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares”. Este Consenso establece un objetivo de PA menor a 140/90 mmHg en pacientes hipertensos sin albuminuria y menor a 130/80 mmHg en aquellas personas con albuminuria moderada o severa. En el mismo documento se señala que “Más importante que el tipo de fármaco que se utilice, es lograr la meta de presión arterial señalada”, sin embargo, en el **grupo de en pacientes con riesgo o con ERC establecida, especialmente si son diabéticos, el uso de IECA o ARAl es mandatorio, y sólo justifica no usarlos la presencia de contraindicaciones o eventos adversos.**

La albuminuria moderada es un indicador precoz de nefropatía atribuible a la diabetes mellitus. La presencia de albuminuria moderada se relaciona la aparición posterior de proteinuria (albuminuria severa) y más adelante con enfermedad renal crónica terminal. Más aún, estudios prospectivos han demostrado que la albuminuria moderada se asocia a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, además de mortalidad y morbilidad cardiovascular. En estas personas, y como se señaló más arriba, una vez diagnosticada la presencia de daño renal con proteinuria significativa mediante RAC (300mg/g) o albuminuria, el **seguimiento se debe realizar mediante índice proteinuria/creatinuria (RPC) o cuantificación de proteinuria de 24 horas**, ya que no se ha demostrado una asociación entre albuminuria y progresión a ERC terminal, por lo tanto, en el seguimiento de estos pacientes RPC o proteinuria de 24 horas son los exámenes de elección.

El control de la presión arterial es el aspecto más importante en la prevención de la progresión de la enfermedad renal. En un paciente diabético con presión arterial elevada, los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son los fármacos de primera línea. En caso de requerir un fármaco adicional para el logro de la meta, preferir un diurético y posteriormente un bloqueador de los canales de calcio, si fuera necesario. **No combinar un IECA con un ARA II.**

El control glicémico en los pacientes diabéticos, HbA1c <7%, también ha demostrado disminuir la velocidad de progresión de ERC.<sup>21</sup> sin embargo, la meta depende del nivel de fragilidad de las personas, Tablas 10 a 12.<sup>6</sup>

Los niveles elevados de colesterol LDL, además de ser un factor de riesgo cardiovascular, constituye un factor de riesgo independiente de progresión de la ERC. Aunque no hay consenso, el objetivo terapéutico en estos pacientes es lograr al menos un colesterol LDL <100 mg/dL e idealmente <70 mg/dL en personas de alto riesgo cardiovascular<sup>51</sup>.

**TABLA 10. OBJETIVOS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN ADULTOS MAYORES CON DIABETES MELLITUS SEGÚN GRADOS DE FRAGILIDAD.<sup>6</sup>**

Estado del Paciente	HbA1c
Saludable, independiente (pocas comorbilidades, con integridad funcional y cognitiva)	7 - 7,5%*
Frágil	< 8%
Estado de salud muy complejo (comorbilidades crónicas en etapa terminal; declinación funcional o cognitiva severa)	< 8,5%**

\*Puede considerarse una meta menor en pacientes saludables, con expectativa de vida más de 10 años, sin tendencia a hipoglicemia y la meta se logre con terapia simple y con uso de fármacos con bajo riesgo de hipoglicemia.

\*\*En paciente con cuidados al fin de la vida sólo evitar hiperglicemia sintomática.

**TABLA 11. CRITERIOS DE FRAGILIDAD EN PACIENTES DIABÉTICOS**

- Mayor de 75 años
- Comorbilidades crónicas significativas
- Desnutrición según IMC < 23 Kg/m<sup>2</sup>
- Dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel ≤ 60)
- Expectativa de vida < 5 años
- Caídas frecuentes
- Depresión severa
- Deterioro cognitivo moderado a severo
- Alto riesgo social y económico

La conducta a seguir y las metas de tratamiento son distintas en las personas con ERC con o sin diabetes, Tabla 12.

**TABLA 12. MANEJO DE LAS PERSONAS CON Y SIN ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS SEGÚN ETAPA DE ERC\***

Personas con diabetes mellitus			
Presencia ERC	Tratamiento	Objetivos del Tratamiento	Seguimiento
No	Control de Factores de Riesgo, Tabla 1.	PA $\leq$ 140/90 mmHg HbA1c $<$ 7%,*** Colesterol LDL $<$ 70-100 mg/dL	Cada 12 meses con VFGe, RAC y orina completa.
Etapa 1 y 2 con RAC 30-300mg/g	-IECA o ARAII** y considerar uso de diurético	PA $\leq$ 130/80 mmHg; HbA1c $<$ 7%,*** Colesterol LDL $<$ 70-100 mg/dL; Reducción de la RAC inicial entre 30 y 50%	Si no se logran los objetivos terapéuticos en un plazo máximo de 6 meses, referir para evaluación por nefrólogo y co-manejo posterior.
Etapa 1 y 2 con RAC $>$ 300mg/g	-Intensificar control metabólico	PA $\leq$ 130/80 mmHg; HbA1c $<$ 7%,*** Colesterol LDL $<$ 70-100 mg/dL	Interconsulta a nefrología y co-manejo posterior.
Etapa 3, independiente de RAC.	-IECA o ARAII** -Intensificar control metabólico	PA $\leq$ 130/80 mmHg; HbA1c $<$ 7%,*** Colesterol LDL $<$ 70-100 mg/dL	Interconsulta a nefrología y co-manejo posterior. Ver algoritmo 1 y 2 además de la Tabla 3 y 13.
Etapa 4 y 5	Manejo Especialista. Tabla 3 y 13 para protocolo de derivación.		

Personas sin diabetes mellitus			
Presencia ERC	Tratamiento	Objetivos del Tratamiento	Seguimiento
No. Factores de riesgo (Tabla 1).	Control de Factores de Riesgo, Tabla 1	PA $\leq$ 140/90 mmHg; LDL $<$ 70-100mg/dL	Cada 12 meses con VFGe, RAC y orina completa.
Etapa 1 y 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de los factores de riesgo</li> <li>Iniciar tratamiento anti hipertensivo si tiene indicación por valores de PA, preferir IECA o ARAII** en presencia de proteinuria y considerar uso de diuréticos.</li> </ul>	PA $\leq$ 140/90 si no existe albuminuria significativa PA $\leq$ 130/80 mmHg si existe albuminuria moderada o severa LDL $<$ 70-100 mg/dL	Control cada 3 a 6 meses con VFGe, RAC y orina completa. Ver Tabla 3 y 13 para derivación según pertinencia.
Etapa 3	Igual que etapa 1 y 2		Ver algoritmo 1 y 2 además de la Tabla 3 y 13
Etapa 4 y 5	Derivación al nefrólogo, ver Tabla 3 y 13 para protocolo de derivación y rapidez de la derivación.		

\* Ausencia de enfermedades sistémicas.

\*\*Controlar K plasmático y de creatinina a la semana de inicio de tratamiento con IECA o ARAII.

\*\*\* las metas de HbA1c son más flexibles en adultos mayores, según su nivel de fragilidad, tabla 13 y 14.



Se debe maximizar los esfuerzos en todos los niveles atención para lograr los objetivos terapéuticos en los pacientes diabéticos con ERC etapas 1 y 2. Si éstos no se logran en un plazo de 3 a 6 meses, el paciente debe ser referido al especialista.

El uso de IECA o ARAlI, en pacientes con ERC en etapa 3 o más avanzado, especialmente en personas con antecedente de diabetes mellitus, aumenta el riesgo de hiperkalemia. En consideración, es imperativo controlar el potasio plasmático a la semana de inicio del tratamiento con estos fármacos. Se considera una cifra de riesgo antes de iniciar la terapia de potasio mayor a 5,5 mEq/L. El nefrólogo podrá hacer una contra-referencia del paciente con indicaciones de seguimiento a nivel de la atención primaria y co-manejo posterior.

#### Actualización 2017

El inicio de IECA o ARAlI en pacientes con ERC en etapas de ERC 3 o mayor aumenta el riesgo de injuria renal aguda, por lo que el control de la función renal (VFGe, creatinina y nitrógeno ureico) una semana posterior al inicio de estos fármacos es fundamental. Por los mecanismos de acción de estas drogas un deterioro de la función renal es **esperable**. A pesar de ello, deterioros muy marcados, definido como la caída de más de un 25% de la VFGe o incrementos de más de un 30% del valor de creatinina en comparación al basal, son una indicación para la discontinuación del fármaco.<sup>20</sup>

Actualización 2017

## DERIVACIÓN AL NEFRÓLOGO

*¿La derivación al nefrólogo en etapa 3b de la ERC sobre derivación en etapa 1,2 o 3a mejora el pronóstico de los pacientes con ERC?*

**Recomendación: En pacientes con ERC en Chile se sugiere la derivación al nefrólogo en etapa 3b sobre derivación en etapa 1,2 o 3a.**

**Certeza en la evidencia: Muy baja a favor.**

**El panel consideró que la evidencia es insuficiente para establecer un valor específico de VFGe para la derivación.**

Por observación clínica, el panel consideró que en los pacientes **mayores de 65 años con VFGe entre 60 a 45mL/min/1.73m<sup>2</sup>** sin otras alteraciones clínicas (orina completa sin alteraciones, hipertensión de fácil manejo, deterioro normal de la VFGe) la progresión a ERCT es lenta. El deterioro, en gran medida, responde al envejecimiento y disminución normal de la función renal. Se sugiere mantener a este grupo en control en el nivel primario de atención.

En personas menores de 65 años con diagnóstico de ERC (y VFGe<60mL/min/1.73m<sup>2</sup> o albuminuria severa) derivar al especialista para evaluación y planificación del manejo, **Algoritmos 1, 2.**

Se debe determinar, cuando sea posible, la causa primaria de enfermedad renal en todos los pacientes, a pesar que la alteración de la función renal es en la mayoría de las veces multifactorial. Más aún, la enfermedad renal puede ser la primera o la presentación más dramática de una enfermedad sistémica grave. Aún, cuando la causa primaria parezca evidente, la posibilidad de una causa grave subyacente como vasculitis, lupus u otra condición debe ser considerada en pacientes con:

- Examen de orina alterado (proteinuria, hematuria, cilindros o una combinación de éstos).
- Declinación acelerada de la función renal (Enfermedad Renal Rápidamente Progresiva) caída de la VFGe de más de un 50% en un plazo de semanas hasta 3 meses.
- Episodios repetidos de deterioro de la función renal en ausencia de factores de riesgo.
- Síntomas o signos sugerentes de enfermedad sistémica.
- Comienzo brusco y grave de los síntomas (ej. edema no relacionada a una enfermedad cardíaca o hepática).

En caso de requerir estudios en mayor profundidad o no poder establecer la etiología, referir a especialista para una evaluación.

Ocasionalmente el tamizaje identificará una enfermedad sistémica grave o una etapa temprana de una enfermedad aguda. En estos pacientes con sedimentos urinarios activos (cilindros de glóbulos rojos, cilindros celulares con o sin proteína), síntomas físicos o disfunción renal grave sin explicación, se debe referir cuanto antes al especialista, Tabla 3.

Para mejorar la eficiencia de referencia al especialista el paciente debe ser referido con los siguientes exámenes, Tabla 13.

**TABLA 13. EXÁMENES PARA LA DERIVACIÓN A NEFRÓLOGO**

Actualización 2017

1. Registro de presión arterial
2. Creatinina plasmática
3. Orina completa
4. RAC y/o Albuminuria. Si RAC>300mg/g solicitar relación Proteinuria creatininuria muestra aislada.
5. Electrolitos plasmáticos
6. Bicarbonato venoso estándar
7. Registro de presión arterial
8. Si es diabético hemoglobinas y resultado de fondos de ojo. ¡IMPORTANTE!
9. Perfil bioquímico

Actualización 2017

## INJURIA RENAL AGUDA (IRA)

Se define como IRA al deterioro agudo (dentro de días) de la función renal, de una magnitud igual o superior al aumento de la creatinina plasmática de 0.3mg/dL.<sup>22</sup>

En los últimos años ha aumentado la evidencia sobre el efecto deletéreo de la IRA tanto en la mortalidad general y en el pronóstico renal a largo plazo. Cualquier deterioro de la función renal, sobre todo en pacientes hospitalizados, aumenta el riesgo de mortalidad, el riesgo de ERC y de ERC terminal. Por este motivo, se hace perentorio el diagnóstico de IRA.

Pesquisar los factores de riesgo de IRA, e instaurar medidas preventivas frente a factores precipitantes de esta, Tabla 14.<sup>22</sup> En la práctica clínica habitual, el principal factor de riesgo es la presencia de ERC, en cualquier etapa, sobre todo si el paciente está en tratamiento con IECA o ARaII. El **riesgo de IRA aumenta considerablemente cuando el paciente presenta episodios de disminución del volumen intravascular efectivo** (principal factor precipitantes), como en cuadros de deshidratación aguda (diarrea o vómitos profusos, fiebre, compromiso de conciencia sin acceso al agua, etc.), cuadros sepsis severa, descompensación de insuficiencia cardíaca o hepática. En estas circunstancias se recomienda **suspender el IECA o ARA II y reiniciarlo una vez se compense el volumen intravascular.**

**TABLA 14. FACTORES DE RIESGO DE INJURIA RENAL AGUDA**<sup>22,23</sup>

1. Presencia de ERC de etapa 3 en adelante
2. Uso de IECA o ARaII
3. Mayor o igual de 60 años
4. Diabetes mellitus
5. Insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática o insuficiencia respiratoria
6. Sepsis severa
7. Enfermedad ateromatosa difusa
8. Índice de Masa Corporal  $\geq 32$  Kg/m<sup>2</sup>

Actualización 2017

## FÁRMACOS EN ERC

En los fármacos con metabolización a nivel renal se debe ajustar la dosis según la función renal, o evitar su uso en casos específicos. Para el ajuste de la dosis de estos fármacos existen documentos y herramientas digitales para hacer el cálculo. La Tabla 15 muestra algunas de las drogas en las que se debe ajustar la dosis en personas con ERC. Además, se mencionan enlaces a páginas web y aplicaciones móviles para descargar en teléfonos celulares que son de fácil uso para el clínico para el ajuste de fármacos según función renal.

### TABLA 15. MEDICAMENTOS DE USO HABITUAL QUE REQUIEREN AJUSTAR SU DOSIS EN PACIENTES CON ERC

(lista referencial en orden alfabético)

AINEs*	Espironolactona	Levofloxacino
Aciclovir	Fenofibrato	Litio
Alopurinol	Gadolinio (medio de contraste de Resonancias Magnéticas) **	Metformina***
Amoxicilina	Gabapentina	Metoclopramida Nitrofurantoina
Ampicilina	Glibenclamida	Penicilina
Analgésicos Opioides	Glicazida	Ranitidina
Ciprofloxacino	Glipizida	Tetraciclinas
Colchicina	Insulina	
Digoxina		

\*Evitar su uso, si es necesario el más seguro es el acetaminofeno .

\*\*Riesgo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica, Con Cuidado con VFGe 30-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> , contraindicado <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>\*\*\*Con Cuidado con VFGe 30-60mL/min, contraindicado < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

#### Link para página web que muestra ajuste de dosis en ERC

- [www.drugs.com](http://www.drugs.com)

#### Link para aplicaciones de ajuste de dosis de fármacos en teléfonos móviles:

- Drug.com  
Android: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.drugscom.app>  
Iphone: <https://itunes.apple.com/us/app/drugs.com/id599471042>
- Medscape  
Android: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.medscape.android>  
Iphone: <https://itunes.apple.com/us/app/medscape/id321367289?mt=8>

## ANEXO

### Síntesis de la Evidencia y Consenso de Panel de Experto

#### 1. ¿Debería usarse la medición de creatinina con calibración a Estándar IDMS sobre la medición de creatinina sin estándar IDMS en población general y con factores de riesgo renal?

**TABLA 1. PREGUNTA PICO DE ESTÁNDAR IDMS EN MEDICIÓN DE CREATININA SÉRICA**

<b>Población</b>	Población general. Adultos con factores de riesgo de ERC.
<b>Estrategia a probar</b>	Medición de creatinina mediante técnica con calibración a estándar IDMS
<b>Estrategia comparadora</b>	Medición de creatinina mediante técnica sin calibración a estándar IDMS
<b>Resultados</b>	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Correlación</li> <li>▸ Concordancia</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Sensibilidad</li> <li>▸ Especificidad</li> <li>▸ VPP</li> <li>▸ VPN</li> <li>▸ Área bajo la curva (ROC)</li> <li>▸ Odds Ratio de los test diagnóstico</li> </ul>
<b>Diseño de los estudios</b>	Meta-análisis de estudios de cohortes o estudios observacionales.
<b>Estrategia de revisión</b>	<p><b>Revisión de las bases de datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Epistemonikos</li> <li>▸ Cochrane Database of Systematic Reviews</li> <li>▸ DARE</li> <li>▸ Pubmed Health</li> </ul>

**TABLA 2. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE MEDICIÓN DE CREATININA SÉRICA A ESTÁNDAR IDMS**

Estudio	Tipo de estudio	Comentarios
<b>Myers 2006</b> <sup>24</sup>	Recomendación de expertos	Recomienda una estandarización en la medición de creatinina sérica. Describe las distintas técnicas de medición de creatinina y sus fuentes de variabilidad. Recomienda estandarizar a calibrador IDMS como una de las soluciones a la variabilidad inter-laboratorio.

A nivel mundial existe una iniciativa liderada por National Kidney Disease Education Program para estandarizar la medición de creatinina plasmática con el objeto de armonizar los valores entre los distintos laboratorios, y disminuir la variabilidad existente. El objetivo es lograr una estimación más exacta de la VFG mediante creatinina, con este fin ha solicitado a todos los laboratorios a usar calibradores con trazabilidad a Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS).

Se buscó en la literatura metanálisis que abordaran la pregunta expuesta. Sin embargo, no se encontraron estudios que abordaran la pregunta con los resultados pre-especificados. Se encontró una recomendación de expertos para el uso de estandarización a IDMS.<sup>24</sup>

<b>1. Certeza de la Evidencia</b>				<b>Beneficios</b>			
<b>Riesgos</b>							
Alta	Moderada	Baja	Muy Baja	Muy Baja	Baja	Moderada	Alta
<b>2. Balance de riesgos y beneficios</b>							
<b>¿Son los beneficios de magnitud importante?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los potenciales daños de pequeña magnitud?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los beneficios grandes en relación a los potenciales daños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>3. Valores y preferencias</b>							
<b>¿Cuáles son los valores y preferencias de los potenciales usuarios?</b>							
Hay certeza que la mayoría rechazaría la intervención	La mayoría podría rechazar la intervención	Los valores y preferencias son inciertos y es difícil estimarlos	La mayoría podría aceptar la intervención	Hay certeza que la mayoría aceptaría la intervención			
<b>4. Uso de recursos</b>							
<b>¿Son los recursos involucrados pequeños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Es el costo pequeño en relación al beneficio neto?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>5. Otras consideraciones</b>							
<b>¿Es la opción aceptable para los actores clave?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿La opción es factible de implementar?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>Señale el balance entre las consecuencias favorables (beneficios) y las consecuencias desfavorables (riesgos y costos).</b>							
Las consecuencias desfavorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias favorables en todos o casi todos los casos	Las consecuencias desfavorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias favorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias desfavorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias desfavorables en todos o casi todos los casos				
<b>RECOMENDACIÓN: En población general y con factores de riesgo renal el MINSAL se sugiere el uso de medición de creatinina con calibración a estándar IDMS sobre la medición de creatinina sin calibración a estándar IDMS.</b>							
Certeza de la evidencia: <b>Baja a favor.</b>							
<b>Comentario:</b> El panel de experto consideró el nivel de evidencia muy baja. Sin embargo, consideró que el potencial beneficios es importante al poder contar con valores de creatinina armonizados entre distintos laboratorios en el país. Consideraron un beneficio valorable por los pacientes el hecho de que la armonización con estandarización de la creatinina, esto permitiría no repetir la creatinina cuando el paciente se realice controles en distintas partes del país. Destacaron la heterogeneidad de laboratorios a nivel del país en cuanto a calibradores de creatinina, por lo que la estandarización sería un hecho deseable. Los costos implicados serían bajos debido a que la aplicación de estándar calibrado a IDMS sólo implicaría cambio del calibrador y no un cambio en la tecnología empleada por los laboratorios que miden creatinina. La opción es factible y sería aceptable porque no implica grandes cambios a los laboratorios que realizan el examen. Por último, el panel considera deseable que los laboratorios clínicos informen a los clínicos que técnica de medición de creatinina usaron para la medición y si usaron calibración a estándar IDMS.							

## 2. ¿Debería usarse el tamizaje de ERC v/s no tamizaje o cuidado habitual en población de riesgo de ERC?

**TABLA 3. PREGUNTA PICO SOBRE TAMIZAJE DE ERC EN POBLACIÓN DE RIESGO DE ERC**

<b>Población</b>	Adultos con factores de riesgo (Diabetes, hipertensión, antecedentes familiares de ERC, antecedente de AKI, etc.)
<b>Estrategia a probar</b>	Tamizaje con VFG (medida o estimada) y/o proteinuria y/o hematuria.
<b>Estrategia comparadora</b>	No tamizaje o Cuidado usual
<b>Resultados</b>	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Mortalidad general</li> <li>▸ Mortalidad cardiovascular</li> <li>▸ Morbilidad cardiovascular</li> <li>▸ Enfermedad renal crónica terminal</li> <li>▸ Ingresos hospitalarios</li> <li>▸ Calidad de vida</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Costos-efectividad</li> </ul>
<b>Diseño de los estudios</b>	▸ Meta-análisis de estudios RCT, cohortes o estudios observacionales.
<b>Estrategia de revisión</b>	<p><b>SerRevisión de las bases de datos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Epistemonikos</li> <li>▸ Cochrane Database of Systematic Reviews</li> <li>▸ DARE</li> <li>▸ Pubmed Health</li> </ul>

TABLA 4. RESUMEN DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS PARA USO DE TAMIZAJE EN DETECCIÓN DE ERC

Estudio	Población	Tipo de estudios incluidos	Estrategia de Tamizaje	Variables	Comentarios
<b>Fink 2012</b> <sup>25</sup>	Adultos con CKD 1-3	RCT	-	-	No se encontraron estudios que evaluaran utilidad del tamizaje o seguimiento.
<b>Komenda 2014</b> <sup>26</sup>	Población general, hipertensos y diabéticos	No se indica	-	Datos de costo efectividad: QALY <sup>a</sup> LYG <sup>b</sup> Comparado entre tamizaje v/s cuidado usual o no tamizaje	No se hizo metanálisis por heterogeneidad de los estudios
<b>Krogsbøll 2015</b> <sup>27</sup>	Población general y con patologías Nivel comunitario o hospitalario.	RCT	Tiras urinarias	Mortalidad Mortalidad Cardiovascular Mortalidad por cáncer Enfermedad Renal crónica terminal	No se encontraron estudios que evaluaran utilidad del tamizaje o seguimiento.
<b>Wu 2013</b> <sup>28</sup>	Población general	RCT Cohorte Casos-Control Transversales	Relación albuminuria creatinina (RAC) Albuminuria	LYG QALY Baja de eventos cardiovasculares Detección de progresión acelerada de ERC	No se hizo metanálisis por heterogeneidad de los estudios
<b>Farmer</b> <sup>29</sup> <b>2014</b>	Pacientes diabéticos	RCT de uso de IECA o ARAII en pacientes con DM tipo 1 y 2.	Albuminuria	Modelamiento de costo-efectividad de distintos tiempo de toma de tamizaje.	

**a. LYG:** Life of years gained (año de vida ganados). Es una medida de costo-efectividad, que evalúa el costo de una intervención de salud en cuanto a cada año de vida ganado.

**b. QALY:** Quality-adjusted life years (Año de vida ganados con buena salud) Es una medida de costo-efectividad, que evalúa el costo de una intervención de salud en cuanto a cada año de vida ganado con buen estado de salud.

Se realizó búsqueda de la literatura con estrategia expuesta en sección de método. Se detectaron 5 revisiones sistemáticas que abordaron como pregunta la utilidad de tamizaje para el diagnóstico de ERC.<sup>25-29</sup> Cuatro de ellas evaluaron la utilidad de detección de proteinuria y/o albuminuria.<sup>26-29</sup> Una de ellas evaluó la frecuencia ideal de albuminuria para detectar ERC temprana usando datos de estudios clínicos y modelamiento de costo-efectividad.<sup>29</sup> Una revisión evaluó la utilidad de VFGe.<sup>26</sup> No detectamos estudios que evaluaran los resultados críticos propuesto en la elaboración de la guía.

Tres trabajos muestran resultados de costo-efectividad.<sup>26,28,29</sup> La calidad de los estudios en general fue baja o muy baja. Dada la heterogeneidad de los estudios primarios de cada revisión sistemática, ningún estudio pudo realizar un meta-análisis de los resultados. Una de las revisiones encontró un perfil de costo efectividad a favor de uso de VFGe y medición de proteinuria en población diabética e hipertensa, sobre población general y población no hipertensa no diabética. Por ejemplo, el valor de QALY por tamizaje por proteinuria en diabéticos e hipertensos fue alrededor de U\$ 44.000 y 73.000 respectivamente en comparación de U\$ 279.000 en población no diabética y no hipertensa



y de U\$160.000 en población general, en este trabajo se definió como umbral para considerar una intervención costo-efectiva aquella que costara menos de \$50.000 dólares por QALY<sup>26</sup>. Por otro lado, un análisis realizado por National Health Service en Reino Unido estimó que la frecuencia más costo-efectiva de albuminuria moderada en población diabética tanto tipo 1 y 2 fue anual.<sup>29</sup>

<b>1. Certeza de la Evidencia</b>		<b>Beneficios</b>					
<b>Riesgos</b>							
Alta	Moderada	Baja	Muy Baja	Muy Baja	Baja	Moderada	Alta
<b>2. Balance de riesgos y beneficios</b>							
<b>¿Son los beneficios de magnitud importante?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los potenciales daños de pequeña magnitud?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los beneficios grandes en relación a los potenciales daños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>3. Valores y preferencias</b>							
<b>¿Cuáles son los valores y preferencias de los potenciales usuarios?</b>							
Hay certeza que la mayoría rechazaría la intervención	La mayoría podría rechazar la intervención	Los valores y preferencias son inciertos y es difícil estimarlos	La mayoría podría aceptar la intervención	Hay certeza que la mayoría aceptaría la intervención			
<b>4. Uso de recursos</b>							
<b>¿Son los recursos involucrados pequeños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Es el costo pequeño en relación al beneficio neto?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>5. Otras consideraciones</b>							
<b>¿Es la opción aceptable para los actores clave?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿La opción es factible de implementar?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>Señale el balance entre las consecuencias favorables (beneficios) y las consecuencias desfavorables (riesgos y costos).</b>							
Las consecuencias desfavorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias favorables en todos o casi todos los casos	Las consecuencias desfavorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias favorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias desfavorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias desfavorables en todos o casi todos los casos				
<b>RECOMENDACIÓN: En población de riesgo de ERC se sugiere uso tamizaje de ERC v/s no tamizaje o cuidado habitual.</b>							
Certeza de la evidencia: <b>Baja a favor.</b>							
<b>Comentario:</b> El panel de experto consideró que la evidencia presentada fue heterogénea en cuanto a población a la cual se le aplicó el tamizaje (población general, hipertensa, diabéticos) al igual que la estrategia de tamizaje empleada (albuminuria, creatinina plasmática). Sin embargo, y dada las limitaciones de la evidencia actual sugieren realizar tamizaje a todos los pacientes que poseen factores de riesgo renal. La estrategia de tamizaje es basada exclusivamente en opinión de experto, pero el panel lo consideró razonable a la luz de la evidencia actual.							

### 3. Debería usarse la ecuación CKD-EPI por creatinina sobre MDRD de 4 variables en población general y con factores de riesgo de ERC.

**TABLA 5. PREGUNTA PICO PARA ECUACIONES A BASE DE CREATININA SÉRICA PARA ESTIMAR LA VFG**

<b>Población</b>	Adultos ( $\geq 18$ años) Población con factores de riesgo de ERC
<b>Test a probar</b>	CKD-EPI (creatinina plasmática)
<b>Test comparador</b>	MDRD
<b>Gold Estándar</b>	VFG medida por (clearance de inulina, iohexol, iotalamato, para-aminohipurato [PAH], ácido dietilentríaminopentaacético [DTPA], ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]).
<b>Resultados</b>	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Mortalidad general</li> <li>▸ Mortalidad cardiovascular</li> <li>▸ Morbilidad cardiovascular</li> <li>▸ Enfermedad renal crónica terminal</li> <li>▸ Ingresos hospitalarios</li> <li>▸ Calidad de vida</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Exactitud (P30)</li> <li>▸ Sesgo</li> <li>▸ Precisión</li> <li>▸ Sensibilidad</li> <li>▸ Especificidad</li> <li>▸ Área bajo la curva (ROC)</li> <li>▸ Índice de clasificación neto</li> </ul>
<b>Diseño de los estudios</b>	Estudios diagnósticos
<b>Estrategia de revisión</b>	Más de 100 estudios diagnósticos Uso de estandarización internacional para creatinina y cistatina.

**TABLA 6. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS SISTEMÁTICAS PARA COMPARACIÓN DE ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DE VFG A BASE DE CREATININA SÉRICA.**

Estudio	Test Índice	País y Población	Resultado	Comentarios
<b>Bjoerk 2012</b> <sup>30</sup>	MDRD CKD-EPI crea	Suecos Pacientes sin Trasplante renal ≥16 años Excluye pacientes en diálisis	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Índice de clasificación neta	El grupo de datos incluyó a pacientes más de una vez. No se validó la ecuación para subgrupos
<b>Iliadis 2011</b> <sup>31</sup>	MDRD CKD-EPI crea	Pacientes griegos con DM2 Blancos Promedio de edad de 65 años	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Sensibilidad	Cistatina C no es estandarizada, solo se revisaron las ecuaciones por creatinina
<b>Inker 2012</b> <sup>32</sup>	CKD-EPI crea CKD-EPI cista CKD-EPI crea+cista	EEUU Grupo de validación 4 estudios (NephroTest, Steno, RASS y Lund CKD) Se excluyeron Trasplantados renales. 53% DM, 3% negros Edad promedio 50 años.	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Índice de clasificación neta	
<b>Kilbride 2013</b> <sup>33</sup>	MDRD 4 variables CKD-EPI crea CKD-EPI cista CKD-EPI crea+cista	Reino Unido ≥74años Centro de atención renal o comunitaria. Excluidos los pacientes en diálisis.	Exactitud (P30) Sesgo Precisión	Sólo ancestros europeos. No se puede hacer análisis de grupos étnicos.
<b>Kong 2013</b> <sup>34</sup>	MDRD CKD-EPI crea	China 70% ERC 30% sanos Promedio 48 años	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Sensibilidad Especificidad	Población China
<b>Koppe 2003</b> <sup>35</sup>	MDRD CKD-EPI crea	Francia ≥70años Blancos Centro único para descartar ERC por test de inulina	Exactitud (P30) Sesgo Precisión	
<b>Levey 2009</b> <sup>36</sup> <b>información adicional de subgrupos de Stevens 2010</b> <sup>37</sup>	MDRD CKD-EPI crea	EEUU Grupo de validación externa de 16 estudios. 28% DM, 10% negros, 16% donantes, 29% receptores renales. Edad promedio 50años	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Índice de clasificación neta Para VFGe <60mLmL/min/1,73m2 Sensibilidad Especificidad	El sesgo en CKD-EPI entre Levey y Stevens difieren

<b>Michels 2010</b> <sup>38</sup>	MDRD abreviada CKD-EPI crea	Países Bajos Potenciales donantes o sujetos a los que se les midió VFG por razones clínicas. mVFG $\geq 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ Edad promedio 50 años	Exactitud (P30) Sesgo Precisión	Se excluyeron 40% de los pacientes por no registrar la altura (n=271)
<b>Murata 2011</b> <sup>39</sup>	MDRD CKD-EPI crea	USA Todos los pacientes sometidos a clearance de Iodotalamato. Edad promedio 50 años	Exactitud (P30) Sesgo sólo para los subgrupos. Para potenciales donantes Sensibilidad Especificidad	Pocos sujetos no caucásicos para hacer estimaciones por etnicidad.
<b>Nyman 2011</b> <sup>40</sup>	MDRD CKD-EPI crea CKD-EPI cista CKD-EPI crea+cista	Suecos Pacientes derivados para determinación de VFG. Caucásicos 100% Edad media Edad media 60 años Mujeres 44%	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Índice de clasificación neta	
<b>Schaeffner 2012</b> <sup>41</sup>	MDRD CKD-EPI crea CKD-EPI cista CKD-EPI crea+cista	Alemania $\geq 70$ años (promedio 79) Sólo blancos No se consideraron diálisis.	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Se calculó Sensibilidad Especificidad	
<b>Stevens 2008</b> <sup>42</sup>	MDRD CKD-EPI crea	Grupo de validez externa Francia Muestra total Edad promedio 52 años 37% Mujeres, 53% negros, 43% blancos, 4% otros. 13% diabetes. Validez Externa Edad promedio 59 años 29% Mujeres, 8% negros, 79% blancos, 13% otros. 22% diabetes.	Exactitud (P30) Sesgo Precisión	Análisis subgrupo racial usó todo la muestra Cistatina C no estandarizada.
<b>Teo 2011</b> <sup>43</sup>	MDRD CKD-EPI crea	Singapur ERC estable >21 años VFGe o mVFG 10-90 mL/min/1,73m <sup>2</sup> Edad promedio 58 años 40.5% Chinos, 32% Malasios, 27.5% Indios-otros	Exactitud (P30) Sesgo Precisión Sensibilidad Especificidad	
<b>Teo 2012</b> <sup>44</sup>	CKD-EPI crea CKD-EPI cista CKD-EPI crea+cista	Misma población Teo 2011	Exactitud (P30) Sesgo Precisión	Reporta ecuación con coeficiente para población China.

**TABLA 7. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA: MDRD V/S CKD-EPI**

Evaluación de la Calidad de Evidencia										Efecto	Calidad	Tipo Resultado
Numero de Estudios	Diseño	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Limitaciones en la pertinencia de la evidencia	Imprecisión	Otro	Número de sujetos	Mediana IC [95%] y rango				
<b>P30 a MDRD</b> <sup>30,31,33-36,38-43</sup>												
12	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	14.174	Mediana :P30 80% [77-83%] Rango P30:70 a 85%	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		
<b>P30 a CKD-EPI</b> <sup>30-36,38-43</sup>												
13	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	15.653	Mediana :P30 83% [80-85%] Rango P30:72 a 85%	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		
<b>Sesgo b MDRD</b> <sup>30,31,33-36,38-43</sup>												
12	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	14.174	Mediana Sesgo 1.2 [0.5-2.1] Rango Sesgo:-5.5 a 14.6	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		
<b>Sesgo b CKD-EPI</b> <sup>30-36,38-43</sup>												
13	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	No	15.653	Mediana Sesgo -0.44 [-1.57, 0.69] Rango Sesgo:-3.7 a 12.3	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		
<b>Precisión c MDRD</b> <sup>* 30,31,33,34,36,38,40-43</sup>												
10	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	No	9.072	Mediana Precisión 13.8 [12.4, 14.9] Rango Precisión :8-23.4	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		
<b>Precisión c CKD-EPI</b> <sup>*30-34,36,38,40-43</sup>												
11	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	No	10.191	Mediana Precisión 13 [NR] Rango Precisión:8-20.5	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		
<b>Sensibilidad d para detectar ERC etapa ≥3** MDRD</b> <sup>31,36,39,41,43</sup>												
5	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	4.875	Mediana Sensibilidad 0.87 [0.80-0.92] Rango Sensibilidad:0.53-0.95	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		
<b>Sensibilidad d para detectar ERC etapa ≥3** CKD-EPI</b> <sup>31,36,39,41,43</sup>												
5	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	4.875	Mediana Sensibilidad: 0.89 [0.83-0.93] Rango Sensibilidad:0.50-0.91	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante		

Especificidad e para detectar ERC etapa ≥3** MDRD <sup>31,36,39,41,43</sup>									
5	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	4,875	Mediana Especificidad: 0.90 [0.86-0.93] Rango Especificidad : 0.78-0.98	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante
Especificidad e para detectar ERC etapa ≥3** CKD-EPI <sup>31,36,39,41,43</sup>									
5	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	4,875	Mediana Especificidad: 0.88 [0.84-0.92] Rango Especificidad : 0.85-0.98	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante
Área Bajo la Curva ROC f MDRD <sup>31</sup>									
1	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	448	Área bajo la curva ROC para umbral de VFGe ≤ 60 mlml/ min/1.73m <sup>2</sup> [95% IC] 0.947 [0.917-0.968]	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante
Área Bajo la Curva ROC f CKD-EPI crea <sup>31</sup>									
1	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	448	Área bajo la curva ROC para umbral de VFGe ≤ 60 mlml/ min/1.73m <sup>2</sup> [95% IC] 0.952 [0.924-0.972]	Alta ⊕⊕⊕⊕	Importante

- a. **P30.** Es una estimación de exactitud, que quiere decir cuan parecido es el valor de la VFG estimada con el verdadero valor de la VFG medido por el gold estándar. **P30** corresponde al porcentaje de la población cuyo valor de VFG estimado que cae en el rango del 30% medido por el gold estándar. *Entre más grande es el número de P30 más exacta es la medición*, se acepta un valor crítico de más de un 95% para considerar la estimación exacta.
- b. **Sesgo.** Es la diferencia entre el valor estimado y el valor verdadero dado por el Gold Estándar, se expresa como promedio o mediana del sesgo. Entre más pequeño el número menos sesgada es la medición, se acepta un sesgo de menos de **5mlml/min/1.73m<sup>2</sup>**
- c. **Precisión** es la variabilidad de la VFG estimada en comparación con el verdadero valor medido por el gold Estándar. Se expresa en esta guía como rango intercuartil de la diferencia entre la VFG estimada y el verdadero valor de la VFG medido por el gold estándar. Entre más pequeño es el número más precisa es la medición. Se acepta precisión de menos de un 20%.
- d. **Sensibilidad** Capacidad de un estimador para detectar como positivos los casos realmente enfermos, se expresa como la proporción de enfermos correctamente identificados. En este caso se considera como enfermos a los sujetos con una **VFGe ≤ 60 mlml/min/1.73m<sup>2</sup>**. Entre más alto este valor mayor capacidad para detectar sujetos realmente enfermos.
- e. **Especificidad** nos indica la capacidad de un estimador para detectar como casos negativos los sanos, se expresa como proporción de sanos correctamente identificados. En este caso se considera como sanos a los sujetos con una **VFGe >60 mlml/min/1.73m<sup>2</sup>**. Entre más alto este valor mayor capacidad para detectar sujetos realmente sanos.  
No existe en la actualidad un valor de corte de sensibilidad o especificidad que sea universalmente aceptado, en general los valores dependerán de los objetivos que se persigan con el test diagnóstico, por ejemplo si deseamos un examen para tamizaje los más recomendado será un alta sensibilidad, por el contrario si queremos un test confirmatorio lo más deseable será un alta especificidad.
- f. La capacidad discriminativa de un test es la capacidad de un estimador de separar los verdaderos enfermos de los verdaderos sanos. Una forma de representar esto es mediante las **curvas ROC**, las cuales son una representación gráfica de cómo se comportan distintos valores sensibilidad (Verdadero positivo) en relación al recíproco de la especificidad (Falsos positivos). El valor del área bajo esta curva tiene valores que va entre 0.5 a 1.0. Entre más alto este valor más capacidad discriminativa tiene el test.

Se revisó la literatura según estrategia expuesta, se encontró una guía clínica que abordó la pregunta planteada, que corresponde a la guía NICE 2014 Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care.<sup>20</sup> Esta guía sigue la metodología GRADE, por lo que se adaptó para la confección de este documento. El panel de expertos no consideró en esta pregunta evaluar como test a probar fórmulas que usaran Cistatina, debido a que la técnica no está masivamente en nuestro país y es un examen que no cuenta con estandarización a nivel mundial.

Las guías NICE encontraron 15 estudios que respondían la pregunta planteadas. En general la calidad de los estudios es buena a pesar de que todos los estudios son observacionales, no se explicita en las guías las razones para subir el nivel de calidad de estos estudios. Se contactó vía correo electrónico al comité de las guías NICE sin obtener una explicación más detallada de la razón de aumento de la calidad de la evidencia de estudios observacionales.

Las poblaciones en los cuales se probó las ecuaciones fueron diversas en cuanto su ancestría, la mayoría era población anglosajona, pero también existen estudios de población oriental. No existen estudios que evalúen las ecuaciones en población Chilena o Latinoamericana. El gold estándar para medición de VFG fue diverso entre los estudios. Existió heterogeneidad en la edad, algunos estudios incluyeron pacientes mayores de 70 años y a la condición clínica que llevó a la medición de VFG. No se encontraron estudios que analizaran los resultados críticos propuestos por la pregunta, por lo que se utilizaron los resultados importantes.

Los resultados del metanálisis realizada por el equipo de guías NICE encontraron que no había gran diferencia en la *precisión* de ambas ecuaciones y que ambas tienen una diferencia con el gold estándar que cae dentro del rango clínicamente aceptable. Un fenómeno parecido se ve con el sesgo, ambas ecuaciones caen dentro del rango de diferencia con el gold estándar que está dentro del rango clínicamente aceptable, sin embargo CKD-EPI impresiona tener menor sesgo que MDRD. Por último, en cuanto a la exactitud ambas fórmulas se comportan de un modo similar, e impresiona que CKD-EPI tiene un discreto mejor desempeño que MDRD, sin embargo ambas ecuaciones presentan una diferencia P30 bastante alejado del >95% estipulado como relevante por las guías NICE. En cuanto la capacidad discriminatoria, ambas ecuaciones tienen una área bajo la curva ROC de >0.90 haciéndolas bastante adecuadas para distinguir a los enfermos de los sanos.

En población con VFG era >60 mlmL/min CKD-EPI tiene menos sesgo. Dos estudios evalúan el desempeño de ambas ecuaciones en poblaciones mayores de 70 años,<sup>33,41</sup> un estudio se encontró que el P30 era significativamente mejor para sujetos mayores de 73 años. No se utilizó el análisis de costo de las guías NICE porque se realizó para comparar estrategias que utilizaban ecuaciones con creatinina plasmática y cistatina.

<b>1. Certeza de la Evidencia</b>				<b>Beneficios</b>			
<b>Riesgos</b>							
Alta	Moderada	Baja	Muy Baja	Muy Baja	Baja	Moderada	Alta
<b>2. Balance de riesgos y beneficios</b>							
<b>¿Son los beneficios de magnitud importante?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los potenciales daños de pequeña magnitud?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los beneficios grandes en relación a los potenciales daños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>3. Valores y preferencias</b>							
<b>¿Cuáles son los valores y preferencias de los potenciales usuarios?</b>							
Hay certeza que la mayoría rechazaría la intervención	La mayoría podría rechazar la intervención	Los valores y preferencias son inciertos y es difícil estimarlos	La mayoría podría aceptar la intervención	Hay certeza que la mayoría aceptaría la intervención			
<b>4. Uso de recursos</b>							
<b>¿Son los recursos involucrados pequeños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Es el costo pequeño en relación al beneficio neto?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>5. Otras consideraciones</b>							
<b>¿Es la opción aceptable para los actores clave?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿La opción es factible de implementar?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>Señale el balance entre las consecuencias favorables (beneficios) y las consecuencias desfavorables (riesgos y costos).</b>							
Las consecuencias desfavorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias favorables en todos o casi todos los casos	Las consecuencias desfavorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias favorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias desfavorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias desfavorables en todos o casi todos los casos				
<b>RECOMENDACIÓN: En población general y con factores de riesgo de ERC se no sugiere usar CKD-EPI sobre MDRD en VFGe.</b>							
Certeza de la evidencia: <b>Débil en Contra</b>							
<b>Comentarios:</b> El panel de experto consideró que ambas ecuaciones eran bastante similares en cuanto a exactitud, sesgo, precisión, sensibilidad, especificidad y área bajo la curva de ROC. El grupo consideró que CKD-EPI se desempeña discretamente mejor que MDRD en VFGe altas. A pesar de ello, consideraron que no era adecuado el cambio de fórmula, debido a que MDRD está bastante difundida a nivel general, el cambio a una nueva fórmula pudiese llevar a confusión entre los prestadores de salud.							
El panel destacó que el cambio demográfico que vive Chile, donde existe un aumento de inmigración de población afro-americana, por lo que es deseable informar la VFGe tanto para raza blanca y afroamericana en el mismo informe del examen de creatinina.							
Por último, el grupo valora que los laboratorios clínicos informen la VFGe y considera que esta conducta debiese ser mantenida.							



4. ¿Debería usarse cuantificación de albúmina en muestra aislada o Relación albuminuria/creatinuria sobre medición de albuminuria en muestra de orina de 12 horas o más para el diagnóstico de albuminuria en población Chilena?

**TABLA 8. PREGUNTA PICO SOBRE MEDICIÓN DE ALBUMINURIA EN MUESTRA AISLADA O DE ORINA DE 12 O MÁS HORAS**

<b>Población</b>	Adultos de población general Adultos con factores de riesgo (Diabetes, hipertensión, antecedentes familiares de ERC, antecedente de AKI, etc.)
<b>Estrategia a probar</b>	Relación albuminuria creatinuria en muestra aislada (RAC) Albuminuria Muestra Aislada
<b>Estrategia comparadora</b>	Albuminuria en orina de 12 o más horas.
<b>Resultados</b>	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Correlación</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Sensibilidad</li> <li>▸ Especificidad</li> <li>▸ VPP</li> <li>▸ VPN</li> <li>▸ Área bajo la curva (ROC)</li> <li>▸ Odds Ratio de los test diagnóstico</li> </ul>
<b>Diseño de los estudios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Meta-análisis de cohortes, estudios observacionales, transversales.</li> </ul>
<b>Estrategia de revisión</b>	<p>Se revisó las bases de datos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Epistemonikos</li> <li>▸ Cochrane Database of Systematic Reviews</li> <li>▸ DARE</li> <li>▸ Pubmed Health</li> </ul>

**TABLA 9. RESUMEN DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS QUE COMPARAN LA MEDICIÓN DE ALBUMINURIA EN MUESTRA AISLADA EN RELACIÓN A ALBÚMINA EN MUESTRA DE ORINA DE 12 O MÁS HORAS.**

Estudio	Población	Tipo de estudios incluidos	Test a probar	Gold estándar	Comentarios
<b>Berry 2003</b> <sup>45</sup>	Diabéticos n=3.198	Transversal	Albuminuria por tira reactiva Micral-Test II Orina 24 horas o Muestra aislada de orina matinal	Determinación de albuminuria en orina de 24 horas.	Punto de corte para evaluar micro-albuminuria fue 20mg/L
<b>Ewald 2004</b> <sup>46</sup>	Diabéticos	Transversal	RAC matinal o random Albuminuria en muestra aislada	Medición de albuminuria en muestra de orina de 12 o 24 horas	Realiza metanálisis de del Odds Ratio del test diagnóstico (ORD)* No realiza metanálisis de sensibilidad ni especificidad, las estima a partir del ORD. No se informa el número de pacientes por estudio.
<b>Wu 2014</b> <sup>47</sup>	Diabéticos n=2.078	Transversal	RAC matinal o random Albuminuria en muestra aislada matinal o random	Medición de orina de 12 o 24 horas.	Se definió como albuminuria moderada 30-300mg/día en muestra de 24 horas.

\*(verdaderos positivo x verdaderos negativos)/ (falsos positivos x falsos negativos)

**TABLA 10. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA ALBÚMINA EN ORINA DE 12 O MÁS HORAS V/S ALBUMINURIA MUESTRA AISLADA O RAC**

Evaluación de la Calidad de Evidencia		Efecto				Número de sujetos	Calidad	Tipo Resultado	
Número de Estudios	Diseño	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Limitaciones en la pertinencia de la evidencia	Imprecisión				Otro
<b>Sensibilidad a Albuminuria Muestra Aislada en Sujetos Diabéticos a</b>									
9	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	Mediana Sensibilidad: 0.85 [0.80–0.89]	Baja ⊕⊕	Importante
<b>Sensibilidad a de RAC en Sujetos Diabéticos</b>									
13	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	Mediana Sensibilidad: 0.87 [0.81–0.91]	Baja ⊕⊕	Importante
<b>Especificidad b Albuminuria Muestra Aislada en Sujetos Diabéticos</b>									
9	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	Mediana Especificidad 0.88 [0.80–0.93]	Baja ⊕⊕	Importante
<b>Especificidad b de RAC en Sujetos Diabéticos</b>									
13	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	Mediana Especificidad 0.88 [0.84–0.91]	Baja ⊕⊕	Importante
<b>Área Bajo la curva ROC c Albuminuria Muestra Aislada en Sujetos Diabéticos</b>									
9	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	no	Área Bajo la Curva 0.91 [0.88–0.93]	Baja ⊕⊕	Importante
<b>Área Bajo la curva ROC c de RAC en Sujetos Diabéticos</b>									
13	Estudios Observacionales	No serio	No serio	No serio	No serio	No	Área Bajo la Curva 0.94 [0.91–0.95]	Baja ⊕⊕	Importante

**a. Sensibilidad:** Capacidad de un estimador para detectar como positivos los casos realmente enfermos, se expresa como la proporción de enfermos correctamente identificados. En este caso se considera como enfermos a los sujetos con albuminuria  $\geq 13.3$  a  $32.8$  mg/lt o mg/gr (depende del estudio). Entre más alto este valor mayor capacidad para detectar sujetos realmente enfermos.

**b. Especificidad** nos indica la capacidad de un estimador para detectar como casos negativos los sanos, se expresa como proporción de sanos correctamente identificados. En este caso se considera como sanos a los sujetos con albuminuria  $< 13.3$  a  $32.8$  mg/lt o mg/gr. Entre más alto este valor mayor capacidad para detectar sujetos realmente sanos. No existe en la actualidad un valor de corte de *sensibilidad* o *especificidad* que sea universalmente aceptado, en general los valores dependerán de los objetivos que se persigan con el test diagnóstico, por ejemplo si deseamos un examen para tamizaje los más recomendado será un alta sensibilidad, por el contrario si queremos un test confirmatorio lo más deseable será un test con alta especificidad.

**c.** La capacidad discriminatoria de un test es la capacidad de separar los verdaderos enfermos de los verdaderos sanos. Una forma de representar esto es mediante las **curvas ROC**, que son una representación gráfica de cómo se comporta distintos valores sensibilidad en relación al recíproco de especificidad (1–especificidad). Esta curva presenta un valor que va entre 0.5 a 1.0. Entre más alto este valor más capacidad discriminatorias tiene el test.

Se revisó la literatura según estrategia expuesta. No se encontró en la literatura estudios que abordaran los resultados críticos, por lo que se usaron los importantes. El panel de experto consideró sólo evaluar el uso albuminuria debido a que se altera en la mayoría de las enfermedades que afectan al riñón, es un buen indicador de nefropatía diabética (la principal causa de ERC terminal en Chile) y es un marcador de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular.

Se descartaron los estudios que incluían mujeres embarazadas por no corresponder a la población objetivo de esta guía. Se encontraron tres metanálisis que compararon albuminuria en 12 o más horas con albuminuria en orina de muestra aislada o RAC. Todos incluyeron población diabética. El estudio de Berry<sup>45</sup> incluyó pacientes diabéticos evaluados con la tira reactiva Micral-Test II y albuminuria de 24 horas, 12 horas o de orina en matinal, no se consideró para evaluación por utilizar sólo tiras reactiva de sólo una marca comercial. El estudio de Ewald<sup>46</sup> comparó RAC u albuminuria en muestra aislada con albuminuria de 24 horas o de orina nocturna, sin embargo expresó los resultados en Odds Ratio de test diagnóstico, que no es un resultado establecido en la pregunta, por lo que tampoco se utilizó para el análisis. Por último, el trabajo de Wu<sup>47</sup> incluyó población diabética, consideró la mayoría de los estudios evaluados por Ewald, agregó trabajos más recientes, además de evaluar resultados importantes, por estos motivos se utilizó para responder la pregunta planteada.

Wu incluyó trabajos que evaluaron RAC y albuminuria en muestra aislada, los trabajos definieron para el test de tamizaje un límite de corte inferior para detectar albuminuria valores de entre 13.3 a 32.8 (mg/lit en albúmina muestra aislada o mg/gr en RAC), aunque las mayorías de los trabajos utilizaron un límite de 30. Este estudio incluyó sólo pacientes diabéticos, independiente del tipo. Analizaron datos de 1828 pacientes, incluyendo pacientes de 4 continentes, incluida Sudamérica. Tanto RAC como albuminuria en muestra aislada muestran una buena sensibilidad, especificidad y un área bajo la curva ROC de más de 0.90 para detectar albuminuria. RAC tiene un discreto mejor desempeño que albuminuria en muestra aislada, sin embargo esto se debe balancear frente al costo adicional de agregar la estimación de creatinina en orina para el cálculo de RAC.

<b>1. Certeza de la Evidencia</b>				<b>Beneficios</b>			
<b>Riesgos</b>							
Alta	Moderada	Baja	Muy Baja	Muy Baja	Baja	Moderada	Alta
<b>2. Balance de riesgos y beneficios</b>							
<b>¿Son los beneficios de magnitud importante?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los potenciales daños de pequeña magnitud?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los beneficios grandes en relación a los potenciales daños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>3. Valores y preferencias</b>							
<b>¿Cuáles son los valores y preferencias de los potenciales usuarios?</b>							
Hay certeza que la mayoría rechazaría la intervención	La mayoría podría rechazar la intervención	Los valores y preferencias son inciertos y es difícil estimarlos	La mayoría podría aceptar la intervención	Hay certeza que la mayoría aceptaría la intervención			
<b>4. Uso de recursos</b>							
<b>¿Son los recursos involucrados pequeños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Es el costo pequeño en relación al beneficio neto?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>5. Otras consideraciones</b>							
<b>¿Es la opción aceptable para los actores clave?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿La opción es factible de implementar?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>Señale el balance entre las consecuencias favorables (beneficios) y las consecuencias desfavorables (riesgos y costos).</b>							
Las consecuencias desfavorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias favorables en todos o casi todos los casos	Las consecuencias desfavorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias favorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias desfavorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias desfavorables en todos o casi todos los casos				
<b>RECOMENDACIÓN: En población Chilena se sugiere uso de RAC o Albuminuria aislada sobre &gt;12 horas.</b>							
Recomendación <b>Débil a favor</b> ; Certeza en la evidencia baja							
<b>Comentarios:</b> El panel consideró adecuado el mantener el RAC o albuminuria en muestra aislada porque su uso se encuentra bastante difundido en atención primaria, además de ser parte de los exámenes recomendado por el consenso 2014 de "Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares", en ese mismo sentido y para no confundir a los profesionales de la salud, se consideró innecesario el uso de medición de proteinuria de 24 horas o relación RPC, a excepción de condiciones específicas.							

## 5. ¿La derivación al nefrólogo en etapa 3b de la ERC sobre derivación en etapa 1, 2 o 3a mejora el pronóstico de los pacientes con ERC en Chile?

**TABLA 11. PREGUNTA PICO SOBRE TIEMPO DE DERIVACIÓN A NEFRÓLOGO**

<b>Población</b>	Adultos de población general Adultos con factores de riesgo (Diabetes, hipertensión, antecedentes familiares de ERC, antecedente de AKI, etc.)
<b>Estrategia a probar</b>	Derivación de pacientes con ERC etapa 3B3b
<b>Estrategia comparadora</b>	Derivación de pacientes con ERC etapa 1 o 2 o 3A3a.
<b>Resultados</b>	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Mortalidad</li> <li>▸ Mortalidad cardiovascular</li> <li>▸ Morbilidad cardiovascular (definir)</li> <li>▸ Enfermedad renal crónica terminal (caer a diálisis)</li> <li>▸ Ingresos hospitalarios (hospitalización)</li> <li>▸ Calidad de vida</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Costos-efectividad</li> </ul>
<b>Diseño de los estudios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Meta-análisis de estudios RCT, cohortes o estudios observacionales.</li> </ul>
<b>Estrategia de revisión</b>	<p>Revisión de las bases de datos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Epistemonikos</li> <li>▸ Cochrane Database of Systematic Reviews</li> <li>▸ DARE</li> <li>▸ Pubmed Health</li> </ul>

**TABLA 12. RESUMEN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA QUE COMPARAN LA ESTRATEGIA DE DERIVACIÓN PRECOZ O TARDÍA AL NEFRÓLOGO**

Estudio	Población	Tipo de estudios incluidos	Estrategias a Probar	Comparador	Comentarios
Smart 2014 <sup>48</sup>	Pacientes con enfermedad renal crónica terminal de los cuales se sabía la fecha de evaluación por nefrólogo antes de inicio de TRR	Estudio de cohorte	Derivación temprana	Derivación tardía	La definición temprano variaba entre estudios. Lo más frecuente fue 3 meses antes de entrar a TRR, con un rango entre 1 a 12 meses.

Se revisó la literatura según estrategia expuesta. No se encontró en la literatura estudios que evaluaran el efecto de derivación de paciente a nefrología como lo propuesto en la pregunta (antes de etapa 3b). Se encontraron 3 estudios que evaluaron el efecto de derivación temprana al nefrólogo<sup>48-50</sup>. Uno fue una revisión del año 2007<sup>49</sup>, otro del 2011<sup>50</sup> y otro del 2014<sup>48</sup>. Los trabajos abarcados en la revisión Smart<sup>48</sup> incluían la mayoría de los trabajos incluidos por los otros dos metanálisis, el estudio respondía la misma pregunta y era una revisión Cochrane, por este motivo fue el material que se utilizó para el análisis.

El metanálisis incluyó 40 estudios y 63.887 pacientes, no encontró estudios aleatorizado, por lo que utilizó sólo cohortes longitudinales y no incluyó pacientes de Latinoamérica. La mayoría de los estudios fue de una calidad baja a moderada. No existió evidencia de sesgo de publicación. La definición de estrategia temprana fue heterogénea, variando de 1 mes a 6 meses antes de inicio de terapia sustitución renal.

Se encontró que la estrategia de derivación temprana al nefrólogo disminuía el RR de mortalidad en 0.61 (IC 95% 0.55-0.67) y acorta la hospitalización inicial en 9.12 días (IC 95% 7.32 -10.92 días).

<b>1. Certeza de la Evidencia</b>				<b>Beneficios</b>			
<b>Riesgos</b>							
Alta	Moderada	Baja	Muy Baja	Muy Baja	Baja	Moderada	Alta
<b>2. Balance de riesgos y beneficios</b>							
<b>¿Son los beneficios de magnitud importante?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los potenciales daños de pequeña magnitud?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Son los beneficios grandes en relación a los potenciales daños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>3. Valores y preferencias</b>							
<b>¿Cuáles son los valores y preferencias de los potenciales usuarios?</b>							
Hay certeza que la mayoría rechazaría la intervención	La mayoría podría rechazar la intervención	Los valores y preferencias son inciertos y es difícil estimarlos	La mayoría podría aceptar la intervención	Hay certeza que la mayoría aceptaría la intervención			
<b>4. Uso de recursos</b>							
<b>¿Son los recursos involucrados pequeños?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿Es el costo pequeño en relación al beneficio neto?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>5. Otras consideraciones</b>							
<b>¿Es la opción aceptable para los actores clave?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>¿La opción es factible de implementar?</b>							
NO	Probablemente NO	Incierto	Probablemente SÍ	SÍ			
<b>Señale el balance entre las consecuencias favorables (beneficios) y las consecuencias desfavorables (riesgos y costos).</b>							
Las consecuencias desfavorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias favorables en todos o casi todos los casos	Las consecuencias desfavorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias favorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>posiblemente</b> superan a las consecuencias desfavorables en la mayoría de los casos	Las consecuencias favorables <b>claramente</b> superan a las consecuencias desfavorables en todos o casi todos los casos				
<b>Pacientes con ERC en Chile se sugiere la derivación al nefrólogo en etapa 3b sobre derivación en etapa 1,2 o 3a.</b>							
Certeza en la evidencia: <b>Muy baja a favor.</b>							
El panel consideró que no existía evidencia suficiente para plantear algún valor de VFGe para la derivación. Por lo que decidieron descartar este único criterio como factor a considerar al momento de interconsulta a los pacientes desde atención primaria al nefrólogo.							
Por observación clínica, el panel consideró que los pacientes <b>mayores de 65 años con VFGe entre 60 a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b> sin otras alteraciones clínicas (orina completa, hipertensión de difícil manejo, deterioro normal de la VFGe, etc) progresaban muy lento a ERCT, porque posiblemente este deterioro correspondía a envejecimiento normal de la función renal, por este motivo era seguro mantener a este grupo en control y seguimiento en atención primaria. El resto de los pacientes (menores de 65 años) que cumplan criterios de ERC deben ser derivados a nefrólogo para evaluación y planificación del manejo, la velocidad de derivación dependerá del contexto clínico.							



## AUTORES

### Autor principal

Dr. Sebastián Cabrera, PhD, Hospital Universidad de Chile, Asesor depto. Enfermedades no Transmisibles, Ministerio de Salud

### Editores

Magdalena Walbaum, MD, PhD(C) Depto. Enfermedades no Transmisibles, Ministerio de Salud

Dra. Mélanie Paccot, MD, Jefa Depto. Enfermedades no Transmisibles, Ministerio de Salud

## GRUPO DE EXPERTO (EN ORDEN ALFABÉTICO)

- TM. Ángela Rocco Arriagada, Universidad de Chile, Coordinadora Apoyo Clínico Servicio de Salud Metropolitano Occidente
- TM. Ángelo Cánepa González, tecnólogo médico, Hospital San Juan de Dios
- Dr. Carlos Zúñiga, Nefrólogo, Servicio de Salud Talcahuano, Facultad de Medicina Universidad de la Santísima Concepción, Past President de la Sociedad Chilena de Nefrología
- Dr. Eduardo Lorca, Nefrólogo, Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Past President de la Sociedad Chilena de Nefrología
- Dr. Gaspar Bernales, Servicio de Salud Metropolitano Norte, Hospital San José
- Dr. Juan Carlos Flores, Nefrólogo, Hospital Militar, Clínica Alemana
- Dr. Luis Fernando Michea, PhD, Facultad de Medicina Universidad de Chile, Sociedad Chilena de Hipertensión arterial
- Dr. Sergio Mezzano, Nefrólogo, Hospital de Valdivia, Universidad Austral, Sociedad Chilena de Nefrología
- EU. Carolina Cárdenas García, Encargada Programa de Salud Cardiovascular, CESFAM Lo Franco, Quinta Normal
- Dra. Daniela Goñi, CRS Salvador Allende, Servicio de Salud Occidente
- Dra. Maria Ester Aylwin, Dirección Atención Primaria, Servicio de Salud Metropolitano Central
- Dra. Miriam Alvo Abodovsky, Nefróloga, Hospital Clínico Universidad de Chile, Sociedad Chilena de Nefrología
- Patricia Carmen Kraemer Gomez, Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencia y Metodológica, Ministerio de Salud
- EU. Pía Jara-Quemada Garrido, Subdirección Atención Primaria Servicio de Salud Metropolitano Central
- Dra. Teresita Quiroga Gutierrez, jefa del Departamento de Laboratorios Clínicos de la Facultad de Medicina Universidad Católica y subdirector médico del Servicio de Laboratorios Clínicos de Red Salud Universidad Católica

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

NOMBRE	CONFLICTO DE INTERÉS
Dr. Carlos Zúñiga	Sin conflicto de intereses
Dr. Eduardo Lorca	Declara conflicto de intereses
Dr. Gaspar Bernales	Sin conflicto de intereses
Dr. Juan Carlos Flores	Sin conflicto de intereses
Dr. Luis Fernando Michea	No declara conflicto de intereses
Dr. Sebastián Cabrera	Sin conflicto de intereses
Dr. Sergio Mezzano	Declara conflicto de intereses
Dra. Daniela Goñi	Sin conflicto de intereses
Dra. Maria Ester Aylwin	Sin conflicto de intereses
Dra. Miriam Alvo Abodovsky	No declara conflicto de intereses
Dra. Teresita Quiroga	No declara conflicto de intereses
EU. Carolina Cárdenas	Sin conflicto de intereses
EU. Pía Jara-Quemada Garrido	Sin conflicto de intereses
Sra. Patricia Carmen Kraemer Gomez	Sin conflicto de intereses
TM. Angela Roco	Sin conflicto de intereses
TM. Angelo Canepa	Sin conflicto de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest*. 2006;129(1):174-181.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
3. MINSAL. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO DE CASOS DE INFLUENZA GUIAS CLINICAS AUGÉ 2014, 2014.
4. Black C, Sharma P, Scotland G, 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 Technol Assess*. 2010;14(21):1-184.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.
6. Consenso MINSAL Chile 2014 Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares - EnfermeríaAPS. 2015.
7. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4 Suppl 1):S117-131.
8. Otte J, van Netten JJ, Woittiez AJ. The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation. *J Vasc Surg*. 2015;62(2):406-411.
9. Wong CW, Lamoureux EL, Cheng CY, et al. Increased Burden of Vision Impairment and Eye Diseases in Persons with Chronic Kidney Disease - A Population-Based Study. *EBioMedicine*. 2016;5:193-197.
10. Bass EB, ebass@jhmi.edu, Department of Medicine JHUSoM, Baltimore, MD, USA, et al. How strong are patients' preferences in choices between dialysis modalities and doses? *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;44(4):695-705.
11. Cabrera S, Alvo M, Mindell JS, Ferro C. [The National Health Survey of Chile gives useful information to health policy planning: Analysis of Diabetic Nephropathy as an index of potential saving]. *Rev Med Chil*. 2015;143(5):679-681.
12. USRDS. 2017; <https://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>.
13. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473-481.
14. MINSAL. ESTRATEGIA NACIONAL DE SALUD Para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020. 2010.
15. Cabrera S, Alvo M, Ferro C. The Nephroprotective Effect of Folic Acid-Only a Matter of Homocysteine? *JAMA Intern Med*. 2017;177(2):286.
16. Gorostidi M, Santamaria R, Alcazar R, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34(3):302-316.
17. Zuniga SMC, Muller OH, Flores OM. [Prevalence of chronic kidney disease in subjects consulting in urban primary care clinics]. *Rev Med Chil*. 2011;139(9):1176-1184.

18. Flores JC, Alvo M, Borja H, et al. [Clinical guidelines on identification, management and complications of chronic kidney disease]. *Rev Med Chil.* 2009;137(1):137-177.
19. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama.* 2014;311(5):507-520.
20. Chronic kidney disease in adults: assessment and management | Guidance and guidelines | NICE. 2017.
21. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):Cd008143.
22. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* Vol 202016.
23. Ishag S, Thakar CV. Stratification and Risk Reduction of Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(1):89-99.
24. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52(1):5-18.
25. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine.* 2012;156(8):570-581.
26. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;63(5):789-797.
27. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010007.
28. Wu HY, Huang JW, Peng YS, et al. Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population: a systematic review. *Ren Fail.* 2013;35(5):607-614.
29. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment - systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2014;18(14):1-128.
30. Bjork J, Jones I, Nyman U, Sjostrom P. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(3):212-222.
31. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia.* 2011;54(12):2987-2994.
32. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum

- creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):20-29.
33. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;61(1):57-66.
  34. Kong X, Ma Y, Chen J, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating glomerular filtration rate in the Chinese population. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):641-651.
  35. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*. 2013;26(4):716-723.
  36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-612.
  37. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):486-495.
  38. 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. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-1009.
  39. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1963-1972.
  40. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):129-138.
  41. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine*. 2012;157(7):471-481.
  42. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;51(3):395-406.
  43. Teo BW, Xu H, Wang D, 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.
  44. Teo BW, Xu H, Wang D, et al. Estimating glomerular filtration rates by use of both cystatin C and standardized serum creatinine avoids ethnicity coefficients in Asian patients with chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2012;58(2):450-457.
  45. Berry J. Microalbuminuria testing in diabetes: is a dipstick as effective as laboratory tests? *Br J Community Nurs*. 2003;8(6):267-273.
  46. Ewald B, Attia J. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician*. 2004;33(7):565-567, 571.

47. Wu H-Y, Peng Y-S, Chiang C-K, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1108-1115.
48. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007333.
49. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(12):1063-1070.
50. Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med.* 2011;124(11):1073-1080.e1072.
51. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 21; 157(4): 263-275.