

## Pregunta 5. En adultos con ERC en estadio 3b, 4 y 5 pre diálisis, ¿cómo deben manejarse las comorbilidades (hiperuricemia, anemia, trastornos minerales óseos)?

### Introducción

En todos los estadios de la enfermedad renal crónica, será importante el manejo de las comorbilidades asociadas entre las que se destacan principalmente la hiperuricemia, la anemia, los trastornos minerales óseos, la hipertensión arterial y la diabetes (1). Dado que la anemia y los trastornos minerales óseos han sido abordados en otras guías de la institución (65, 66), y que el manejo de la hipertensión arterial y la diabetes fue abordado en la Pregunta 4, en la presente sección se valorará la evidencia referida al manejo de la hiperuricemia, en los estadios 3b, 4 y 5 de ERC.

### Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con diagnóstico de ERC en estadio 3b, 4 y 5 pre diálisis e hiperuricemia	Tratamiento hipouricemiante/ placebo o tratamiento estándar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Deterioro de tasa de filtración glomerular</li> <li>• Incremento de la creatinina sérica</li> <li>• Inicio de diálisis</li> <li>• Colocación de catéter</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Hospitalizaciones</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

### Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró 2 RS publicadas como artículo científico: Sampson 2017 y Liu 2018. A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Sampson 2017	11	Julio 2017	12 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Eventos adversos cardiovasculares</li> <li>• Eventos adversos: rash</li> </ul>
Liu 2018	12	Noviembre 2017	12 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro en tasa de filtración glomerular</li> <li>• Disminución de la creatinina sérica</li> </ul>

## Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Sampson 2017 (67)
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Sampson 2017 (67), por tener calidad aceptable, haber realizado una búsqueda más recientemente, y haber incluido el mayor número de estudios.
  - Para mortalidad, la RS Sampson 2017 (67) realizó un MA de 2 ECA (n=218). Con las siguientes características:
    - La población fueron pacientes con ERC en estadios 3-5
    - La intervención fue el tratamiento hipouricemiante con alopurinol 50-100mg/día
    - El comparador fue el placebo o el manejo estándar sin tratamiento hipouricemiante
    - El desenlace de mortalidad fue definido como el número de eventos de mortalidad en relación a la población total en cada grupo (intervención vs control), la medida de efecto valorada fue el RR.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Sampson 2017 (67) debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2017).
- Disminución de la tasa de filtración glomerular:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Liu 2018 (68).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Liu 2018 (68), por tener calidad aceptable, haber realizado una búsqueda más recientemente, y haber incluido el mayor número de estudios.
  - Para disminución de tasa de filtración glomerular, la RS Liu 2018 (68) realizó un MA de 5 ECA (n=385). Con las siguientes características:
    - La población fueron pacientes con ERC en estadios 2-5
    - La intervención fue el tratamiento hipouricemiante con alopurinol 50-80mg/día
    - El comparador fue el placebo o el manejo estándar sin tratamiento hipouricemiante
    - El desenlace de disminución de la tasa de filtración fue definido a partir de la medida de la TFG en ml/1.73m<sup>2</sup> en cada grupo (intervención vs control), la medida de efecto valorada fue la MD.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Liu 2018 (68) debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2017).
- Disminución de la creatinina sérica:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Liu 2018 (68).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Liu 2018 (68), por tener calidad aceptable, haber realizado una búsqueda más recientemente, y haber incluido el mayor número de estudios.
  - Para disminución de creatinina sérica, la RS Liu 2018 (68) realizó un MA de 4 ECA (n=533). Con las siguientes características:
    - La población fueron pacientes con ERC en estadios 2-5

- La intervención fue el tratamiento hipouricemiante con alopurinol 50-80mg/día
- El comparador fue el placebo o el manejo estándar sin tratamiento hipouricemiante
- El desenlace de disminución de la creatinina sérica en cada grupo (intervención vs control), la medida de efecto valorada fue la MD.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Liu 2018 (68) debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2017).
- Eventos adversos-rash:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Sampson 2017 (67).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Sampson 2017 (67), por tener calidad aceptable, haber realizado una búsqueda más recientemente, y haber incluido el mayor número de estudios.
  - Para rash, la RS Sampson 2017 consideró 1 ECA (n=51). Con las siguientes características:
    - La población fueron pacientes con ERC en estadios 1-5
    - La intervención fue el tratamiento hipouricemiante con alopurinol 50mg/día
    - El comparador fue el placebo o el manejo estándar sin tratamiento hipouricemiante
    - El desenlace de rash fue definido como el número de eventos de rash en relación a la población total en cada grupo (intervención vs control), la medida de efecto valorada fue el RR.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Sampson 2017 debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2017).
- Eventos adversos-muerte cardiovascular:
  - Para este desenlace se contó con una RS: Sampson 2017 (67).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Sampson 2017 (67), por tener calidad aceptable, haber realizado una búsqueda más recientemente, y haber incluido el mayor número de estudios.
  - Para muerte cardiovascular, la RS Sampson 2017 consideró 1 ECA (n=405). Con las siguientes características:
    - La población fueron pacientes con ERC en estadios 3-5
    - La intervención fue el tratamiento hipouricemiante con alopurinol 50-100mg/día
    - El comparador fue el placebo o el manejo estándar sin tratamiento hipouricemiante
    - El desenlace de muerte cardiovascular fue definido como el número de eventos de muerte cardiovascular en relación a la población total en cada grupo (intervención vs control), la medida de efecto valorada fue el RR.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Sampson 2017 (67) debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2017).

**Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):**

<b>Población:</b> Pacientes con ERC estadios 3b, 4 y 5 <b>Intervención:</b> Tratamiento hipouricemiante <b>Comparador:</b> Placebo o no tratamiento <b>Autores:</b> David García-Gomero <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas: RS Sampson 2017</li> <li>• Disminución de la tasa de filtración glomerular: RS Liu 2018</li> <li>• Disminución de la creatinina sérica: RS Liu 2018</li> <li>• Eventos adversos: rash: RS Sampson 2017</li> <li>• Eventos adversos: muerte cardiovascular: RS Sampson 2017</li> </ul>							
<b>Beneficios:</b>							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Tratamiento hipouricemiante	Placebo o no tratamiento	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad por todas las causas (2 años)	2 ECA	0/109 (0.0%)	7/109 (6.4%)	RR 0.13 (0.02 a 1.06)	<b>56 menos por 1000</b> (de 63 menos a 4 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	CRÍTICO
Disminución de la tasa de filtración glomerular	5 ECA	195	190	MD 3.88 (1.26; 6.49)	-	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	CRÍTICO
Disminución de la creatinina sérica	4 ECA	269	264	MD -0.61 (-0.9; -0.31)	-	⊕⊕○○ BAJA a,c	CRÍTICO
Eventos adversos: rash	1 ECA	1/25 (4.0%)	0/26 (0.0%)	RR 3.12 (0.13 a 73.06)	-	⊕○○○ MUY BAJA b,d,e	CRÍTICO
Eventos adversos: muerte cardiovascular	1 ECA	8/203 (3.9%)	4/202 (2.0%)	RR 1.99 (0.61 a 6.50)	<b>20 más por 1000</b> (de 8 menos a 109 más)	⊕○○○ MUY BAJA b,d,e	CRÍTICO
<b>IC:</b> Intervalo de confianza; <b>HR:</b> Hazard ratio, <b>TFG:</b> tasa de filtración glomerular, <b>NR:</b> no reporta,							
<b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por heterogeneidad (I<sup>2</sup>&gt;50%)</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión (pocos eventos)</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión (tamaño de muestra muy pequeño)</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión (intervalo de confianza muy grande)</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo (cegamiento)</li> </ol>							

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):**
**PICO 5: Manejo de la hiperuricemia**

Presentación:

<b>Pregunta 5: En adultos con ERC en estadio 3b, 4 y 5, ¿cómo debe manejarse la hiperuricemia?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con ERC en estadios 3b, 4 y 5
<b>Intervenciones para comparar:</b>	Tratamiento hipouricemiante
<b>Desenlaces principales:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro de la tasa de filtración glomerular</li> <li>• Disminución de la tasa de filtración glomerular anual</li> <li>• Progresión a ERC terminal</li> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> <li>• Mortalidad</li> <li>• Excreción urinaria de sodio en 24 horas</li> <li>• Ratio Sodio/creatinina</li> <li>• Ratio albúmina/creatinina</li> <li>• Estado nutricional (albúmina)</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica – poblacional
<b>Conflictos de intereses:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Tratamiento o hipouricemiante</b>	<b>Placebo o no tratamiento</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	El GEG considera que sobre la base de la evidencia el beneficio del tratamiento hipouricemiante sería moderado, especialmente en los pacientes con ácido úrico en niveles muy elevados.
	Mortalidad por todas las causas (2 años)	2 ECA	0/109 (0.0%)	7/109 (6.4%)	RR 0.13 (0.02 a 1.06)	
	Disminución de la tasa de filtración glomerular	5 ECA	195	190	MD 3,88 (1,26; 6,49)	
	Disminución de la creatinina sérica	4 ECA	269	264	MD -0,61 (-0,9; -0,31)	
<b>Daños:</b>						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Tratamiento o hipouricemiante</b>	<b>Placebo o no tratamiento</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	El GEG considera que los daños de brindar tratamiento hipouricemiante serían pequeños.

	Eventos adversos: rash	1 ECA	1/25 (4.0%)	0/26 (0.0%)	RR 3.12 (0.13 a 73.06)	
	Eventos adversos: muerte cardiovascular	1 ECA	8/203 (3.9%)	4/202 (2.0%)	RR 1.99 (0.61 a 6.50)	
<b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ No se evaluaron estudios</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Certeza</b>	<b>Importancia</b>		El GEG considera que la certeza de evidencia es muy baja para los desenlaces críticos.	
	Mortalidad por todas las causas (2 años)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	CRÍTICO			
	Disminución de la tasa de filtración glomerular	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,c,d</sup>	CRÍTICO			
	Disminución de la creatinina sérica	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,c</sup>	CRÍTICO			
	Eventos adversos: rash	⊕○○○ MUY BAJA <sup>b,d,e</sup>	CRÍTICO			
	Eventos adversos: muerte cardiovascular	⊕○○○ MUY BAJA <sup>b,d,e</sup>	CRÍTICO			
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b> ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> </ul>						El GEG considera que probablemente sí los desenlaces son importantes para los pacientes; sin embargo, se deberían considerar mayores desenlaces en relación con eventos adversos.
<b>Balance de los efectos:</b> ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece al comparador</li> <li>○ No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece a la intervención</li> <li>● Favorece a la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>						El GEG considera que, en todos los casos, el balance de efectos favorecería a la intervención especialmente cuando los niveles de ácido úrico sean muy altos y especialmente en pacientes en estadio 3b y 4.
<b>Uso de recursos:</b> ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costos elevados</li> <li><input type="radio"/> Costos moderados</li> <li><input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes</li> <li><input type="radio"/> Ahorros moderados</li> <li><input checked="" type="radio"/> Ahorros extensos</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>	<p>Alopurinol 100mg Cápsula 0,10 céntimos Alopurinol 300mg Cápsula 0,20 céntimos Fuente: Observatorio peruano de medicamentos.</p>	<p>El GEG considera que teniendo en cuenta que los costos son bajos para la intervención, los ahorros serían extensos.</p>
<p><b>Inequidad:</b> ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Incrementa la inequidad</li> <li><input type="radio"/> Probablemente incremente la inequidad</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente incremente la equidad</li> <li><input type="radio"/> Incrementa la equidad</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>		<p>El GEG considera que las intervenciones formuladas probablemente incrementen la equidad</p>
<p><b>Aceptabilidad:</b> ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</li> <li><input type="radio"/> Sí</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que la mayoría de los profesionales de salud sí estaría de acuerdo con la intervención formulada</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que, probablemente los pacientes aceptarían la intervención formulada. Probablemente la polifarmacia podría limitar la adherencia a las intervenciones propuestas.</p>
<p><b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</li> <li><input type="radio"/> Sí</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>		<p>El GEG considera que la implementación de la intervención es factible en nuestro sistema de salud</p>

### Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN</b>	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

### Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> El GEG consideró que los beneficios serían grandes en los desenlaces relacionados con la tasa de filtración glomerular y los daños serían pequeños en términos de eventos adversos. Por este motivo se optó por emitir una recomendación <b>a favor</b>.</p> <p><b>Fuerza:</b> El GEG consideró que, considerando que certeza de evidencia muy baja, y a pesar de que la implementación de la intervención generaría ahorros considerables al sistema de salud, solo debería indicarse en los pacientes de estadios tempranos y con niveles muy altos de ácido úrico. En tal sentido se decidió emitir una recomendación <b>condicional</b>.</p>	<p>En adultos con ERC en estadios 3b, 4 con niveles muy altos de ácido úrico (&gt;9 mg/dL), sugerimos brindar un tratamiento hipouricemiante con alopurinol, considerando una valoración individualizada de la función renal y los eventos adversos.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b> <b>Certeza de la evidencia: Muy baja</b> (⊕⊖⊖⊖)</p>

### Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
Se consideró emitir un punto de buena práctica sobre el uso de alopurinol en el estadio 5 pre diálisis, contexto en el cual, no se aconseja el uso de tratamiento hipouricemiante por la pérdida de función renal y la pérdida de efecto de alopurinol sobre el deterioro de la TFG (69).	En adultos con ERC en estadio 5 pre diálisis, no es aconsejable brindar tratamiento hipouricemiante por la pérdida de la función renal y la reducción de la posibilidad de excretar ácido úrico por efecto del alopurinol.
El GEG consideró emitir un punto de buena práctica respecto a la dosis de alopurinol, en el contexto de los pacientes con ERC e hiperuricemia, para tal fin, se basó en los aspectos descritos en la revisión de Xia et al (70).	El tratamiento con alopurinol debe considerar una dosis inicial menor a 100 mg al día para reducir el riesgo de síndrome de hipersensibilidad a alopurinol. Es aconsejable no exceder una dosis inicial de 1.5 mg de alopurinol por ml/minuto de TFG.
El GEG consideró prudente el destacar que el manejo de otras comorbilidades como anemia y trastornos minerales óseos debe llevarse a cabo según las guías institucionales.	El manejo de la anemia y de los trastornos minerales óseos en ERC debe llevarse a cabo de manera individualizada y según las guías institucionales.