

Mejorando el pronóstico de pacientes con tasa de filtración glomerular severamente disminuida (CKD G4+): conclusiones de la Conferencia de Controversias sobre Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales (KDIGO)

Kai-Uwe Eckardt¹, Nisha Bansal², Josef Coresh³, Marie Evans^{4,5}, Morgan E. Grams^{3,6}, Charles A. Herzog^{7,8}, Matthew T. James^{9,10}, Hiddo J.L. Heerspink¹¹, Carol A. Pollock^{12,13}, Paul E. Stevens¹⁴, Manjula Kurella Tamura^{15,16}, Marcello A. Tonelli⁹, David C. Wheeler¹⁷, Wolfgang C. Winkelmayer¹⁸, Michael Cheung¹⁹ and Brenda R. Hemmelgarn^{9,10}; for Conference Participants²⁰

¹Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ²Kidney Research Institute, Division of Nephrology, University of Washington, Seattle, Washington, USA; ³Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA; ⁴Division of Renal Medicine, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁵Swedish Renal Registry, Jönköping, Sweden; ⁶Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ⁷Chronic Disease Research Group, Minneapolis Medical Research Foundation, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁸Division of Cardiology, Department of Medicine, Hennepin County Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁹Department of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ¹⁰Department of Community Health Sciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ¹¹Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ¹²Department of Renal Medicine, Royal North Shore Hospital, Sydney, New South Wales, Australia; ¹³Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; ¹⁴Kent Kidney Care Centre, East Kent Hospitals, University NHS Foundation Trust, Canterbury, Kent, UK; ¹⁵VA Palo Alto Geriatric Research and Education Clinical Center, Palo Alto, California, USA; ¹⁶Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California, USA; ¹⁷University College London, London, UK; ¹⁸Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; and ¹⁹KDIGO, Brussels, Belgium

Abreviaturas

CKD G4+: Enfermedad renal crónica filtrado glomerular < 30 ml/min (G4 y G5, no en tratamiento renal sustitutivo). KRT (kidney replacement therapy): terapia renal sustitutiva. CVD: enfermedad cardiovascular

RESUMEN

Pacientes con un descenso marcado del filtrado glomerular (GFR) (es decir, con enfermedad renal crónica (CKD) G4+) tiene un riesgo mayor de insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular (CVD) eventos cardiovasculares (incluyendo insuficiencia cardíaca) y muerte. Sin embargo, se sabe poco sobre la variabilidad de los resultados

clínicos (outcomes) y estrategias terapéuticas más óptimas, incluyendo el inicio de la terapia renal sustitutiva (KRT). El **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)** organizó en diciembre 2016 una conferencia con un grupo de expertos internacionales sobre controversias en estos temas en los que hay falta de conocimiento. En colaboración con El Consorcio de Pronóstico de CKD (CKD-PC) se realizó un metaanálisis de estudios de cohorte (n =264.515 individuos con CKD G4+) para saber el momento en que aparecen las alteraciones clínicas en pacientes con CKD G4+ y los factores de riesgo que establecen la aparición de determinados cuadros clínicos. Los resultados confirmaron el valor pronóstico de los factores de

riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular (CVD) en individuos con marcado descenso del GFR, aunque el riesgo varía para los “outcomes” renales y de CVD. Se desarrolló un modelo de predicción de la probabilidad de necesitar KRT a 2 y 4 años. Las implicaciones de estos hallazgos para el manejo del paciente se discutió en el contexto de la Evidencia publicada bajo 4 temas clave: manejo de CKD G4+, desafíos diagnósticos y terapéuticos de la insuficiencia cardiaca, toma de decisiones compartida y optimización de los ensayos clínicos en pacientes con CKD G4+. Los participantes concluyeron que la variable pronóstico de pacientes con CKD avanzada requiere estrategias individualizadas y basada en el factores de riesgo del individuo, teniendo en cuenta riesgos que compiten entre sí y preferencias del paciente.

Kidney International (2018) 93, 1281–1292; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.006>

KEYWORDS: chronic kidney disease; kidney failure; prediction; prognosis; progression; supportive care
 Copyright © 2018, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Enfermedad renal crónica (CKD), definida como la reducción persistente de la filtración glomerular (GFR) y / o la presencia de otros signos de daño renal, se clasifica basándose en los niveles de GFR y albuminuria [1]. El riesgo de resultados adversos, incluida la mortalidad y la insuficiencia renal, aumenta con la disminución del GFR y el aumento de la albuminuria [2].

Individuos con un GFR inferior a 30 ml / min por 1.73 m² (es decir, CKD G4 o G5) tienen un riesgo particularmente alto en toda las categorías de albuminuria (Figura 1). Además, las complicaciones específicas de la CKD aumentan notablemente con niveles bajos de GFR, siendo la enfermedad cardiovascular (CVD) una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. De particular relevancia es la insuficiencia cardiaca (IC), una de las condiciones más comunes de CVD en pacientes con CKD G4 o superior.

La terapia renal sustitutiva (KRT) (es decir, diálisis o trasplante) puede atenuar las consecuencias de la insuficiencia renal y mejorar el pronóstico. Sin embargo, hay grandes variaciones en tasas de incidencia de KRT [3], y globalmente, solo aproximadamente la mitad de las personas con insuficiencia renal reciben KRT [4]. La desigualdad en el acceso al KRT juega un papel importante, pero también existen diferencias en los patrones de práctica clínica. Hay acuerdo en que con solo el nivel de GFR no se debe decidir el inicio de KRT; se deben considerar los signos y síntomas asociados con la insuficiencia renal. Sin embargo, definir el tiempo óptimo para iniciar la KRT sigue siendo un desafío [1]. Es importante destacar que los primeros meses en diálisis han sido identificados como período de muy alto riesgo, aunque no se conoce en qué medida los eventos adversos son desencadenados por el inicio de diálisis [5] [6]. Mandar los enfermos a los servicios de nefrología con poco tiempo antes del inicio de la diálisis se ha asociado con un mayor riesgo de resultados adversos en comparación con los que han tenido la ocasión de estar más tiempo en los servicios de nefrología antes de empezar la KRT [7] [8].

Por lo tanto, una bajo GFR (<30 ml / min por 1,73 m²) que corresponde a CKD G4 o G5 (excluyendo a los pacientes en KRT y denominada posteriormente como “CKD G4+”) refleja un estado crítico. Una mejor comprensión del pronóstico de los pacientes con CKD G4+ puede informar sobre estrategias de tratamiento, incluyendo toma de decisiones para el inicio de KRT. Por lo tanto, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) colaboró con el CKD Prognosis Consortium (CKD-PC) para iniciar un metaanálisis global de estudios de cohortes (cohortes poblacionales, cohortes de CKD referidas y cohortes de investigación). El objetivo principal fue determinar el pronóstico de los pacientes con CKD avanzada con respecto al inicio de la KRT, los eventos de CVD, la mortalidad y el momento de estos eventos [9], con un segundo objetivo, determinar la variabilidad del pronóstico del paciente según la cohorte, la demografía o características de salud [10].

Los resultados del metaanálisis global se presentaron a un grupo internacional de expertos en una Conferencia

			Albuminuria categories (mg/g creatinine)		
			A1	A2	A3
			< 30	30–300	> 300
GFR categories (ml/min × 1.73 m ²)	G1	≥ 90			
	G2	60–89			
	G3a	45–59			
	G3b	30–44			
	G4	15–29			
	G5	< 15			
G5 D/T		Kidney failure	Usually defined by KRT		

Figura 1: Presentación esquemática de la enfermedad renal crónica (CKD) y el enfoque de la conferencia. Por definición, la ERC G5 incluye pacientes con insuficiencia renal, con y sin tratamiento renal sustitutivo (KRT). El foco de la conferencia (línea discontinua) fue en pacientes dentro de las categorías de tasa de filtración glomerular (TFG) G4 y G5, excluyendo a las personas que ya están en KRT, pero incluyendo KRT como punto final importante.

D = pacientes en tratamiento de diálisis, T = pacientes con un trasplante de riñón. Los colores reflejan diferentes categorías de riesgo para resultados adversos en comparación con personas sin ERC: verde claro, sin aumento de riesgo; amarillo riesgo ligeramente elevado; naranja, riesgo moderadamente elevado;

de Controversias de KDIGO en diciembre de 2016, y se discutieron las implicaciones en el manejo del paciente. Se establecieron Grupos de trabajo enfocados a: (i) manejo de CKD G4+, (ii) diagnóstico y desafíos terapéutico de la IC en la CKD G4+, (iii) toma de decisiones compartida para el inicio de la KRT, y (iv) optimización de los ensayos clínicos en pacientes con G4+. Para reducir el alcance de la conferencia, no se abordaron aspectos específicos en niños y pacientes con un trasplante fallido.

Presentamos un resumen de la discusión y las principales conclusiones de la conferencia con respecto al manejo e investigación en pacientes con CKD G4+.

Las presentaciones detalladas del metaanálisis se publican en los artículos complementarios [9] [10].

Pronóstico de pacientes con CKD G4+: nuevos conocimientos de un metaanálisis global de estudios de cohortes

En preparación para la conferencia, llevamos a cabo un metaanálisis con el objetivo de examinar los riesgos absolutos y relativos en una población grande y diversa de pacientes con CKD estadio G4. El metaanálisis de factores de riesgo para KRT, eventos de CVD y muerte incluyeron 28 cohortes (n 185.024) usando análisis de supervivencia estándar y regresión

Variables	Hazard ratio		
	KRT	CVD	Death
Age, 10 years	0.74 (0.69, 0.80)	1.30 (1.18, 1.44)	1.68 (1.61, 1.76)
Male sex	1.44 (1.34, 1.55)	1.14 (1.08, 1.21)	1.14 (1.08, 1.21)
Black	1.49 (1.29, 1.72)	1.02 (0.85, 1.23)	0.93 (0.82, 1.05)
History of CVD	0.91 (0.82, 1.02)	2.57 (2.27, 2.92)	1.27 (1.18, 1.36)
Smoker	1.02 (0.93, 1.11)	1.07 (0.99, 1.16)	1.37 (1.25, 1.50)
SBP < 140, 20 mmHg	1.25 (1.10, 1.41)	0.90 (0.85, 0.95)	0.84 (0.81, 0.88)
SBP ≥ 140, 20 mmHg	1.17 (1.10, 1.24)	1.09 (1.04, 1.15)	1.02 (0.97, 1.07)
Diabetes mellitus	1.30 (1.14, 1.47)	1.41 (1.30, 1.53)	1.12 (1.03, 1.22)
eGFR, -5 ml/min/1.73 m ²	1.73 (1.58, 1.90)	1.07 (1.05, 1.10)	1.12 (1.09, 1.15)
ACR, 2-fold increase	1.26 (1.21, 1.31)	1.05 (1.04, 1.07)	1.04 (1.02, 1.05)
Time-varying CVD	2.28 (2.02, 2.57)	–	2.87 (2.57, 3.20)
Time-varying KRT	–	1.39 (1.15, 1.68)	2.07 (1.80, 2.38)

Figura 2: Cociente de riesgo (riesgo relativo) para KRT, eventos de ECV y muerte asociados con diferentes variables. Los colores indican la fuerza de la asociación, desde protectores en verde hasta muy positivos en rojo. Datos basados en 19 cohortes con resultados de KRT, ECV y muerte. En negrita denota valores estadísticamente significativos. ACR, relación albúmina / creatinina; IC: intervalo de confianza; CVD, enfermedad cardiovascular; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; KRT, terapia de reemplazo renal; PAS, presión arterial sistólica. Adaptado con permiso de Evans M, Grams ME, Sang, Y, et al. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int Rep.* <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.002.10>

de Cox [10]. El metaanálisis de predicción del riesgo incluyó 29 cohortes (n. 264.296) [9].

Los principales hallazgos fueron que los factores de riesgo para la CVD tenían gran relevancia en la CKD G4+, pero su importancia relativa difirió según el resultado clínico final (Figura 2). La edad y los antecedentes clínicos de CVD estaban relacionados

negativamente con el riesgo de necesitar KRT, pero positivamente relacionado con CVD y riesgo de muerte. Fumar destaca como lo más fuertemente asociado con la muerte. La presión arterial estaba asociada positivamente con el riesgo de KRT pero mostró una asociación en forma de U con CVD y mortalidad. Diabetes y sexo masculino fueron factores de riesgo para todos los resultados clínicos adversos,

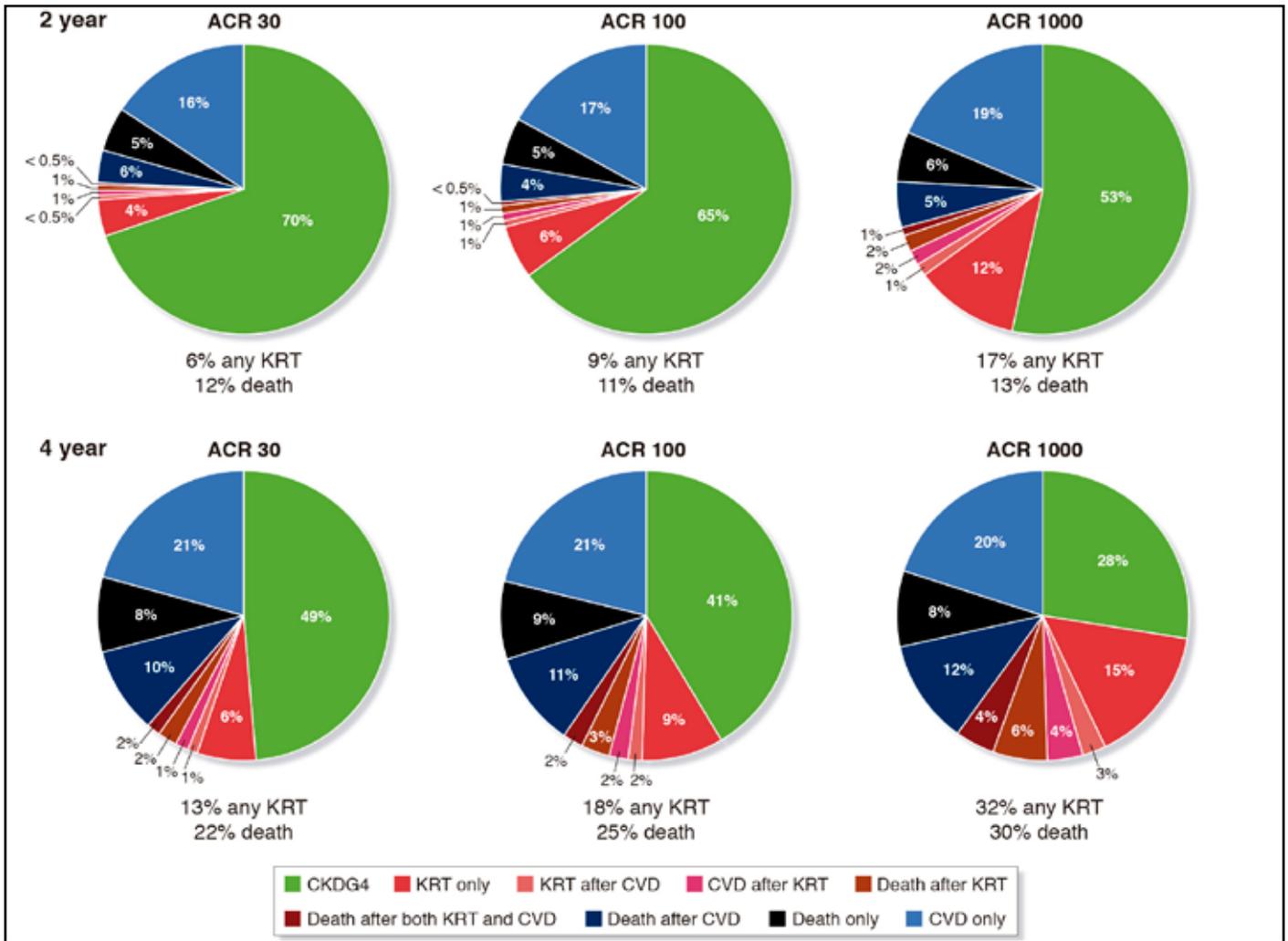


Figure 3

Ejemplo de la calculadora de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) G4+. La probabilidad y el momento de aparición de eventos adversos en (panel superior) 2 años y (panel inferior) 4 años con aumento del nivel de albuminuria. En estos modelos, el escenario se estableció en la edad de 60 años, hombre, blanco, con antecedentes de enfermedad cardiovascular, no fumador actual, presión arterial sistólica de 140 mm Hg, con diabetes y una tasa de filtración glomerular estimada de 25 ml / min por 1,73 m².

ACR, relación albúmina / creatinina; CVD, enfermedad cardiovascular; KRT, terapia de reemplazo renal. A modo de comparación, las predicciones de riesgo para individuos con las mismas características de pacientes pero sin diabetes se presentan en Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Risk factors for prognosis in patients

pero sobre todo, para CVD y KRT respectivamente. La raza negra solo se relacionó positivamente con KRT. El filtrado glomerular estimado más bajo (eGFR) y la relación albúmina/creatinina (ACR) más alta se asociaron más robustamente con KRT que con otros resultados clínicos adversos. Finalmente, los eventos de CVD variables en el tiempo y el inicio de KRT se asociaron fuertemente con el desenlace posterior de muerte. El segundo metaanálisis se centró en el desarrollo de una nueva calculadora de riesgo para

eventos CVD, KRT y muerte, como muestra en forma de diagrama la (Figura Suplementaria S1) (Figura 5) [9].

La calculadora de riesgo CKD G4+ utiliza un formato de gráfico circular (pie) para mostrar la probabilidad de que ocurran cualquiera de las evoluciones clínicas “outcomes” en un período de seguimiento dado (2 o 4 años) (calculadora en línea: <http://www.kdigo.org>).

org / ecuación /). Por ejemplo, como se ilustra en la (Figura 3), con un eGFR de 25 ml / min por 1,73 m² y las covariables mencionadas en el leyenda de la figura, la proporción de participantes que se predice recibir KRT dentro de 4 años incrementa del 13% al 32% si aumenta albuminuria, mientras que el riesgo de muerte aumenta de 22% a 30%. En la población general examinada que tenía una mediana de eGFR de 24 ml / min por 1,73 m² y ACR de 168 mg / g, se predijo que más del 50% de los participantes no tendrían eventos a los 4 años.

El riesgo previsto de permanecer libre de eventos durante 2 años varía de menos del 20% a más del 80%, lo que ilustra el poder predictivo de las características del paciente [9]. Este metaanálisis global de CKD-CP9 amplía la ecuación de riesgo de insuficiencia renal (ERIR) para la predicción de KRT [11] [12] y confirma su valor en CKD G4+. Junto con el ERIR, la nueva calculadora de riesgo CKD G4+ proporciona herramientas de fácil acceso para médicos, pacientes y políticas para fabricantes que traducen las características del paciente en un

poderoso instrumento de discriminación de riesgo. Es importante tener en cuenta que otras características adicionales, a menudo no medidas, influyen de forma adicional en el riesgo, y por lo tanto, parte de la individualización debe incluir el reconocimiento de las limitaciones de las estimaciones cuantitativas del riesgo.

Manejo de pacientes con CKD G4+.

Evaluación y gestión basada en riesgos.

Las personas con CKD G4+ tienen riesgo de insuficiencia renal, hospitalizaciones, enfermedades cardiovasculares eventos, muerte y, a menudo, resultados clínicos poco reconocidos, como discapacidad, deterioro cognitivo, caídas e infección. La ecuación ERIR [11] y la nueva calculadora de riesgo CKD G4+ proporcionan herramientas útiles en la predicción de riesgos y su coherencia es satisfactoria. Hay otros modelos similares publicados [13] [14]. Una tarea para futuras investigaciones sería conseguir mayor refinamiento en la predicción de resultados clínicos adicionales relevantes para el paciente. Sin

Tabla 1. Diez puntos a considerar dentro de los modelos de atención para la CKD G4+

1. La atención orientada al paciente debe ser una prioridad clave
2. Categorizar la CKD según la causa de la enfermedad renal, el nivel de GFR y el grado de albuminuria
3. Estimar el riesgo y el pronóstico y adaptar la gestión en consecuencia
4. Prevenir la progresión de la CKD y evitar la lesión renal aguda cuando sea posible
5. Evaluar y controlar las enfermedades concomitantes, prestando especial atención a la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la prevención de accidentes cerebrovasculares.
6. Identificar, prevenir y tratar las complicaciones específicas de la CKD (p. Ej., Desnutrición, anemia, enfermedad ósea y acidosis)
7. Planificar y prepararse para el tratamiento de la insuficiencia renal (p. Ej., Elección de la modalidad, acceso, ubicación y atención, trasplante anticipado) y brindar atención conservadora y opciones de cuidados paliativos cuando sea necesario.
8. Asegurar que se brinde apoyo psicosocial
9. Mantener la continuidad en las transiciones de la atención.
10. Asegurar que todos los canales de comunicación estén abiertos: sistema de atención de CKD al paciente y / o cuidador; entre los miembros del equipo de CKD; y entre el equipo de CKD y otros profesionales de la salud.

CKD, enfermedad renal crónica; GFR: tasa de filtración glomerular.

Tabla 2. Incertidumbres terapéuticas en el manejo de la CKD G4+

1. ¿Cómo debemos sopesar los riesgos-beneficios de las intervenciones médicas y quirúrgicas comunes en personas con CKD G4+, incluido el control de la presión arterial y la glucemia, la cirugía mayor y otros procedimientos o exposiciones médicas? ¿Varían según el grado de albuminuria?
2. ¿Deben modificarse los objetivos del tratamiento, incluida la presión arterial, en función de la edad y / o la comorbilidad?
3. ¿Podemos extrapolar los objetivos recomendados de HbA1c a personas con CKD G4+?
4. ¿Se debe suspender el tratamiento con metformina en personas con diabetes y CKD G4+?
5. ¿Debemos recomendar una ingesta restringida de sal en personas con CKD G4+ y, en caso afirmativo, qué nivel de ingesta debemos aconsejar?
6. ¿Debemos recomendar la modificación de la ingesta de proteínas en la dieta en personas con CKD G4+? Por ejemplo, ¿deberíamos recomendar una mayor ingesta de proteínas de origen vegetal?
7. ¿Debemos tratar la acidosis en personas con CKD G4+ y, de ser así, a qué nivel de bicarbonato sérico se debe iniciar el tratamiento?
8. ¿Debe tratarse la hiperuricemia asintomática en personas con CKD G4+ y, en caso afirmativo, a qué nivel de ácido úrico sérico se debe iniciar el tratamiento?
9. ¿Debería continuarse la aspirina para la prevención de enfermedades cardiovasculares en personas con CKD G4+, o el riesgo de hemorragia supera los posibles beneficios?
10. ¿Otras estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares transmiten los mismos beneficios en personas con CKD G4+ en comparación con personas con CKD menos avanzada?
11. ¿Cómo se puede mitigar el riesgo de insuficiencia renal aguda en personas con CKD G4+? ¿Debemos recomendar vacaciones de tabletas durante enfermedades intercurrentes y, de ser así, qué tabletas deben suspenderse temporalmente y por cuánto tiempo?
12. ¿Existen eventos subclínicos como lesión tubulointersticial, inflamación y fibrosis, y episodios no reconocidos de lesión renal aguda asociados con la progresión de la CKD, y están relacionados con la prescripción de medicamentos de corta duración o con exposiciones a medicamentos de venta libre?

CKD, enfermedad renal crónica. G4+: paciente con FG < 30 ml/min /G4 y G5 no en tratamiento renal sustitutivo

embargo, los modelos disponibles parecen suficientes para proponer su implementación.

Incorporación de las preferencias y valores del paciente.

Hay un creciente reconocimiento de que los pacientes quieren participar en términos de igualdad en sus cuidados de salud [15]. La toma de decisiones compartida puede conducir a interacciones productivas entre pacientes, familiares, cuidadores y proveedores de atención médica, involucrando activamente a todos los socios en decisiones de tratamiento, proporcionando suficiente educación sobre opciones de tratamiento y sus atributos, utilizando estrategias para destapar los valores de los pacientes, identificando las preferencias del paciente

y logrando un acuerdo sobre el curso del tratamiento [16] [17].

Es necesario trabajo adicional para desarrollar y evaluar estrategias y recursos para la toma de decisiones compartida como parte de los cuidados del enfermo con CKD.

Modelos de cuidados de pacientes

Hasta ahora, los datos sobre la implementación sistemática de modelos de atención a personas con CKD G4+ son relativamente escasos y las relaciones entre elementos específicos de la atención de la CKD y los resultados de los pacientes están por determinar. Sin embargo, hay una serie de consideraciones generales que parecen válidas (Tabla 1), y las

Tabla 3: Recomendaciones de investigación para el manejo general de pacientes con CKD G4+**1. Evaluación y gestión basada en riesgos.**

Implementación y evaluación de modelos de pronóstico en la atención clínica. Los investigadores deben considerar los análisis de impacto clínico de las herramientas que vinculan la información de pronóstico sobre la insuficiencia renal con una guía específica para las decisiones comunes de manejo de la CKD y evaluar el impacto en las medidas de idoneidad, puntualidad, centrado en el paciente y eficiencia de la atención de la CKD.

Análisis de derivación, validación e impacto de modelos de pronóstico para otros resultados además de la insuficiencia renal. Además de los eventos de ECV, la insuficiencia renal y la muerte, los modelos deben considerar los resultados centrados en el paciente, incluida la calidad de vida, el estado funcional, el deterioro cognitivo y la hospitalización. También se deben investigar modelos de pronóstico que ayuden a los pacientes y proveedores a sopesar los beneficios y riesgos relativos de las terapias médicas comunes, los procedimientos radiológicos (p. Ej., Angiografía) y la cirugía para pacientes con CKD.

2. Incorporación de las preferencias y valores del paciente.

Desarrollo y evaluación de herramientas y recursos para obtener los valores y las preferencias del paciente para las opciones de manejo en toda la CKD G4+. Dichos estudios deben evaluar el impacto de las herramientas para facilitar la toma de decisiones compartida sobre los resultados informados por los pacientes y las medidas de experiencia, incluidas las medidas de transferencia de conocimientos y la calidad de los procesos de toma de decisiones en el manejo de la CKD.

3. Modelos de atención.

Evaluación del impacto de las estructuras y procesos clínicos en la experiencia del paciente, las medidas de resultado y los costos de brindar atención. Las intervenciones estructurales específicas que requieren una evaluación adicional incluyen incentivos financieros para apoyar la atención longitudinal del paciente en lugar de contactos de atención médica episódicos; estrategias novedosas para abordar la multimorbilidad; estrategias basadas en tecnología para mejorar la comunicación; e intervenciones de transición de la atención que abordan las brechas entre el hospital y la comunidad, así como entre las fases de la atención previa a la diálisis, la diálisis y el trasplante.

4. Incertidumbres sobre los objetivos y las terapias.

Evaluación de estrategias farmacoterapéuticas nuevas, emergentes y existentes en ensayos controlados aleatorios específicamente en poblaciones con CKD G4+. Las terapias prometedoras incluyen la terapia con bicarbonato y el tratamiento de la hiperuricemia asintomática para retrasar la progresión en las últimas etapas de la CKD, así como aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares. La inclusión de pacientes con CKD G4+ también debería ser una prioridad para los ensayos futuros de control de la presión arterial, objetivos glucémicos y estudios de eficacia comparativa de la seguridad de los medicamentos.

CKD, enfermedad renal crónica; CVD, enfermedad cardiovascular.

cuestiones específicas de las partes interesadas deben ser tenidas en cuenta (Tabla Suplementaria S1) (Tabla 8). Además, se pueden señalar las competencias que parecen fundamentales para el éxito implementación de modelos de atención (Tabla Suplementaria S2) (Tabla 9).

Los beneficios potenciales de un enfoque por parte de equipo multidisciplinario esta descrito desde hace más de 20 años [18]. Una revisión sistemática

reciente (18 estudios; 8.853 pacientes) encontró que la atención multidisciplinaria de pacientes con CKD estaba asociada con menor riesgo de mortalidad de cualquier causa, diálisis y uso de catéter permanente como acceso para hemodiálisis [19]. Los estudios que revelan asociaciones con mejores resultados han sido observacionales y no se ha confirmado con ensayos aleatorizados [20], pero 2 ensayos recientes han aportado resultados alentadores. El ESCORT

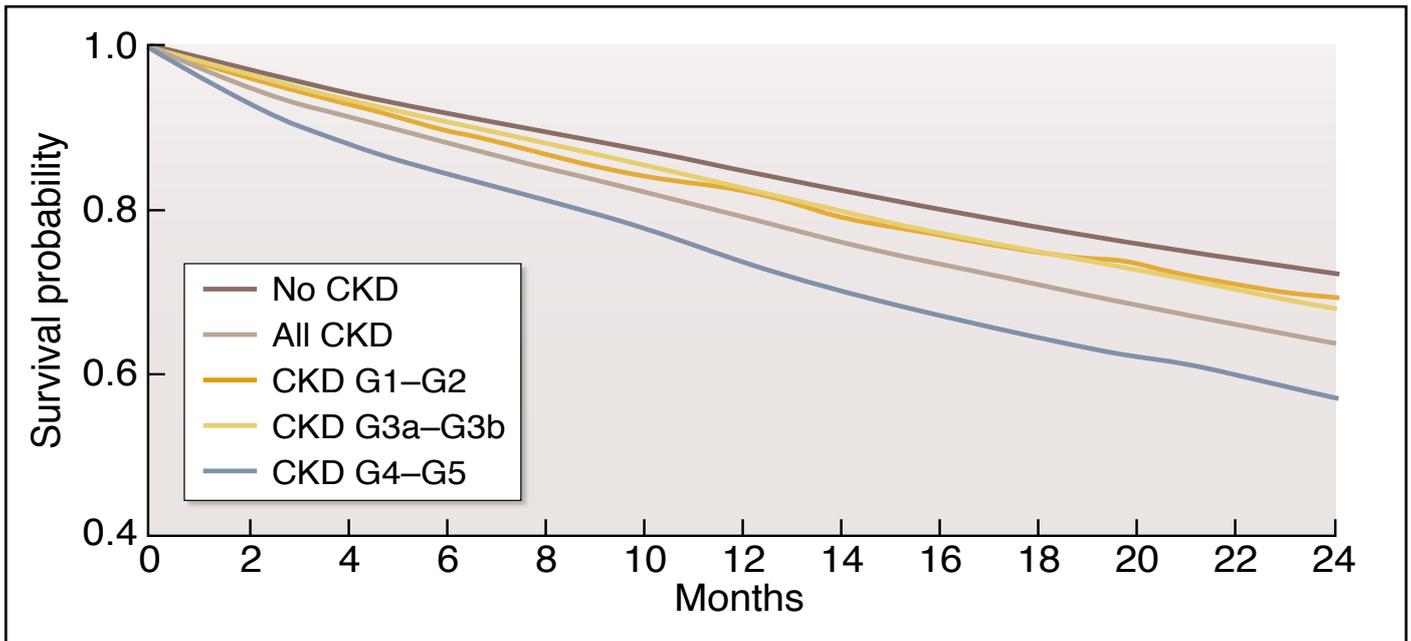


Figure 3

Ejemplo de la calculadora de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) G4+. La probabilidad y el momento de aparición de eventos adversos en (panel superior) 2 años y (panel inferior) 4 años con aumento del nivel de albuminuria. En estos modelos, el escenario se estableció en la edad de 60 años, hombre, blanco, con antecedentes de enfermedad cardiovascular, no fumador actual, presión arterial sistólica de 140 mm Hg, con diabetes y una tasa de filtración glomerular estimada de 25 ml / min por 1,73 m².

ACR, relación albúmina / creatinina; CVD, enfermedad cardiovascular; KRT, terapia de reemplazo renal. A modo de comparación, las predicciones de riesgo para individuos con las mismas características de pacientes pero sin diabetes se presentan en Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased. *Kidney Int.* <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.009.9>

(Efectividad de la Atención Integrada en Retraso de la progresión de la enfermedad renal crónica en estadio 3-4 en Comunidades rurales de Tailandia), un estudio basado en la comunidad, ensayo controlado aleatorizado por aglomeraciones de pacientes revela un retraso en la progresión de la CKD asociada con mejoras en control de la presión arterial y la diabetes y bicarbonato sérico con la introducción de un programa integrado de atención de la CKD [21].

Además de la atención de rutina, la atención médica integral se proporcionó educación en temas de dieta, ejCKDicio y medicación como parte de la intervención. En otro ensayo controlado aleatorio por grupos, Lalonde y colaboradores introdujeron un programa de formación y redes de comunicación para farmacéuticos como parte de la atención multidisciplinar de las personas con CKD en Quebec,

Canadá [22]. En una cohorte de pacientes que ya se beneficiaban de la atención multidisciplinaria, la introducción del programa mejoró la calidad del uso de medicamentos y redujo en un 15% el número de problemas relacionados con la medicación. Parece razonable que el acceso a proveedores de atención multidisciplinaria puede resultar atractivo para muchos pacientes; sin embargo aún no está claro cual: el grado de impacto en el paciente, el diseño óptimo o la participación de cada uno de los miembros del equipo [23]. Sugerimos que los modelos de atención deben poner a los pacientes en el centro de una estructura transparente y abierta que asegura una óptima comunicación y uso de los recursos disponibles (Figura Suplementaria S2) (Figura 6).

Se necesita más investigación para generar modelos que puedan abordar aspectos como la atención

específica en personas en países con ingresos bajos y medios, con multimorbilidad e integración de proveedores de atención médica multidisciplinaria y de los otros especialistas que atienden al paciente; desarrollo de nuevas tecnologías que pueden mejorar la comunicación entre las partes interesadas y estrategias para salvar las transiciones de atención entre el hospital y los centros extra-hospitalarios de la comunidad, así como entre fases de la CKD, diálisis y cuidados de trasplantes.

Incertidumbres sobre objetivos y terapias.

Existen incertidumbres importantes en el manejo de pacientes con CKD G4+ (Tabla 2). En general, estas incluyen intervenciones que están dirigidas a la enfermedad renal subyacente o tiene como objetivo primario y secundario la prevención de las complicaciones de las CVD. Con frecuencia, se ha extrapolado la evidencia obtenida en estudios en otras etapas de CKD o grupos de edad más jóvenes, o se basa en estudios observacionales. Por ejemplo, aunque algunos ensayos de bloqueo del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) han incluido pacientes con CKD G4+ [24], sigue la incertidumbre sobre la generalización de su eficacia en pacientes con la CKD G4+ [25]. Estamos pendientes de resultados de un ensayo diseñado para probar el papel de interrumpir el tratamiento del bloqueo del RAAS en la estabilización de la función renal en pacientes con CKD progresiva o tardía G4 [26]. La evidencia actual y recomendaciones de guías sobre varios tratamientos terapéuticos importantes se muestran en la (Tabla Suplementaria S3) (Tabla 10). Dada la carga de fármacos y la alteración del metabolismo de fármacos en CKD G4+, es prioritaria la evaluación de interacciones medicamentosas y eventos adversos sobre la seguridad de medicamentos. Las recomendaciones de investigación para el manejo de pacientes con CKD G4+ se resumen en la (Tabla 3).

Complicaciones cardiovasculares durante la CKD G4+: insuficiencia cardíaca

Uno de los enfoques del manejo de CKD G4+ es prevenir CVD, que sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La insuficiencia cardíaca (IC) es de especial relevancia

en pacientes CKD G4+ ya que es una de las afecciones cardiovasculares más comunes y sin embargo, quedan muchas incertidumbres diagnósticas y terapéuticas en el manejo de la IC en la CKD G4+, particularmente en pacientes que se acercan a la KRT.

Definición, factores de riesgo y diagnóstico de insuficiencia cardíaca en la CKD G4+

Los pacientes con CKD tienen un riesgo elevado de IC [27] [28] que aumenta con la gravedad de la CKD [29]. Entre los pacientes recibiendo KRT, el 40% tiene IC [30] con tasas de prevalencia más altas entre pacientes en hemodiálisis en comparación con peritoneal diálisis y los trasplantados de riñón [31]. La incidencia de IC también es alta entre los pacientes con CKD y aquellos que reciben KRT (Figura Suplementaria S3) (Figura 7) [32]. La IC se define como un síndrome de llenado inadecuado y / o bombeo insuficiente como para satisfacer las demandas sistémicas. Hay 2 tipos de IC, con fracción de eyección preservada (ICFEp) y con fracción de eyección reducida (ICFER), y la definición de subtipos de IC ha sido una área de trabajo en curso de la ACCF / AHA [33] y ESC [34] (Tabla Suplementaria S4) (Tabla 11). La ICFEp es más común en pacientes con CKD [35].

El diagnóstico de IC sigue siendo difícil en pacientes con CKD, particularmente en CKD G4+, dada la dificultad para distinguirlo de causas de sobrecarga de volumen. La IC debe ser definida como la presencia de síntomas de IC y anomalías estructurales y/o funcionales en las imágenes cardíacas (Tabla Suplementaria S4) (Tabla 11) [33]. En los estudios observacionales, los datos por imágenes frecuentemente no están disponibles. De hecho, en el análisis CKD-PC, las definiciones de IC no se armonizaron suficientemente entre las cohortes para permitir un análisis válido de las tasas de incidencia y de la predicción de riesgos. Además, a pesar de la reconocida importancia de la IC, sigue sin conocerse si la detección de IC, ya sea por imágenes o biomarcadores cardíacos [36], conlleva a mejores resultados en pacientes con CKD G4+.

Los factores de riesgo, tradicionales y más nuevos, incluyendo anomalías metabólicas, toxinas

urémicas e hiperactividad simpática, aceleran el desarrollo de IC en pacientes con CKD G4+ (Tabla Suplementaria S5) (Tabla 12) [37] [38].

Resultados asociados a insuficiencia cardíaca en CKD G4+.

La IC está asociada a una evolución clínica desfavorable en pacientes con CKD, incluyendo un mayor riesgo de muerte, particularmente en pacientes mayores, que tienen ICFe (Tabla Suplementaria S6) (Tabla 13) [39] [40] o tienen una GFR muy disminuida (Figura 4). La IC contribuye significativamente a la morbilidad entre los pacientes con CKD, lo que lleva a frecuentes hospitalizaciones con rehospitalizaciones [41] [42] [43] [44]. La IC también se asocia con episodios de insuficiencia renal aguda [45] y progresión de la CKD [46] [47]. Entre los pacientes incidentes en diálisis, la sobrecarga de volumen, en comparación con otras indicaciones de diálisis, se asocia con mayor riesgo de mortalidad [48].

Progresión, clínica y subclínica, de la insuficiencia cardíaca después inicio de la diálisis.

Solo unos pocos estudios han evaluado mediante ecocardiogramas cambios subclínicos en la insuficiencia cardíaca en pacientes con CKD G4+, y los resultados no son consistentes. En el estudio CRIC, el índice de masa ventricular izquierdo medio no cambió después del inicio de KRT. Sin embargo, hubo una disminución modesta, pero estadísticamente significativa en la fracción de eyección del ventrículo

izquierdo [49]. El estudio CASCADE examinó los ecocardiogramas de pacientes con CKD G3 [50] y mostró que el índice de masa ventricular y el volumen auricular izquierdo aumentaron en un año; sin embargo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no cambió significativamente. En el ensayo IDEAL, ecocardiogramas realizados con periodicidad de 12 meses no mostraron cambios en el índice de masa del ventrículo izquierdo, en el diámetro de la aurícula izquierda, en la disfunción diastólica o en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo después inicio de la diálisis [51]. Sin embargo, cabe señalar que en este estudio, más del 40% estaban en diálisis peritoneal (DP) y el resto en hemodiálisis (HD). En otro estudio de 41 pacientes con IC, el índice de masa ventricular disminuyó tras el inicio de la HD [52].

Acceso vascular e insuficiencia cardíaca.

La preparación del acceso vascular es clave en el manejo de pacientes CKD G4+. Se ha postulado que existen numerosos cambios en el sistema cardiovascular después de la creación de una fistula arteriovenosa [53] (Tabla Suplementaria S7) (Tabla 14). Pequeños estudios o informes de casos clínicos han sugerido que la fistula arteriovenosa puede conducir al desarrollo de IC de alto gasto [54] [55] [56] [57] [58]. La creación de la fistula arteriovenosa puede causar empeoramiento de la hipertrofia del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar [54] [59] que se asocia a dilatación significativa y aumento

Tabla 4: Manejo de la Insuficiencia Cardíaca en pacientes CKD G4+

Approach	Are there data in CKD G4+?	Limitations for use in CKD G4+?
β-Blockers	Yes: observational data and small trials	May have more adverse effects
RAAS inhibitors	No	Hyperkalemia Risk of progressive loss of eGFR
MRA	Ongoing trials	Hyperkalemia Risk of progressive loss of eGFR
Nephrilysin inhibitors	No	May have higher risk of hyperkalemia Unknown dose
Treatment of anemia	Yes	May be linked with worse outcomes
Treat mineral metabolism abnormalities	Yes	Not a clear benefit
Frequent dialysis	Yes	Many patients cannot do home therapies, and frequent in-center dialysis is not always available
Ultrafiltration	Small observational studies and trials	May cause intradialytic hypotension and/or myocardial stunning
Cardiac resynchronization therapy	Small observational studies	May have more adverse effects, such as infections

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

Tabla 5. Detección de Insuficiencia Cardíaca (HF) en CKD G4+

Áreas para futuras investigaciones / - Investigaciones sugeridas

Detección de HF en CKD G4+

- _ ¿El cribado conduce a mejores resultados?
- _ ¿La detección es rentable?
- _ ¿Cuál es la mejor forma de detectar HF (por ejemplo, biomarcadores de imágenes)?

Definición y clasificación de HF en CKD G4+. Factores de riesgo de HF

- _ ¿Cuál es la incidencia de HFpEF versus HFrEF?
- _ Realizar un estudio de la carga y los resultados asociados con la disfunción ventricular derecha
- _ ¿Cuál es la relación entre la función renal residual en HD y el riesgo de progresión de HF subclínico o clínico?
- _ Evaluar la contribución de la cardiopatía isquémica al desarrollo de HF

Resultados relacionados con HF en CKD G4+

- _ Preste especial atención a la progresión de la CKD y al inicio de la diálisis
- _ Examinar el riesgo de otros subtipos de CVD y muerte relacionados con HF específicamente en la CKD G4+
- _ Realizar estudios de calidad de vida y otros estudios de resultados informados por los pacientes después del inicio de la diálisis

Manejo de la HF en CKD G4+

- _ ¿Cuál es la estrategia para el uso de inhibidores de RAAS, betabloqueantes, ARM y neprilisina?
- _ ¿Qué son las pruebas en el lugar de atención para la función renal, los electrolitos y los marcadores sustitutos de insuficiencia cardíaca? (por ejemplo, BNP)?
- _ ¿Qué son las intervenciones de prueba para nuevos factores de riesgo?
- _ Determine los objetivos óptimos para el manejo del volumen
- _ ¿Cuál es la eficacia de los dispositivos invasivos y no invasivos para la evaluación del volumen?
- _ ¿Cuál es la eficacia del soporte circulatorio mecánico?
- _ ¿Cuáles son los resultados deseables para los trasplantes de corazón y riñón?
- _ ¿Cuál es la estrategia óptima de acceso vascular?
- _ ¿Cuál es el papel de la DP de inicio urgente en la HF aguda y la CKD / AKI?
- _ ¿Cuál es el papel del cuidado conservador en esta población?

HF, insuficiencia cardíaca, AKI, lesión renal aguda; BNP, péptido natriurético de tipo B; CKD, enfermedad renal crónica; CVD, enfermedad cardiovascular; HD, hemodiálisis; HF, insuficiencia cardíaca; HFpEF: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; HFrEF: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; MRA, antagonista del receptor de mineralocorticoides; DP: diálisis peritoneal; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

de remodelado del ventrículo derecho y un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca [60]. Por otro lado, otros estudios encontraron una estabilización de la función renal después de la creación del acceso [61]. Se necesitan estudios prospectivos más extensos para comprender el manejo óptimo del acceso vascular en pacientes con CKD G4+ e IC.

Manejo de insuficiencia cardíaca en CKD G4+
 Manejo de IC en pacientes con CKD, especialmente CKD G4+ es complicado (Tabla 4). Casi todos los ensayos de IC han excluido pacientes con CKD avanzada, y pocos han mostrado una mejoría en pacientes con ICfEp. Análisis post hoc han incluido algunos pacientes con CKD moderada, pero los efectos conseguidos después de terapias como los

betabloqueantes y marcapasos implantables han sido solo moderados [62] [63] [64]. Además, el riesgo de hiperpotasemia limita el uso de los IECAs y los ARA2 en la CKD G4+ [44] [65]. Entre los pacientes que recibieron KRT con insuficiencia cardíaca conocida, la proporción de pacientes con terapias inhibitoras del SRAA y los betabloqueantes siguen siendo bajos [31]. Son necesarios estudios de terapias de IC y dispositivos cardíacos específicamente en CKD G4+, particularmente en el caso de IC FEp, que es el tipo de IC más frecuente en pacientes con CKD G4+ (Tabla 5) y (Tabla Suplementaria S4) (Tabla 11). Aunque está reportado que las tasas incidentes (es decir, de novo) de IC recurrente es menor en pacientes en DP que en HD [66] [67] [68] en pacientes con IC establecida, la tasa de mortalidad puede que sea mayor en la DP que en HD [69]. Esto probablemente refleja el hecho de que a los pacientes frágiles con IC se les ofrece preferentemente DP, ya que provoca menos estrés hemodinámico agudo. Claramente se justifican ensayos clínicos prospectivos que comparen la DP con la HD.

Toma de decisiones para el tratamiento de la insuficiencia renal.

Predicción de resultados adversos después del inicio de la terapia renal sustitutiva.

Varios registros [70] [71] y estudios de cohorte [6] proporcionan información sobre riesgos de mortalidad basados en la población de pacientes que inician KRT. Una observación importante es que las tasas de mortalidad son más altas durante los primeros 4 meses después de iniciar la diálisis y disminuyen en los meses siguientes [6]. En el cohorte DOPPS, se observó una alta mortalidad temprana en los diferentes países, y las diferencias entre mortalidad temprana y tardía fueron más pronunciadas en los pacientes de más de 65 años en comparación con los más jóvenes [6]. Aunque la retirada de la diálisis explica parte de la mortalidad temprana, no es la única explicación. Los eventos de CVD también son mucho más altos en las primeras semanas después del inicio de KRT [5].

Los estudios también han mostrado que existe una alta cantidad de síntomas y síndromes geriátricos, como demencia y discapacidad y utilización de la atención médica entre los pacientes al comenzar la

diálisis, especialmente en aquellos que son frágiles, con múltiples patologías crónicas y comienzan la diálisis en el contexto de una hospitalización prolongada [72] [73] [74] [75] [76]. Estos resultados son importantes para los pacientes y, a veces, más que la mortalidad. La alta morbilidad y mortalidad tempranas plantea interrogantes sobre las causas potenciales y las estrategias para reducir riesgos; en particular plantea preocupaciones de que para algunos pacientes, el inicio de KRT puede no ser la elección óptima de terapia. Se han desarrollado instrumentos para predecir a corto plazo la mortalidad entre los pacientes que han iniciado diálisis [77] [78] [79] [80]. Sin embargo, es difícil predecir con suficiente certeza cuáles son los pacientes a los que les irá mal en diálisis [81].

La nueva calculadora de riesgo CKD-G4 puede facilitar la toma de decisiones, proporcionando estimaciones cuantitativas de riesgo de eventos de CVD al inicio del KRT y de mortalidad según características del paciente [9] (Figura 3). Es importante reconocer que una proporción significativa de pacientes CKD G4+ sobreviven sin eventos CV y ni necesidad de KRT durante períodos de observación de 2 y 4 años.

Asesoramiento óptimo para decisiones de modalidad de tratamiento.

El asesoramiento para la modalidad de KRT debe basarse en el riesgo, ser iterativo y centrado en el paciente. Además, debe adaptarse al entorno cultural, conocimientos en salud, necesidades psicosociales y emocionales, teniendo en cuenta si existe deterioro cognitivo. Las opciones disponibles una vez que hay insuficiencia renal incluyen la atención conservadora integral sin diálisis, HD en el centro o en su casa, PD y trasplante. Pueden existir circunstancias en las que una modalidad de KRT pueda estar contraindicada, pero cuando las opciones existen, un enfoque de toma de decisiones para la elección de modalidad de KRT óptima debe ser compartida y con participación del paciente; esto puede mejorar los resultados. Las entrevistas y discusiones deben revisarse a intervalos regulares para garantizar que las circunstancias no han cambiado.

Hay dos situaciones que requieren consideraciones

especiales: asesoramiento para el trasplante en adultos mayores y asesoramiento para renunciar a la diálisis. Se acepta que, entre los pacientes incluidos en lista de espera, el trasplante de riñón mejora la esperanza de vida y calidad de vida en comparación con los que permanecen en diálisis cualquiera que sea el rango de edad [82]. La edad avanzada en sí mismo no es una contraindicación para el trasplante [83]. Aunque sólo una proporción de los pacientes serán aptos para el trasplante, debe considerarse en todos aquellos que no tengan contraindicaciones obvias para KRT. La consideración y evaluación para el trasplante debe basarse en las características del paciente, preferencias y circunstancias regionales [84]. La variabilidad regional injustificada en el acceso al trasplante está bien documentada y los programas de trasplante deben establecer políticas transparentes para aceptar pacientes en espera lista.

El asesoramiento general sobre KRT también debe incluir información sobre la opción de renunciar a la diálisis y recibir tratamiento conservador. La “Renal Physicians Association” ha publicado pautas sobre las circunstancias en las que renunciar a la diálisis puede ser apropiado (Tabla Suplementaria S8) (Tabla 15) [85]. Aunque el beneficio de iniciar KRT disminuye con la edad [86], la edad avanzada per se no debe considerarse una contraindicación para KRT; de hecho, los participantes de la conferencia cuestionaron la recomendación de Renal Physicians Association de

renunciar en general diálisis en pacientes de > 75 años con mal pronóstico y recomendaron un enfoque más individualizado, teniendo en cuenta las preferencias y valores del paciente junto con el pronóstico.

Incertidumbres sobre el inicio de terapias renal sustitutiva y prioridades de investigación

Un metaanálisis reciente de estudios de cohorte y ensayos ha demostrado que aquellos que comienzan la diálisis con una mayor eGFR pueden tener una mayor mortalidad [87]. Es probable que esto se deba a una causalidad inversa, de modo que se presiona al paciente y al médico para que se inicie tratamiento con diálisis en pacientes con fragilidad y comorbilidades acumuladas, en particular IC. Existen diferencias en cómo se ha planificado la iniciación de la KRT. Existe el enfoque de “DP primero”, comenzar con una fístula arteriovenosa funcional y diferencias en el sitio de colocación de la fístula y comienzo de diálisis “incremental” ya sea con tasas de flujo sanguíneo reducidas, horas reducidas o limitados intercambios de DP. No está claro en qué medida todos estos factores influyen en los resultados. La indicación de inicio de la diálisis debe registrarse de forma rutinaria en el historial del paciente, además de dejar información sobre el comienzo electivo versus no planificado de la diálisis. En el estudio IDEAL, la mayoría de los pacientes asignados a un comienzo tardío pero que comenzaron temprano tenía la indicación de comienzo identificada como “uremia”

Tabla 6. Recomendaciones de investigación para la toma de decisiones compartida para KRT

- Evaluar formas óptimas de entregar información a personas y familias con CKD
- ¿El suministro de datos de pronóstico altera la toma de decisiones?
- ¿Cuáles son las razones de la variación en la aceptación de los programas de diálisis o trasplante?
- ¿Por qué es alta la morbilidad y la mortalidad en los primeros 3 meses de iniciar la hemodiálisis y se puede modificar?
- ¿Existe un enfoque óptimo para el inicio de la diálisis para reducir la morbilidad y la mortalidad?
- ¿Puede tenerse en cuenta la comorbilidad en el informe de los resultados renales?
- Poner mayor énfasis en la recopilación de resultados de KRT centrados en el paciente, incluida la calidad de vida, la carga de síntomas, la función física y cognitiva, y las cargas financieras y del cuidador.
- ¿Pueden recopilarse de manera uniforme las razones para comenzar la diálisis para mejorar la comprensión de la variabilidad en el momento del inicio de la diálisis?

CKD, enfermedad renal crónica; KRT, terapia de reemplazo renal.

[88]. Por lo tanto, sería útil comprender el espectro de síntomas que provocaron el inicio temprano de la diálisis para proporcionar una mayor claridad con respecto al comienzo óptimo. Las recomendaciones de investigación se resumen en la (Tabla 6).

Necesidades, oportunidades y desafíos para los ensayos clínicos en pacientes con CKD G4+.

Dificultades para realizar ensayos clínicos en pacientes con CKD G4+ y estrategias para superarlos.

Hay una necesidad urgente de aumentar el número y la calidad de los ensayos clínicos en pacientes con CKD, incluidas las pacientes con CKD G4+ (Tabla Suplementaria S9) (Tabla 16) [89] [90]. Un resumen de las dificultades que han sido identificadas y las soluciones propuestas se muestran en la (Tabla 7) y la (Tabla suplementaria S10) (Tabla 17). Para la industria, el potencial económico de los beneficios de un ensayo clínico exitoso debe compensarse frente a los posibles riesgos financieros y no financieros. El lento reclutamiento, las tasas de eventos adversos superiores al promedio, una pequeña población total de pacientes (es decir, de posibles usuarios), y varios

ensayos clínicos recientes nulos en poblaciones con CKD pueden entre todos aumentar el riesgo económico pCKDibido. Sin embargo, los ensayos en poblaciones con CKD G4+ también tienen ventajas que son clave, incluido el gran potencial de beneficios económicos de prevenir la insuficiencia renal y eventos CV, un paciente relativamente cautivo y muy motivado y es una población con altas tasas de eventos (que se traduce en poder reducir el tamaño de la muestra o duración del seguimiento). Los ensayos iniciados por investigadores tienen diferentes desafíos: La comunidad de nefrología comprende la necesidad clínica y las oportunidades en la población CKD G4+, pero a menudo, le es difícil completar estudios con un número adecuado de pacientes [91]. Un análisis de los ensayos en curso indica que ciertos temas (por ejemplo, el tratamiento con bicarbonato de sodio en la CKD G4+) está siendo estudiado de forma independiente por múltiples grupos en diferentes países. Una posible solución podría ser vincular varias redes nacionales de prueba para aumentar el poder estadístico, ya sea uso de protocolos comunes o mediante la combinación de resultados de protocolos similares aunque no idénticos mediante la realización

Tabla 7. Recomendaciones de investigación para mejorar los ensayos clínicos en ERC G4 +

1. Desarrollar sistemas para monitorear sistemáticamente la cantidad y calidad de los ensayos clínicos en nefrología. Los resultados de estos servicios de monitoreo podrían estar vinculados a actualizaciones continuas de las pautas de KDIGO.
2. Desarrollar diseños de ensayos clínicos nuevos o perfeccionar los existentes para optimizar las tasas de éxito de los ensayos clínicos, incluidos ensayos de enriquecimiento, ensayos pragmáticos o ensayos de plataforma.
3. Continuar realizando ensayos sobre intervenciones para retrasar la pérdida progresiva de la función renal y posponer de manera segura el inicio de la diálisis.
4. Desarrollar otros criterios de valoración del ensayo que sean transferibles a nivel mundial y estén más alineados con las prioridades de investigación del paciente, como preservar el estado funcional y la cognición y reducir las infecciones.
5. Definir qué puntos finales son relevantes para diferentes grupos de pacientes; por ejemplo, la mortalidad, el acceso al trasplante de riñón y la disponibilidad para seguir trabajando para los pacientes más jóvenes, y retrasar el inicio de la diálisis, evitar las hospitalizaciones y vivir de forma independiente para los pacientes mayores.
6. Realizar ensayos clínicos en los que se realice un seguimiento de los pacientes más allá del inicio de la diálisis y / o el trasplante.

CKD, enfermedad renal crónica; KRT, terapia de reemplazo renal.

de metaanálisis [92].

Elección de intervenciones y resultados relevantes para el paciente

Como para la mayoría de las disciplinas médicas, la evidencia de ensayos disponible en poblaciones CKD G4+ refleja los intereses y prioridades de los médicos e investigadores en lugar de pacientes y familias. Corregir esta desalineación es fundamental para mejorar la utilidad de los resultados del ensayo y potencialmente para facilitar el llevar a cabo el ensayo aumentando el reclutamiento y la retención de participantes. Existen formas de identificar la investigación centrada en prioridades y resultados relevantes para el paciente (por ejemplo, aquellos identificados utilizando la metodología James Lind Alliance). Esto podría ser útil para lograr este objetivo. Una lista de tales prioridades para los pacientes con CKD G3a a G5 están ya disponibles [93] [94] y podría ser utilizado específicamente como base para pacientes con CKD G4+. El momento de iniciar la KRT tiene significancia clínica y, por lo tanto, es importante basarse en resultados de ensayos de terapias dirigidas a ralentizar la pérdida de la función renal. Sin embargo, la iniciación de KRT está determinada por muchos factores, como directrices y hábitos locales, preferencias de médicos y pacientes, y el bienestar y las comorbilidades de los pacientes. La evolución de los síntomas y capacidad funcional, antes y después del inicio de KRT, son importantes para determinar seguridad y eficacia, y obviamente son relevantes para la paciente. Un conjunto de herramientas que ayude a evaluar los síntomas ayudará a interpretar los resultados de los ensayos clínicos con resultados funcionales. Es crítico aumentar y mantener la participación de los pacientes en los ensayos y otras investigaciones clínicas, pero no se logró un consenso sobre cómo debe alcanzarse o abordarse este objetivo. Un punto de partida clave podría ser describir las lecciones aprendidas de iniciativas centradas en el paciente (por ejemplo, SONG-HD95 y NICE) y establecer una organización que sea responsable en promocionar específicamente la participación en la investigación sobre CKD G4+.

Incrementar el éxito de los ensayos clínicos en CKD G4+ optimizando otros aspectos del diseño del

ensayo

Además de los resultados, se podrían optimizar otros aspectos del diseño de los ensayos clínicos. Así, el KFRE y el instrumento predictivo recientemente desarrollado específico para CKD G4+ podría usarse en posibles participantes del ensayo para informar sobre la influencia que supone la participación o enriquecer la contratación de participantes con un riesgo superior al promedio [11]. Métodos alternativos (por ejemplo, ensayos pragmáticos, diseños escalonados o basados en registros) también podrían utilizarse para facilitar la realización del ensayo [96]. Los ensayos pragmáticos son adecuados para pacientes con CKD G4+ porque tales ensayos pueden inscribir a personas de poblaciones en desventaja social (generalmente excluidas de los ensayos controlados), son directamente aplicables a la atención del paciente, permiten evaluación de una variedad de intervenciones, que incluyen resultados centrados en el paciente, y son más baratos que los tradicionales ensayos controlados aleatorios. También existen algunos desafíos, como la falta de experiencia, la recopilación y verificación de resultados y procedimiento de consentimiento informado, que puede plantear desafíos dado el uso creciente de historias clínicas electrónicas.

Conclusiones y perspectivas

Los pacientes con CKD G4+ representan una población de alto riesgo que requiere atención especializada y experiencia que idealmente debería ser coordinado por nefrólogos. A pesar de la marcada reducción de la GFR, el pronóstico de los pacientes con CKD G4+ es variable, con una proporción sustancial de hasta más de 50% sobreviviendo a eventos CV y sin KRT durante al menos varios años. La herramienta de predicción de riesgos desarrollada recientemente, específica para CKD G4+ puede ayudar a establecer un análisis cuantitativo de posibles resultados adversos, incluidos los eventos CV, insuficiencia renal y mortalidad y, por tanto, orientar la terapia. La información sobre el pronóstico puede tenerse en cuenta en las decisiones para vigilancia, reducción del riesgo de eventos CV y eventual preparación para KRT. Otro hallazgo importante del metaanálisis es que los factores de riesgo de CVD tradicionales parecen ser relevantes en CKD G4+, así como en

estadios anteriores de CKD y en ausencia de CKD. Aunque tales asociaciones no prueban la eficacia de focalización de factores de riesgo, parece racional aplicar tales estrategias siempre que no se disponga de pruebas contrarias. Finalmente, hubo acuerdo general en que las complejas comorbilidades de personas con CKD G4+, particularmente aquellas con discapacidad, edad avanzada y esperanza de vida limitada, exigen un enfoque centrado en el paciente con toma de decisiones conjunta tanto en práctica de rutina, así como durante el diseño de ensayos para optimizar la gestión y los resultados.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tablas y Figuras en inglés

El material complementario está vinculado a la versión en línea del documento en www.kidney-international.org.

Tabla S1. Varias formas en que la información individualizada basada en riesgos puede ser utilizado por diferentes partes interesadas involucradas en el cuidado de la CKD.

Tabla S2. Competencias clave necesarias para la prestación de cuidados de CKD G4+.

Tabla S3. Terapias seleccionadas para futuras investigaciones en CKD G4+.

Tabla S4. Definición de HF según ACCF / AHA y ESC.

Tabla S5. Factores de riesgo de IC en pacientes con CKD G4+.

Tabla S6. Razones de riesgo ajustadas de muerte por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca, por estado de CKD, 2010-2011.

Tabla S7. Consecuencias de la fístula arteriovenosa en el sistema cardiovascular.

Tabla S8. Recomendaciones de la Asociación de Médicos Renales con respecto a renunciar a la diálisis.

Tabla S9. Objetivos y actividades clave identificados por los ensayos clínicos Grupo en el Vancouver Kidney Health Summit.

Cuadro S10. Desafíos, posibles soluciones y acciones sugeridas relacionados con el aumento del número y la calidad de los ensayos clínicos en CKD G4+.

Figura S1. Modelo de Markov: gráfico modificado que ilustra los diferentes posibles vías.

Figura S2. Modelo de atención crónica de la CKD.

Figura S3. Probabilidad acumulada de insuficiencia

cardíaca en pacientes incidentes.

REFERENCIAS SUPLEMENTARIAS

- Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests: A Systematic Review. JAMA Intern Med 2017; 177: 407-419.*
- Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2008; 121: 43-49.*
- Major RW, Oozeerally I, Dawson S, et al. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. Atherosclerosis 2016; 251: 177-182.*
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150.*
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical guideline. <http://nice.org.uk/guidance/cg182>. Accessed April 7, 2017.*
- Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. Am J Nephrol 2012; 35: 540-547.*
- Xia X, Luo Q, Li B, et al. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Metabolism 2016; 65: 1326-1341.*
- Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC Nephrol 2014; 15: 122.*
- Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 406-413.*
- Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. Health Technol Assess 2014; 18: 1-77.*
- Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol 2015; 16: 58.*

REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.
2. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17–28.
3. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet.* 2016;388:294–306.
4. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385:1975–1982.
5. Eckardt KU, Gillespie IA, Kronenberg F, et al. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int.* 2015;88:1117–1125.
6. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85:158–165.
7. Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med.* 2011;124:1073–1080.
8. Innes A, Rowe PA, Burden RP, et al. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:467–471.
9. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2018;93:1442–1451.
10. Evans M, Grams ME, Sang Y, et al. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int Rep.* 2018;3:625–637.
11. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA.* 2016;315:164–174.
12. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305:1553–1559.
13. Maziarz M, Black RA, Fong CT, et al. Evaluating risk of ESRD in the urban poor. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1434–1442.
14. Schroeder EB, Yang X, Thorp ML, et al. Predicting 5-year risk of RRT in stage 3 or 4 CKD: development and external validation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:87–94.
15. Coulter A. Do patients want a choice and does it work? *BMJ.* 2010;341:c4989.
16. Stacey D, Legare F, Col NF, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions! *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD001431.
17. Becker H, Winterbottom A, Mooney A. Patient information and decision-making processes. *Br J Renal Med.* 2009;14:12–14.
18. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:1319–1328.
19. Wang SM, Hsiao LC, Ting IW, et al. Multidisciplinary care in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2015;26:640–645.
20. Barrett BJ, Garg AX, Goeree R, et al. A nurse-coordinated model of care versus usual care for stage 3/4 chronic kidney disease in the community: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1241–1247.
21. Jiamjariyapon T, Ingsathit A, Pongpirul K, et al. Effectiveness of integrated care on delaying progression of stage 3-4 chronic kidney disease in rural communities of Thailand (ESCORT study): a cluster randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2017;18:83.
22. Lalonde L, Quintana-Barcena P, Lord A, et al. Community pharmacist training-and-communication network and drug-related problems in patients with CKD: a multicenter, cluster-randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:386–396.
23. Levin A, Steven S, Selina A, et al. Canadian chronic kidney disease clinics: a national survey of structure, function and models of care. *Can J Kidney Health Dis.* 2014;1:29.
24. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354:131–140.
25. Ahmed A, Jorna T, Bhandari S. Should we STOP angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers in advanced kidney disease? *Nephron.* 2016;133:147–158.

26. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:255–261.
27. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1307–1315.
28. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, et al. Absolute rates of heart failure, coronary heart disease, and stroke in chronic kidney disease: an analysis of 3 community-based cohort studies. *JAMA Cardiol*. 2017;2:314–318.
29. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–1305.
30. USRDS. Chapter 9: Cardiovascular Disease in Patients With ESRD. 2015 USRDS Annual Data Report. Available at: https://www.usrds.org/2015/download/vol2_09_CVD_15.pdf. Accessed March 21, 2018.
31. USRDS. Atlas of CKD & ESRD. 2013 Available at: <https://www.usrds.org/atlas13.aspx>. Accessed February 28, 2017.
32. USRDS. Annual Data Report. 2007 Available at: <https://www.usrds.org/atlas07.aspx>. Accessed February 28, 2017.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–e239.
34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
35. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:333–342.
36. Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:946–956.
37. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1913–1922.
38. Bansal N, McCulloch CE, Lin F, et al. Different components of blood pressure are associated with increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease versus heart failure in advanced chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90:1348–1356.
39. Dubin RF, Deo R, Bansal N, et al. Associations of conventional echocardiographic measures with incident heart failure and mortality: the chronic renal insufficiency cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:60–68.
40. United States Renal Data System. USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2015. Available at: https://www.usrds.org/2013/pdf/v1_ch4_13.pdf. Accessed February 28, 2017.
41. Harel Z, Wald R, McArthur E, et al. Rehospitalizations and emergency department visits after hospital discharge in patients receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:3141–3150.
42. Erickson KF, Winkelmayr WC, Chertow GM, et al. Physician visits and 30-day hospital readmissions in patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2079–2087.
43. Hall RK, Toles M, Massing M, et al. Utilization of acute care among patients with ESRD discharged home from skilled nursing facilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:428–434.
44. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Manns BJ, et al. Potentially preventable hospitalization among patients with CKD and high inpatient use. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:2022–2031.

45. Chen C, Yang X, Lei Y, et al. Urinary biomarkers at the time of AKI diagnosis as predictors of progression of AKI among patients with acute cardiorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1536–1544.
46. Sud M, Tangri N, Pintilie M, et al. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation.* 2014;130:458–465.
47. Hsu RK, Chai B, Roy JA, et al. Abrupt decline in kidney function before initiating hemodialysis and all-cause mortality: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:193–202.
48. Rivara MB, Chen CH, Nair A, et al. Indication for dialysis initiation and mortality in patients with chronic kidney failure: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:41–50.
49. Bansal N, Keane M, Delafontaine P, et al. A longitudinal study of left ventricular function and structure from CKD to ESRD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:355–362.
50. Cai QZ, Lu XZ, Lu Y, et al. Longitudinal changes of cardiac structure and function in CKD (CASCADE study) *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1599–1608.
51. Whalley GA, Marwick TH, Doughty RN, et al. Effect of early initiation of dialysis on cardiac structure and function: results from the echo substudy of the IDEAL trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:262–270.
52. Ganda A, Weiner SD, Chudasama NL, et al. Echocardiographic changes following hemodialysis initiation in patients with advanced chronic kidney disease and symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Nephrol.* 2012;77:366–375.
53. Korsheed S, Eldehni MT, John SG, et al. Effects of arteriovenous fistula formation on arterial stiffness and cardiovascular performance and function. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3296–3302.
54. Babadjanov J, Miler R, Niebauer K, et al. Arteriovenous fistula creation for end-stage renal disease may worsen pulmonary hypertension. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:293.e291–293.
55. Engelberts I, Tordoir JH, Boon ES, et al. High-output cardiac failure due to excessive shunting in a hemodialysis access fistula: an easily overlooked diagnosis. *Am J Nephrol.* 1995;15:323–326.
56. Young PR, Jr, Rohr MS, Marterre WF., Jr High-output cardiac failure secondary to a brachiocephalic arteriovenous hemodialysis fistula: two cases. *Am Surg.* 1998;64:239–241.
57. Bailey WB, Talley JD. High-output cardiac failure related to hemodialysis arteriovenous fistula. *J Ark Med Soc.* 2000;96:340–341.
58. Dikow R, Schwenger V, Zeier M, et al. Do AV fistulas contribute to cardiac mortality in hemodialysis patients? *Semin Dial.* 2002;15:14–17.
59. Ragupathi L, Johnson D, Marhefka GD. Right ventricular enlargement within months of arteriovenous fistula creation in 2 hemodialysis patients. *Tex Heart Inst J.* 2016;43:350–353.
60. Reddy YNV, Obokata M, Dean PG, et al. Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. *Eur Heart J.* 2017;38:1913–1923.
61. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Association between vascular access creation and deceleration of estimated glomerular filtration rate decline in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1330–1337.
62. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:32–39.
63. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2006;98:485–490.
64. Singh SM, Wang X, Austin PC, et al. Prophylactic defibrillators in patients with severe chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174:995–996.
65. Chang TI, Zheng Y, Montez-Rath ME, et al. Antihypertensive medication use in older patients transitioning from chronic kidney disease to end-stage renal disease on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1401–1412.
66. Johnson DW, Dent H, Hawley CM, et al. Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1620–1628.
67. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, et al.

- Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1267–1277.
68. Wang IK, Lu CY, Lin CL, et al. Comparison of the risk of de novo cardiovascular disease between hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol.* 2016;218:219–224.
69. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, et al. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int.* 2011;80:970–977.
70. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:S1–S305.
71. Evans R, Caskey F, Fluck R, et al. UK Renal Registry 18th annual report: chapter 12 epidemiology of reported infections amongst patients receiving dialysis for established renal failure in England 2013 to 2014: a joint report from Public Health England and the UK Renal Registry. *Nephron.* 2016;132(Suppl 1):279–288.
72. Carson RC, Juszczak M, Davenport A, et al. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1611–1619.
73. Cook WL, Jassal SV. Functional dependencies among the elderly on hemodialysis. *Kidney Int.* 2008;73:1289–1295.
74. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2009;361:1539–1547.
75. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology.* 2006;67:216–223.
76. Wong SP, Kreuter W, O’Hare AM. Healthcare intensity at initiation of chronic dialysis among older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:143–149.
77. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, et al. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:72–79.
78. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1553–1561.
79. Thamer M, Kaufman JS, Zhang Y, et al. Predicting early death among elderly dialysis patients: development and validation of a risk score to assist shared decision making for dialysis initiation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:1024–1032.
80. Wick JP, Turin TC, Faris PD, et al. A clinical risk prediction tool for 6-month mortality after dialysis initiation among older adults. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:568–575.
81. Couchoud C, Hemmelgarn B, Kotanko P, et al. Supportive care: time to change our prognostic tools and their use in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1892–1901.
82. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 2005;294:2726–2733.
83. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007;83:1069–1074.
84. Jassal SV, Krahn MD, Naglie G, et al. Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:187–196.
85. Moss AH. Revised dialysis clinical practice guideline promotes more informed decision-making. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2380–2383.
86. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, et al. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med.* 2007;146:177–183.
87. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:829–840.
88. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363:609–619.
89. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017;390:1888–1917.
90. Baigent C, Herrington WG, Coresh J, et al. Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global

Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;92:297–305.

91. Deo A, Schmid CH, Earley A, et al. Loss to analysis in randomized controlled trials in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:349–355.

92. Morrish AT, Hawley CM, Johnson DW, et al. Establishing a clinical trials network in nephrology: experience of the Australasian Kidney Trials Network. *Kidney Int.* 2014;85:23–30.

93. Hemmelgarn BR, Pannu N, Ahmed SB, et al. Determining the research priorities for patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:847–854.

94. Manns B, Hemmelgarn B, Lillie E, et al. Setting research priorities for patients on or nearing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1813–1821.

95. Tong A, Manns B, Hemmelgarn B, et al. Standardised outcomes in nephrology–Haemodialysis (SONG-HD): study protocol for establishing a core outcome set in haemodialysis. *Trials.* 2015;16:364.

96. de Boer IH, Kovesdy CP, Navaneethan SD, et al. Pragmatic clinical trials in CKD: opportunities and challenges. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2948–2954.