Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIÁLISIS · LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ID ERD-080

2018 Conferencia sobre controversias KDIGO. Pacientes con ERC G4-G5 no en tratamiento sustitutivo

Actualizado el **25 de septiembre de 2020**

Palabras clave: Conferencia de Controversias de KDIGO

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

2018 Conferencia sobre controversias KDIGO. Pacientes con ERC G4-G5 no en tratamiento sustitutivo. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2020 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/pacientes-con-erc-g4-g5-no-en-tratamiento-sustitutivo-2018/

CONTENIDO

Resumen 1
Pronóstico de pacientes con CKD G4+: nuevos conocimientos de un metaanálisis global de estudios de cohortes 4
Manejo de pacientes con CKD G4+ 7
Complicaciones cardiovasculares durante la CKD G4+: insuficiencia cardíaca 15
Toma de decisiones para el tratamiento de la insuficiencia renal 21
Necesidades, oportunidades y desafíos para los ensayos clínicos en pacientes con CKD G4+ 25
Conclusiones y perspectivas 30
Material suplementario 30
Referencias complementarias 31
Referencias bibliográficas 31

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 optimas, incluyendo el inicio del 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 realizo 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.

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.

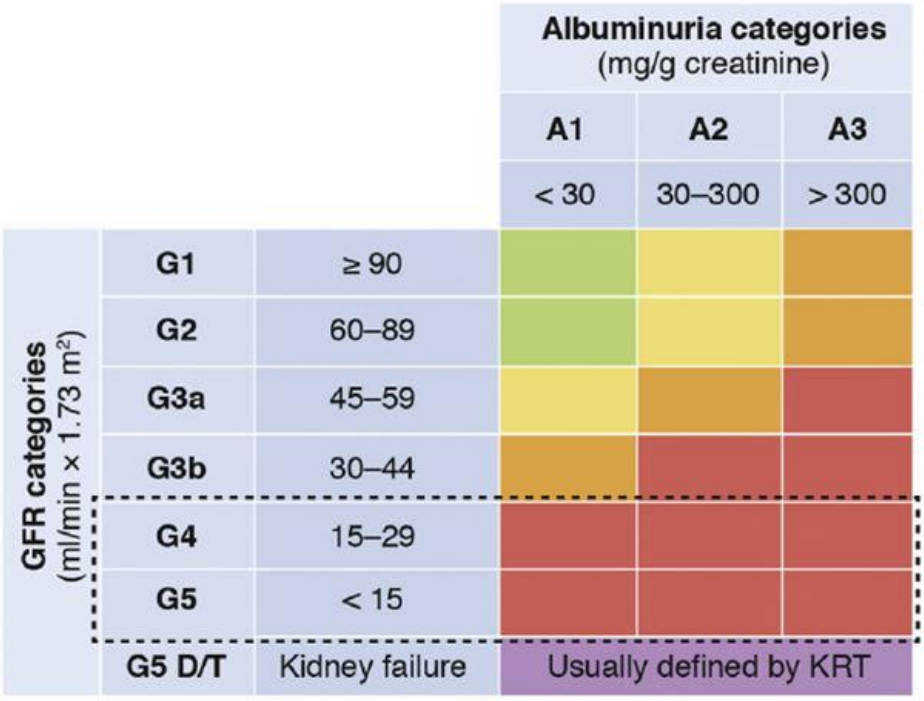


Figura 1: Presentación esquemática de la enfermedad renal crónica (CKD) y el enfoque de la conferencia. Por definición, la ERC G5 incluye pacientes con insuficiencia renal, con y sin tratamiento renal sustitutivo (KRT). El foco de la conferencia (línea discontinua) fue en pacientes dentro de las categorías 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; y rojo = riesgo muy elevado.
Adaptado con permiso de Kidney Disease: Improving Global Resultados (KDIGO) del Grupo de trabajo de ERC.
Kidney Int Supl. 2013; 3: 1–150.1

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 in-

formar 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 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 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, 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].

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 mm Hg	**1.25 (1.10, 1.41)**	**0.90 (0.85, 0.95)**	**0.84 (0.81, 0.88)**
SBP ≥ 140, 20 mm Hg	**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 per 1.73 m²	**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

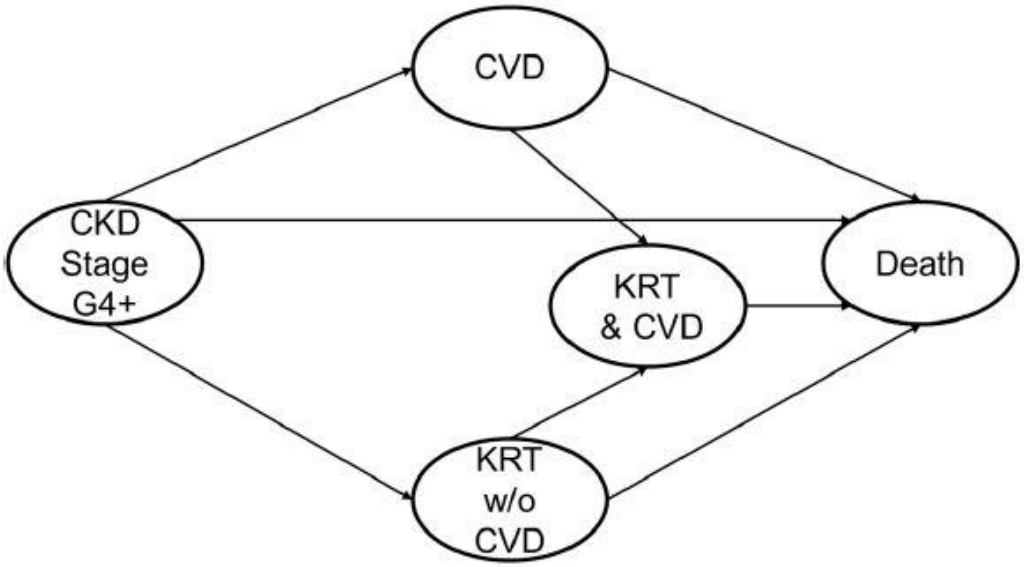


Figure S1. Markov Model – modified graph illustrating the different possible pathways Reproduced from Grams *et al.* [25]

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 / 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.

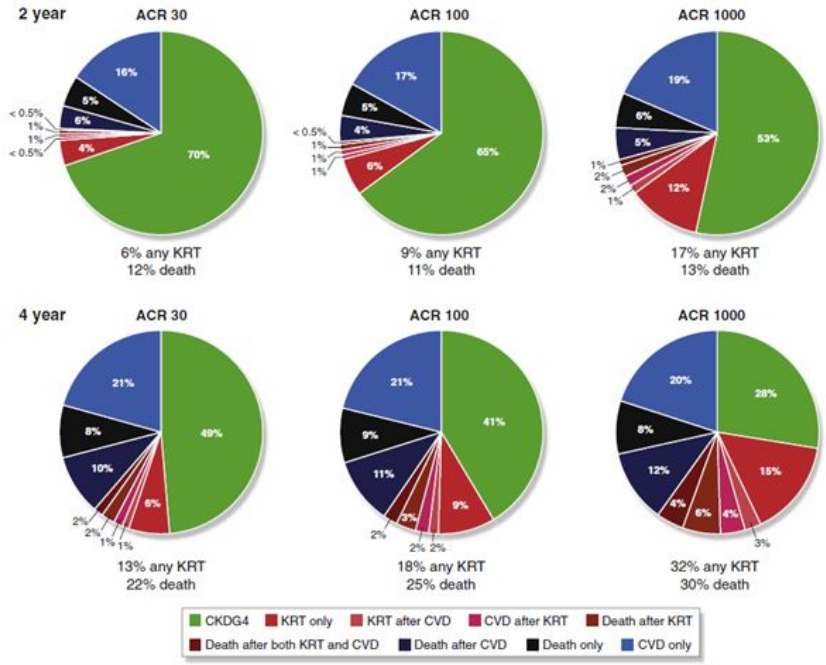


Figure 3. Ejemplo de la calculadora de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) G4+. La probabilidad y el momento de aparición de eventos adversos en (panel superior) 2 años y (panel inferior) 4 años con aumento del nivel de albuminuria. En estos modelos, el escenario se estableció en la edad de 60 años, 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

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 nuevo 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 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 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).

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.

Table S1. Various ways that individualized risk-based information may be used by different stakeholders involved in CKD care

Stakeholder group	Potential value, need, or use of risk information
Patients, family, and caregivers	Knowledge of risks for the outcomes deemed important Information explained in language that is understandable Care providers offer the insights with patient preferences and values considered in the development of the management plan Education, social class, literacy and beliefs all contribute to self-management
Primary care providers	Knowledge of risk provides confidence in referral, management, and communication with patients – especially patients at low risk, not requiring referral to specialist care Consistent, agreed upon messages from different specialists involved in a patient's care are desired Recognize that patients often underestimate risks, and specialist healthcare providers may overestimate benefits and under estimate harms of interventions[1]
Specialists, CKD care providers	Risk prediction tools combined with clinical judgment help identify patients requiring transition to different modalities of care and help guide necessary interventions (including educational initiatives) Differing risk guides intensity of follow-up and appropriate timing of: education and discussion of conservative treatment versus KRT; type of KRT modality; planning for dialysis access; end-of-life decision making Differing risks may also guide decisions concerning investigations and therapies
Health system payers, policy makers	Appropriateness, efficiency and affordability of care Risk prediction tools for the key outcomes of advanced CKD, including mortality and cardiovascular complications (heart failure, myocardial ischemia and stroke) combined with good epidemiological data enables prioritization and planning of use of healthcare resource Getting services to remote areas and reaching high risk vulnerable populations, national priorities versus local

CKD, chronic kidney disease; KRT, kidney replacement therapy

Table S2. Key competencies required for delivery of CKD G4+ care

1. Diagnosis and categorizing CKD
   Assessment of prognosis; identification of kidney-related and non-kidney related complications; initiation of required interventions and determination of a care plan; identification of people with care needs despite prediction of low risk of progression of CKD
2. Education
   Education of patient/family/carer concerning CKD; explanation of competing risks of CKD progression and mortality; kidney failure treatment options; coordination of care between patient/family/carer(s) and other members of CKD multidisciplinary team and primary care physician
3. Planning for kidney failure
   Evaluation for kidney transplant including living transplantation options and transplant education; assessment of dialysis options (hemodialysis and peritoneal dialysis); creation of dialysis access; provision of end-of-life care, symptom control and palliation; setting goals of care with aligned treatment plans
4. Nutrition
   Dietary advice as required, including salt and fluid management
5. Medications
   Medicines reconciliation and education of potential harm of over-the-counter medicines; advice with respect to "tablet holidays" during severe intercurrent illness and strategies to avoid/ameliorate acute kidney injury; review of immunizations and implementation of vaccination programs
6. Psychosocial support
   Access to counselling; access to housing and transport support; insurance advice

CKD, chronic kidney disease.

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 multidisciplinar 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 (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 mejorías 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).

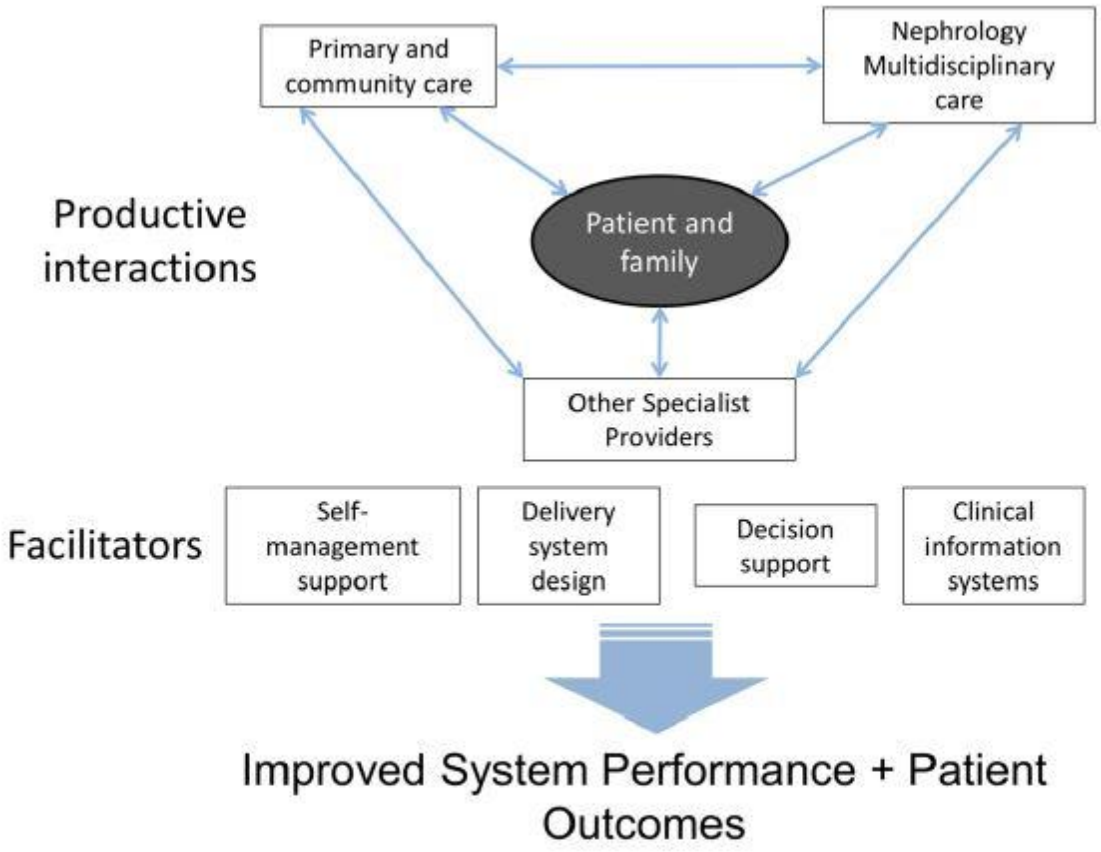


Figure S2. CKD Chronic Care Model

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 medica multidisciplinar 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 le 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 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).

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

¿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 G4þ 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.

Table S3. Selected therapies for future research in CKD G4+

Therapy	Evidence	Current Guidance
Aspirin for prevention of cardiovascular disease	In secondary prevention low-dose aspirin therapy reduces the incidence of adverse cardiovascular events and all-cause mortality.[2] In primary prevention the evidence does not support the universal use or avoidance of aspirin. A systematic review (3 studies, n=4468) found no clear benefit of aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in CKD and no statistically significant reduction in mortality. Major bleeding events were significantly increased with aspirin.[3]	Both KDIGO[4] and NICE[5] recommend that aspirin is indicated for secondary but not primary prevention. NICE have recommended future research to address this question for those at highest risk of cardiovascular disease (What is the clinical effectiveness of low-dose aspirin compared with placebo for primary prevention of cardiovascular disease?)
Bicarbonate therapy in CKD G4+	A meta-analysis of 6 studies (n=312) concluded that bicarbonate therapy was associated with improvement in kidney function and possibly a reduction in progression of CKD.[6] However, differences in study protocols and small sample sizes precluded definitive conclusions.	KDIGO suggest treatment with oral bicarbonate supplementation in people with CKD and serum bicarbonate concentrations < 22 mmol/l; NICE suggest considering oral sodium bicarbonate supplementation in people with CKD G4+ and a serum bicarbonate concentration of < 20 mmol/l.
Treatment of asymptomatic hyperuricemia	A systematic review (24 studies n=25,453) found that elevated serum uric acid levels were significantly associated with risk of mortality in patients with CKD.[7] Another systematic review (13 studies, n=190,718) found a significant positive association with new-onset CKD at follow-up.[8] However there is little evidence to justify uric acid-lowering in CKD G4+. Recent systematic review and RCT evidence on allopurinol use are inconsistent in terms of the potential benefits of lowering uric acid.[9-13]	KDIGO suggested there is insufficient evidence to support or refute the use of agents to lower serum uric acid concentrations in people with CKD and either symptomatic or asymptomatic hyperuricemia in order to delay progression of CKD. NICE make no recommendation but suggested that in people with CKD who are at high risk of progression, the clinical and cost effectiveness of uric acid-lowering agents on the progression of CKD and on mortality should be the subject of further research.

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.

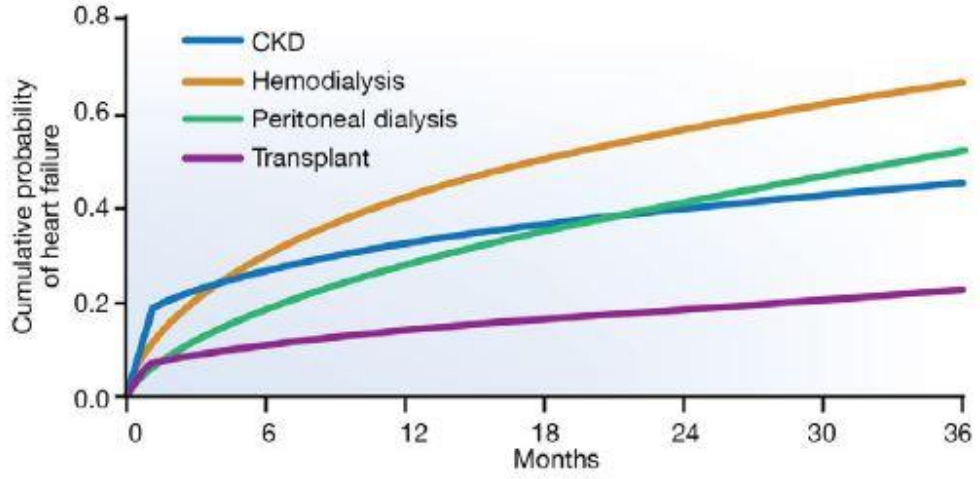
CKD, enfermedad renal crónica; CVD, enfermedad cardiovascular.

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 cardiaca (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].



CKD: incident general Medicare CKD patients, age 66 & older, 2001–2003 combined.
ESRD: Incident ESRD patients, age 20 & older
Patients with CHF at baseline excluded. Probabilities unadjusted.

Figure S3. Cumulative probability of heart failure in incident patients Reproduced from the USRDS ADR 2007[26]

Table S4. Definition of heart failure (HF) according to ACCF/AHA and ESC

Heart failure (HF) Classification	Left ventricular ejection fraction (LVEF)	Description from ACCF/AHA	Description from ESC
HF with reduced ejection fraction (HFrEF)	LVEF ≤ 40%†	Also referred to as systolic HF. Randomized controlled trials have mainly enrolled patients with HFrEF, and it is only in these patients that efficacious therapies have been demonstrated to date.	Symptoms ± signs[a]
HF with preserved ejection fraction (HFpEF)	LVEF ≥ 50%	Also referred to as diastolic HF. Several different criteria have been used to further define HFpEF. The diagnosis of HFpEF is challenging because it is largely one of excluding other potential non-cardiac causes of symptoms suggestive of HF. To date, efficacious therapies have not been identified.	Symptoms ± signs[a] Elevated levels of natriuretic peptides[b]; At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction
HFpEF, borderline‡	LVEF 41-49%	These patients fall into a borderline or intermediate group. Their characteristics, treatment patterns, and outcomes appear similar to those of patients with HFpEF.	Symptoms ± signs[a] Elevated levels of natriuretic peptides[b]; At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction
HFpEF, improved	LVEF > 40%	It has been recognized that a subset of patients with HFpEF previously had HFrEF. These patients with improvement or recovery in EF may be clinically distinct from those with persistently preserved or reduced EF. Further research is needed to better characterize these patients.	

[a]Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.
[b]BNP >35 pg/ml and/or NT-proBNP >125 pg/ml.
†ESC defines HFrEF as LVEF < 40%
‡Also known as heart failure mid-range ejection fraction (HFmrEF) as coined by ESC whose LVEF is defined as 40-49%
ACCF, American College of Cardiology Foundation; AHA, American Heart Association; BNP, B-type natriuretic peptide; ESC, European Society of Cardiology; LAE, left atrial enlargement; LVH, left ventricular hypertrophy; NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide. Adapted from ACCF/AHA[19] and ESC[20]

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

Table S5. Risk factors for HF in patients with CKD G4+

Traditional risk factors	Non-traditional risk factors
Age	Volume overload
Male sex	Anemia
Hypertension	Mineral metabolism abnormalities
Diabetes mellitus	Cause of CKD
Smoking	Aldosterone
Obesity	Inflammation
Coronary artery disease	Residual renal function
Left ventricular hypertrophy	Sympathetic overactivity
	Endogenous cardiac glycosides
	Uremic toxins
	Hyperkalemia
	Oxidative stress
	Malnutrition
	Myocardial stunning

Resultados asociados a insuficiencia cardíaca en CKD G4+

La IC esta asociada a una evolución clínica desfavorable en pacientes con CKD, incluyendo un mayor riesgo de muerte, particularmente en pacientes mayores, que tienen ICFEr (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].

Table S6. Adjusted hazard ratios of all-cause death in patients with heart failure, by CKD status, 2010-2011

	No CKD			CKD		
	Hazard ratio	CI	p-value	Hazard ratio	CI	p-value
Age: 66–69	reference					
70–74	1.36	1.33-1.40	<.0001	1.13	1.06-1.20	<.0001
75–84	2.62	2.55-2.68	<.0001	1.61	1.53-1.70	<.0001
85+	7.10	6.93-7.27	<.0001	3.14	2.98-3.31	<.0001
Male	reference					
Female	0.83	0.82-0.84	<.0001	0.89	0.87-0.92	<.0001
White	reference					
Black/Af Am	1.02	1.00-1.05	0.106	0.95	0.91-0.99	0.0152
Other	0.80	0.78-0.83	<.0001	0.85	0.80-0.90	<.0001
Diabetes	1.14	1.13-1.16	<.0001	1.09	1.06-1.12	<.0001
Hypertension	0.85	0.84-0.86	<.0001	0.73	0.70-0.77	<.0001
Other cause	reference					
Heart failure: none	reference					
Systolic	2.10	2.02-2.18	<.0001	2.34	2.24-2.44	<.0001
Diastolic	1.79	1.71-1.86	<.0001	1.93	1.83-2.02	<.0001
Both	2.02	1.88-2.17	<.0001	2.21	2.05-2.39	<.0001
Unspecifed	1.90	1.87-1.94	<.0001	1.80	1.73-1.86	<.0001

Reproduced from the USRDS ADR 2013, volume 1[21]

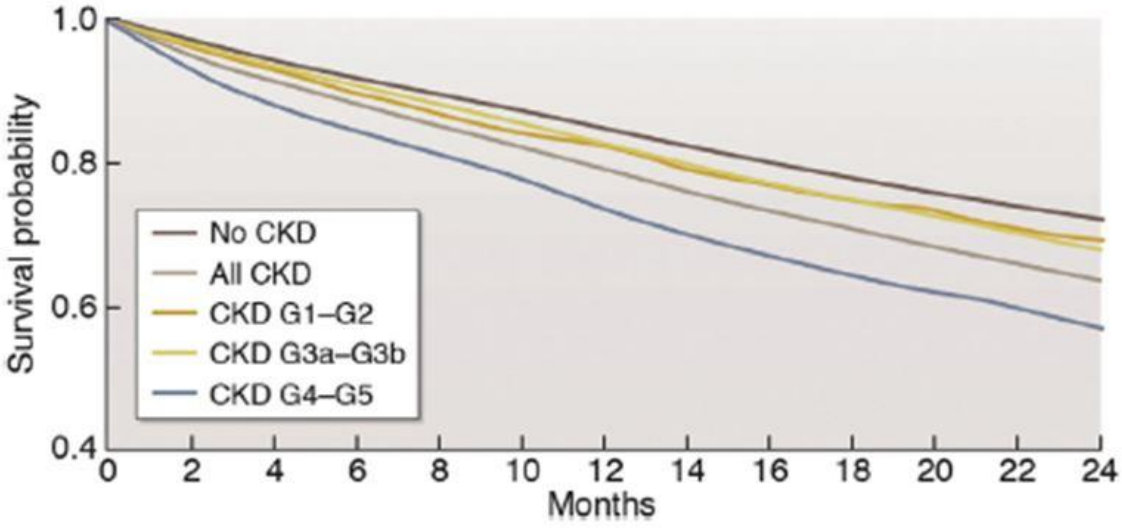


Figure 4
Supervivencia no ajustada en pacientes con insuficiencia cardíaca, por estatus de enfermedad renal crónica (CKD), 2010 a 2011. Reproduced from United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2015.Available at: www.usrds.org/2013/pdf/v1_ch4_13.pdf.40 Accessed February 28, 2017.

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 un 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 eyección del ventrículo izquierdo no cambio 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 fístula arteriovenosa [53] (Tabla Suplementaria S7) (Tabla 14). Pequeños estudios o informes de casos clínicos han sugerido que la fístula arteriovenosa puede conducir al desarrollo de IC de alto gasto [54] [55] [56] [57] [58]. La creación de la fístula arteriovenosa puede causar empeoramiento de la hipertrofia del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar [54] [59] que se asocia a dilatación significativa y aumento 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.

Table S7. Consequences of arteriovenous fistula on the cardiovascular system

Immediate	Days-weeks	Weeks-months
Decrease in blood pressure	Increase in blood volume	Further increase in cardiac output
Reduced arterial stiffness	Increase in LV end diastolic volume	Increase in LV mass and LV size
Decrease in total peripheral resistance		Increase in atrial chamber size
Increase in heart rate and stroke volume		Diastolic and systolic dysfunction
Increase in cardiac output		Increase in pulmonary flows and later pulmonary hypertension

LV, left ventricular. Reproduced from Rao *et al.*[22]

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 son 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 inhibidoras 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 ICFEp, que es el tipo de IC mas frecuente en pacientes con CKD G4+ (Tabla 5) y (Tabla Suplementaria S4) (Tabla 11). Aunque esta 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.

Tabla 4: Manejo de la Insuficiencia Cardiaca 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
MRAs	Ongoing trials	Hyperkalemia Risk of progressive loss of eGFR
Neprilysin 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 Cardiaca (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+
- _ ¿Cuál es la incidencia de HFpEF versus HFrEF?
- _ Realizar un estudio de la carga y los resultados asociados con la disfunción ventricular derecha

Factores de riesgo de HF
- _ ¿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 cardiaca, 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.

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 cuales 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 optima 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.

Table S8. Recommendations from the Renal Physicians Association regarding forgoing dialysis[23]

If appropriate, forgo dialysis for patients with CKD or ESRD in certain, well-defined situations:

- Patients with decision-making capacity, who being fully informed and making voluntary choices, refuse dialysis
- Patients who no longer possess decision-making capacity who have previously indicated refusal of dialysis in an oral or written advance directive
- Patients who no longer possess decision-making capacity and whose properly appointed legal surrogates refuse dialysis
- Patients with irreversible, profound neurological impairment such that they lack signs of thought, sensation, purposeful behavior, and awareness of self and environment.

Consider forgoing dialysis for CKD or ESRD patients who have a very poor prognosis or for whom dialysis cannot be provided safely. Included in these categories of patients are the following:

- Those whose medical condition precludes the technical process of dialysis because the patient is unable to cooperate (e.g., advanced dementia patient who pulls out dialysis needles or profound hypotension)
- Those who have a terminal illness from non-renal causes (acknowledging that some in this condition may perceive benefit from and choose to undergo dialysis)
- Those with CKD G5 older than age 75 years who met two or more of the following statistically significant very poor prognosis criteria: 1) clinician response of "No" to the 'surprise' question, 2) high comorbidity score, 3) significantly impaired functional status (e.g., Karnofsky score less than 40), 4) severe chronic malnutrition (e.g., serum albumin < 2.5 g/dl).

Forgo dialysis if initiating or continuing dialysis is deemed to be harmful, of no benefit, or merely prolongs a child's dying process. The decision to forgo dialysis must be made in consultation with the child's parents. Give children and adolescents the opportunity to participate in the decision to forgo dialysis to the extent that their developmental abilities and health status allow.

Consider forgoing dialysis in a patient with a terminal illness whose long term prognosis is poor if the patient and the family are in agreement with the physician that dialysis would not be of benefit or the burdens would outweigh the benefit.

Develop a palliative care plan for all pediatric patients with ESRD from the time of diagnosis and for children with AKI who forgo dialysis. The development of a palliative care plan is a continuation of the process of advance care planning and should be family-centered.

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease.

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 esta 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» [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).

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.

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 de metaanálisis [92].

Table S9. Key goals and activities identified by the Clinical Trials Group at the Vancouver Kidney Health Summit

Goals	Activities
Encourage and promote the conduct of clinical trials in people with CKD	Develop value proposition for trials in kidney disease
	Promote trials in areas of unmet need and orphan diseases
	Engage activated patient groups, payers and other stakeholders, aiming to substantially increase the number of clinical trials in CKD
	Promote models for early conditional approval of new therapies to encourage investment
	Work to increase the number of people with CKD who are included in CV, diabetes, and oncology trials, aiming to reflect the prevalence of CKD in such patient populations
	Develop a regular stand-alone meeting to review ongoing and planned clinical trials with CKD patients
Optimize the design of clinical trials in people with CKD	Develop and refine appropriate endpoints for CKD trials and promote their uptake and dissemination
	Assess factors that lead to "success" or "failure" of clinical trials in CKD trials
	Facilitate strategies to pre-select patients for clinical trials according to their risk for progression or likelihood to respond to an intervention
	Develop innovative trial designs to enhance feasibility and success of CKD trials
	Implement priority setting exercises for interventions to be tested in clinical trials globally and by region
	Establish recommendations for clinical trials in people with CKD for use by ethical and regulatory boards, including opportunities for sample collection for future analyses
Grow capacity in conducting clinical trials in people with CKD	Develop networks of kidney clinical trialists including community physicians, and other specialties, etc.
	Catalogue sites/centers capable of participating in kidney trials
	Develop and implement professional training in trial design and conduct, involving nephrology and related specialties

CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular Reproduced with permission from Levin A *et al.* (2017)[24]

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

1. Desarrollar sistemas para monitorizar sistemáticamente la cantidad y calidad de los ensayos clínicos en nefrología. Los resultados de estos servicios 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, 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.

Table S10. Challenges, potential solutions and suggested actions related to increasing the number and quality of clinical trials in CKD G4+ populations

Challenge	Potential solution	Suggested action	Actor
The clinical needs of CKD G4+ patients are apparent, but other elements of a business case for conducting trials in this population have not been well described	Build the "business case" for industry and other payers to support trials in this population	Work with large health care providers that have used such business cases to justify their own CKD G4+ programs (e.g., Mayo, Kaiser Permanente). Use this information to create a briefing document for payers	KDIGO, ISN, ASN Kidney Health Initiative, French CKD trial network and others
Recruitment and retention to trials is an ongoing challenge in CKD G4+ populations	Engage patients to lead and support clinical trials in this population	Commission and support a group to conduct scoping review and propose structures/processes to enable sustained patient engagement	KDIGO, ISN, ASN Kidney Heatlh Initiative, French CKD clinical trials network
Available trials often do not address the needs of CKD G4+ patients and families	Ensure that the findings of trials in CKD G4+ are maximally relevant for patients and families	Review existing lists of patient-centered research priorities and commission a new list for CKD G4+ if required	KDIGO
Available trials are often small or underpowered, and recruitment is challenging	Leverage collaborations between existing national CKD trial networks to facilitate multinational trials	Partner with ISN-ACT to conduct a multinational investigator-initiated clinical trial on common interventions such as bicarbonate, uric acid reduction, ACEi/ARB or phosphate binder therapies	ISN-Advancing Clinical Trials (ISN- ACT), ASN Kidney Health Initiative, French CKD clinical trials network and others
Little is known about how to manage symptoms of CKD G4+, which is a key treatment objective for patients	Do more studies of symptom management	Create a toolbox of validated instruments for common CKD G4+ symptoms that can be used in trials or in supporting studies	KDIGO*

* Although KDIGO could act as a catalyst to establish these initiatives, they will likely require the creation of a dedicated organization or structure to ensure sustainability. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ISN, International Society of Nephrology, ASN, American Society of Nephrology.

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 las 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

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.

Tabla 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 complementarias

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

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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 bibliográficas

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, Winkelmayer 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.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/pacientes-con-erc-g4-g5-no-en-tratamiento-sustitutivo-2018/