

# ¿Una hemodiálisis en casa más intensiva que la convencional aumenta la supervivencia?

Nesrallah GE, Lindsay GE, Cuerden MS, et al. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:696-705.

Análisis crítico: Rosa M. Ruiz-Calero<sup>1</sup>, Alfonso Muriel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

<sup>2</sup> Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11859

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo y no aleatorizado que estudia el efecto de recibir hemodiálisis (HD) intensiva frente a convencional en la supervivencia de pacientes en HD. La población de estudio está formada por enfermos de dos cohortes multinacionales, la International Quotidian Dialysis Registry (IQDR) y la Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Los pacientes fueron enrolados entre enero del 2000 y agosto del 2010.

## ■ Ámbito



Realizado en centros de diálisis de Francia, Canadá y EE. UU.

## ■ Pacientes



La cohorte IQDR recoge los datos demográficos, clínicos, de prescripción de diálisis y de resultados de pacientes incidentes y prevalentes que reciben HD más frecuentes ( $\geq 5$  sesiones por semana) o más prolongadas ( $> 5,5$  horas por sesión).

La cohorte DOPPS recoge de forma prospectiva información detallada de pacientes en HD mediante la captación de datos longitudinales observacionales de una muestra aleatoria de pacientes y muestra aleatoria de unidades de diálisis en 13 países. Todos los pacientes tenían más de 18 años en su ingreso en las cohortes. La HD intensiva se definió como  $> 5,5$  horas/sesión (día o durante la noche) y de 3 a 7 sesiones por semana; las sesiones se realizaron en casa. El grupo de comparación recogía los pacientes con HD convencional  $< 5,5$  horas por sesión y 3 sesiones por semana en un ámbito hospitalario o en una clínica.

Las comorbilidades, que fueron catalogadas según la clasificación ICD-9, se reclasificaron según las definiciones establecidas en el índice de comorbilidad de Charlson con un objetivo de estandarizar criterios, pero fueron tratadas como covariables individuales en los modelos estadísticos.

## ■ Variables de resultado

**Variable principal:** Mortalidad por cualquier causa. Para el análisis primario se atribuyó todas las muertes a la modalidad de diálisis en la fecha de entrada en la base de datos independientemente de los cambios a otras modalidades de diálisis. Los pacientes fueron censurados si se trasplantaban; los autores definen el trasplante como un resultado favorable.

## ■ Promoción

Diversos patrocinadores han contribuido en la financiación de las cohortes, sin investigación restringida, entre los que destacan: Baxter Healthcare, Gambro R&D, Fresenius Medical Care y los Institutos para investigaciones en salud de Canadá.

## ■ Estadística

Debido a que la asignación a los tratamientos no fue realizada al azar y para reducir el posible sesgo de selección, el análisis principal se llevó a cabo mediante la técnica del Propensity Score (PS)<sup>1</sup>. Se planteó un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente era el tipo de HD y las variables independientes siguientes: edad, sexo, diabetes, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, cáncer, raza y peso seco.

Un modelo de PS fue planteado para cada país. Se emparejó a los pacientes en el grupo de HD intensiva con los pacientes de terapia convencional según el país, tiempo previo en diálisis antes de la inclusión (duración ESRD) ( $> 0 < 6$  meses) y PS con un algoritmo de *nearest-neighbor*, es decir, para paciente en terapia intensiva se busca hasta 10 pacientes en terapia convencional de su mismo país, mismo tiempo previo en diálisis y un PS estimado por el modelo de regresión lo más cercano posible.

Para evaluar la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank* estratificada. Además se plantearon modelos de regresión de Cox uni y multivariante con aquellas variables cuya diferencias estandarizadas tras el emparejamiento fueran  $> 10\%$ . Se comprobó la asunción de riesgos proporcionales. Para las variables continuas (de laboratorio y presiones arteriales) se utilizó modelos de regresión lineal. Varios análisis de sensibilidad fueron realizados: según características de la HD, utilizando para el modelo de PS por cada paciente en intensiva dos pacientes de convencional, diferentes definiciones de distancia máxima en los PS, utilizando solo los pacientes que empezaban con el tratamiento intensivo.

También se planteó un modelo de Cox sin utilizar emparejamiento, estratificado por país y corrigiendo por las covariables con  $p < 0,1$ . Además se plantearon análisis de subgrupos predefinidos según edad, país, enfermedad cardiovascular, duración de la ESRD y frecuencia semanal de diálisis.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Cumplieron los criterios de inclusión 6066 pacientes; de ellos, 420 eran del grupo intensivo y 5646 del grupo convencional.

Después del emparejamiento por país, tiempo en diálisis y PS, 338 de 420 pacientes del grupo intensivo y 1388 de 5646 pacientes estuvieron disponibles para el análisis. Después del emparejamiento todas las variables quedaron balanceadas excepto pequeñas diferencias en las variables sexo, edad, acceso vascular y prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que fueron corregidas en el análisis estadístico.

La media de tratamiento por sesión fue de 7,4 horas para el grupo intensivo y 3,9 horas para el grupo convencional; la media de sesiones en el grupo intensivo fue de 4,8 sesiones por semana. La mediana de seguimiento fue de 1,8 años, con un máximo truncado en 4 años.

Fueron trasplantados 70 pacientes del grupo intensivo (20,7 %) y 146 (10,5 %) del grupo convencional, aunque los autores señalan que la tasa de trasplante por 100 personas-años fue similar, 9,5 (grupo intensivo) frente a 8,8 (convencional).

### Variable principal

Los resultados muestran que 45 de 338 (13,3 %) pacientes del grupo intensivo y 293 de 1388 (21,1 %) pacientes del grupo convencional fallecieron; la razón de riesgos o *hazard ratio* (HR) asociado fue de 0,55 (0,34-0,87) comparando intensivo frente a convencional. Tras el ajuste por las variables que resultaron distintas tras el emparejamiento, los resultados no cambiaron. Ningún paciente pasó de convencional a intensiva; sin embargo, 48 pacientes del grupo intensivo pasaron a tradicional.

Todos los análisis de sensibilidad mostraron unos HR similares; los autores destacan que, restringiendo el análisis con los pacientes que recibieron 3 o 4 sesiones por semana, el HR fue de 0,34 a favor del tratamiento intensivo.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La HD intensiva en casa se asocia a mayor supervivencia en comparación con la HD convencional 3 veces por semana en centro, aunque no se puede afirmar que esta relación sea causal.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

A pesar de los avances técnicos y terapéuticos en los últimos años, los pacientes de HD tienen una elevada tasa de mortalidad. La diálisis intensiva (frecuente y/o larga) vuelve a presentarse como una opción que podría mejorar la supervivencia de estos pacientes. Parece lógico que una mayor depuración de toxinas y eliminación del exceso hídrico mejoren factores asociados con la mortalidad y así lo han sugerido algunos estudios (reducción de masa ventricular y tensión arterial). Dada la prevalencia de pacientes en tratamiento con HD y la comorbilidad que presentan, es necesario conocer si el uso de estas técnicas mejora realmente la supervivencia, ya que la diálisis más intensiva supone una carga para los pacientes y para el sistema sanitario.

A pesar de ser un estudio observacional y que por ello no puede demostrar causalidad, es destacable el riguroso método estadístico que emplean los autores con utilización de emparejamiento según PS, tiempo en HD y país, con múltiples análisis por subgrupos y eliminación de sesgos que aparecían en otros estudios (no se censura a los pacientes fallecidos que habían cambiado de técnica y se siguieron durante 90 días atribuyendo la mortalidad a la técnica inicial).

Se analizaron además varios subgrupos, encontrando en todos ellos un HR favorable al grupo de HD intensiva, por grupos de edad, por países, por antecedentes de patología cardíaca, por tiempo en HD y por frecuencia > o < 5 veces por semana.

No se disponía de datos de acceso vascular hasta en un 16,9 % de los pacientes en tratamiento intensivo –frente a 4,1 % en convencional–, y, como este se relaciona con la mortalidad (fístula mejor que catéter), los autores supusieron el peor escenario, es decir, que todos estos pacientes de HD intensiva tuvieran catéter y todos los de HD convencional de los que no disponían de datos fuesen fístulas arteriovenosas, pero aun así el HR es favorable a HD intensiva.

Todos los pacientes de HD intensiva recibieron el tratamiento en casa, frente a los del grupo convencional, que la recibieron en centro y, aunque tras el emparejamiento se consiguió igualar las características demográficas, tiempo en diálisis y comorbilidad, no hay información de otros datos que pudieran inducir sesgos, por ejemplo factores asociados a la elección de HD en casa: nivel de dependencia, situación social, cultural, laboral o familiar. Tampoco se recoge ningún dato sobre tratamientos farmacológicos ni cumplimiento terapéutico.

Respecto a las variables secundarias de tensión arterial y datos de laboratorio (albúmina, hemoglobina, fósforo y urea), había diferencias significativas, puesto que los datos se recogieron a las 6 semanas de iniciar tratamiento intensivo frente a los de pacientes de HD convencional, que se registraron en el momento de inclusión en el estudio. Como es lógico, la eliminación de fósforo será mayor en HD intensiva, y este es uno de los factores que se ha visto asociado con mortalidad en pacientes de HD.

Los datos observacionales no pueden demostrar causalidad; como exponen los autores, solo muestran asociación. No es posible descartar la existencia de confusión residual por no poder ajustar todas las posibles variables confusoras. Una de las variables candidatas a tener impacto es la motivación; los pacientes del grupo de HD intensiva podrían ser un grupo seleccionado en este sentido. A pesar de que no se dispone de estos datos, los autores exponen que probablemente no fuesen diferentes ambos grupos porque la tasa de trasplante fue similar; con los datos que facilitan los autores, no queda claro, dado que la frecuencia de trasplantes es mayor en el grupo intensivo y el tiempo de seguimiento en cada grupo no se facilita en el artículo.

De momento, la HD frecuente y/o más larga es una opción que se debe plantear a determinados pacientes y preferiblemente en domicilio, ya que supone un menor coste. Hay, además, otras ventajas que para algunos pacientes pueden ser importantes: no dependencia de horarios, liberalización de dieta, facilidad para conciliar vida familiar y trabajo. Sin embargo, un artículo recién publicado<sup>2</sup> por este mismo grupo concluye que la terapia intensiva en clínica tiene un impacto negativo en la supervivencia.

Serán necesarios más estudios que demuestren si la mejora en supervivencia realmente es efecto de la depuración intensiva o de realizarla en domicilio, para poder plantear modificaciones en las pautas habituales de diálisis. Un ensayo clínico en el que se compara terapia intensiva frente a convencional está en fase de reclutamiento<sup>3</sup>.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes parcialmente con las de los autores; no se puede cuantificar con este estudio qué parte de la mejoría en la supervivencia es debida a la HD intensiva y cuánta a la HD en el domicilio del paciente.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Hemodiálisis.

**Subespecialidad:** Supervivencia.

**Palabras clave:** Hemodiálisis convencional. Hemodiálisis intensiva. Hemodiálisis domiciliaria. Mortalidad.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnieh L, James MT, Zhang J, Hemmelgarn BR, for the Alberta Kidney Disease Network. Propensity score methods and their application in nephrology research. *J Nephrol* 2011;24:256-62.
2. Suri RS, Lindsay RM, Bieber BA, Pisoni RL, Garg AX, Austin PC, et al., for International Quotidian Dialysis Registry Investigators. A multi-national cohort study of in-center daily hemodialysis and patient survival. *Kidney Int* 2012 Sep 12. doi: 10.1038/ki.2012.329. [Epub ahead of print].
3. Hall YN, Larive B, Painter P, Kaysen GA, Lindsay RM, Nissenson AR, et al., for the Frequent Hemodialysis Network Trial Group. Effects of six versus three times per week hemodialysis on physical performance, health, and functioning: Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:782-94.