



FORMACIÓN CONTINUADA

Limitaciones metodológicas en la realización de estudios que comparan técnicas de hemodiálisis

A. Ruano^{1,2}, M. Pérez-Ríos², P. Branas³ y A. Figueiras²

¹Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Servicio Gallego de Salud. Santiago de Compostela. España. ²Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Santiago. Santiago de Compostela. España. ³Servicio Gallego de Salud. Inspección Médica.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica es en la actualidad una enfermedad de creciente incidencia y el principal motivo por el que se realiza la hemodiálisis. El aumento de los pacientes dializados se debe sobre todo al envejecimiento de la población y al hecho de que cada vez se incluyen en hemodiálisis pacientes de más edad, lo que supone una atención creciente en las políticas de salud¹. Según el Comité de Registro de la Sociedad Española de Nefrología, la incidencia media de la insuficiencia renal crónica en España, se situó en 1998 en 116 casos por millón de habitantes². Esta elevada incidencia, junto con la elevada prevalencia de esta enfermedad, el bajo número de pacientes a los que se les realiza diálisis peritoneal y el hecho de que no todos los enfermos son subsidiarios de un trasplante renal, suponen la realización de cientos de miles de sesiones de hemodiálisis cada año. La proliferación de diversas técnicas de hemodiálisis (tabla I) ha ocasionado que los facultativos puedan elegir entre varias de ellas en función de los recursos existentes o de la condición clínica del paciente. Este hecho implica la necesidad de optimizar el uso de estos procedimientos y de conocer cuáles de ellos son realmente más efectivos. Los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan gran heterogeneidad debido a la existencia de diferente comorbilidad, fun-

Tabla I. Técnicas de hemodiálisis²²

<i>Hemodiálisis</i>
Convencional
De alta eficacia
De alto flujo.
<i>Hemofiltración</i>
<i>Hemodiafiltración</i>
Biofiltración
Biofiltración libre de acetato
Con doble filtro
De doble filtro con carbón activado
En línea
De alto flujo

ción renal residual y distintas edades, por lo que la realización de estudios en este tipo de pacientes es complicada de por sí.

Hay bastantes estudios que miden la supervivencia en los pacientes en hemodiálisis, pero en raras ocasiones se especifica el tipo de hemodiálisis que se les realiza a los pacientes³⁻⁵. No existen muchos estudios que comparen directamente técnicas de hemodiálisis y, entre los estudios existentes, son escasos los estudios aleatorizados⁶⁻⁸.

El objetivo de este trabajo es proponer una serie de recomendaciones para los investigadores que quieran comparar diferentes técnicas de hemodiálisis, de modo que los resultados de los estudios adquieran una mayor validez externa e interna y se facilite así la elección de las mejores técnicas de diálisis.

Correspondencia: Dr. Alberto Ruano-Ravina
Agencia de Evaluación de Tecnologías de Galicia
Edif. Administrativo de San Lázaro
San Lázaro, s/n.
15781 Santiago de Compostela. España
E-mail: alberto.ruano.ravina@sergas.es

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se hizo una revisión de la literatura en diversas bases de datos (Medline, DARE, NHS EED, HTA

y EMBASE). Las búsquedas abarcaron desde 1980 hasta 2001 (inclusive). Como criterios de inclusión de los estudios a evaluar se consideraron: ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos, revisiones y estudios sobre dializadores o de elementos que formasen parte de dializadores. Se excluyeron estudios de un solo caso, editoriales, cartas al director, comentarios, resúmenes de congresos y estudios descriptivos con la experiencia de servicios clínicos. También se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados y se solicitaron aquellos que aportasen información necesaria pero que no fueron detectados con la estrategia de búsqueda utilizada.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

La mayoría de investigaciones que tratan de estudiar una nueva técnica de diálisis incluyen a una serie de casos que son sometidos al nuevo procedimiento, pero que con anterioridad eran subsidiarios de otras técnicas de diálisis⁹⁻¹². Pero son precisamente este tipo de estudios los que aportan un menor grado de evidencia científica. Así, los diseños que proporcionan una mayor evidencia son los ensayos clínicos aleatorizados¹³, seguidos de los estudios de cohortes. Los estudios de casos y controles no se utilizan en este campo debido a que la medida de la exposición es retrospectiva.

En los estudios de series de casos en los que se compara antes-después el efecto observado con el cambio de técnica puede existir una distorsión del efecto, que puede deberse a: 1) las evoluciones naturales del proceso pueden tener componentes cíclicos o de tendencia, y 2) la intervención puede coincidir en el tiempo con otras intervenciones o factores externos (cointervenciones), que pueden hacer que atribuyamos una mayor o menor efectividad a la nueva técnica de diálisis que la que realmente tiene. Lógicamente, la mejoría también puede deberse exclusivamente a la nueva técnica.

Para diferenciar el efecto debido a la intervención del que proviene de la evolución natural de la enfermedad o de factores externos al estudio es necesario establecer un grupo de comparación o grupo control, en el que influyan los mismos factores. Los mejores controles son los concurrentes, y se caracterizan por que es un grupo de sujetos

distinto al de intervención que se compara de manera simultánea (concurrente) en el tiempo, lo que permite eliminar sesgos que aparecen con otros tipos de controles: no influyen la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo, ni cambios en factores concomitantes (nutrición), ni la existencia de cointervenciones. Pero... ¿cómo formar los grupos? Cualquier tipo de asignación sistemática conocida por los investigadores (fecha de nacimiento —p. ej. par o impar—, letras del apellido...), puede condicionar su decisión de incluir o no a un sujeto en el estudio, al conocer a qué grupo de tratamiento va a ser asignado¹⁴. Si se forma el grupo control con sujetos que rehusaron participar o con los no elegibles, el grupo control probablemente no será comparable con el de intervención. La única medida que garantiza que la distribución sea equilibrada es la distribución al azar de los sujetos entre los grupos de tratamiento, consiguiendo que los grupos sean comparables. De hecho, se ha encontrado que en los estudios experimentales en los que la distribución al azar no está correctamente realizada, el efecto de la intervención se incrementa en un 41%¹⁵. Así, la aleatorización nos garantizará, en principio, que los indicadores clínicos de los pacientes estarán repartidos, al inicio del estudio, de un modo homogéneo en ambos grupos. Dicha aleatorización puede ser realizada con diversos métodos (tabla de números aleatorios, programa de ordenador...).

El diseño experimental controlado concurrente y aleatorio ha sido poco empleado en la comparación de técnicas de diálisis⁶⁻⁸, a pesar de ofrecer la ventaja de una mejor comparabilidad de los pacientes debido a la aleatorización.

Otro tipo de diseño apenas empleado en estos estudios es el de cohortes. Hay que destacar que los pacientes en hemodiálisis constituyen una cohorte de pacientes muy bien definida en la que la exposición es la aplicación de una técnica de diálisis. En los estudios de cohortes, deben de medirse las potenciales variables de confusión y pronósticas que puedan hacer que los grupos sean distintos al inicio del tratamiento, para posteriormente ajustar por ellas. Esto es importante ya que las nuevas técnicas de diálisis se pueden aplicar a pacientes con distintas características (edad, comorbilidad, duración de la diálisis) que pueden hacer que los grupos no sean comparables. Si medimos estas variables y ajustamos por ellas en el análisis estadístico podemos eliminar su influencia, siempre que el tamaño de la muestra sea suficiente.

DIÁLISIS Y DIALIZADORES/MONITORES DE DIÁLISIS

Si la finalidad del estudio es comparar tipos de diálisis y no dializadores, debe haber la mínima variabilidad entre máquinas¹⁶. En caso de utilizar diferentes dializadores debería realizarse un ajuste por el tipo de dializador, lo que no se suele hacer. Sin embargo, este ajuste puede no ser eficiente si la muestra del estudio es escasa. Muchos de los estudios revisados tienen tamaños muestrales muy pequeños, que se reducen aún más al realizar subgrupos. La duración de las sesiones de diálisis debería ser similar en ambos grupos en la medida de lo posible. También las membranas de diálisis deberían tener una composición o bien celulósica o bien sintética. De este modo, las posibles reacciones adversas debidas a pirógenos, que en ocasiones son causadas por la membrana de diálisis, serían equivalentes en ambos grupos. En aquellos casos en los que el estado del paciente lo permita, el acceso venoso debería ser el mismo para evitar apariciones diferenciales de algunos efectos como la recirculación o los calambres. También los controles de calidad microbiológica y de calidad del agua en ambos grupos de pacientes dializados deberían ser iguales, tanto en su frecuencia como en los procedimientos y tests analíticos utilizados. Esto puede ser aplicado al dializado y a las membranas de diálisis, cuya frecuencia de recambio también debe ser similar.

PERÍODO DE SEGUIMIENTO

El período de seguimiento es un factor importante en el diseño de cualquier estudio sanitario. Para

los estudios que comparan diferentes técnicas de diálisis, lo correcto es determinar un mismo período de seguimiento para ambos grupos. Este criterio no se cumple en los diseños de series de casos con comparaciones pre-post, que es el diseño más empleado en los estudios que comparan tipos de hemodiálisis. Los sujetos llevan habitualmente mucho más tiempo en la técnica estándar (pre) que con la técnica de diálisis que se pretende estudiar (post). De este modo, no podemos saber hasta qué punto influyen en los resultados el número de años que los pacientes llevan sometidos a la técnica estándar. Además, se sabe que a medida que aumentan los años en diálisis la calidad de vida se va deteriorando. Una posible solución sería incluir a los nuevos pacientes que entran en diálisis en la técnica estándar durante un tiempo determinado y después someterlos a la nueva técnica durante un período de la misma duración. Otra solución, mejor que la anterior, sería iniciar el estudio comparativo haciendo dos grupos en los pacientes que inician la diálisis. Es muy importante someter a los pacientes al mismo número de intervenciones durante el período de seguimiento, por ejemplo determinaciones analíticas, radiografías y dosis de diálisis para mejorar la comparabilidad.

Cuanto más prolongado sea el período de seguimiento, mayor validez tendrán los resultados obtenidos. Se sabe que muchas de las complicaciones de la hemodiálisis (cardiovasculares, síndrome del túnel carpiano) sobrevienen a largo plazo, por lo que los estudios con mayor período de seguimiento son más informativos. A veces no es posible una prolongación del estudio en el tiempo por la escasez de recursos humanos o materiales que verdaderamente encarecen el estudio. Sin embargo, los pacientes hemodializados constituyen una población

Tabla II. Recomendaciones para el diseño de estudios que comparen diferentes técnicas de hemodiálisis

<i>Tipo de diseño:</i> El más adecuado es el ensayo clínico aleatorizado. ¿Cuándo aleatorizar?	<i>Comentarios:</i> Preferiblemente cuando los pacientes entran en hemodiálisis, que es el momento más adecuado para iniciar el estudio.
<i>Apareamiento:</i> Es recomendable si la muestra es pequeña. No es necesario si la muestra es grande.	Se puede aparear por el dializador, morbilidad, edad, etc.
<i>Seguimiento:</i> Igual en ambos grupos.	Lo más largo posible.
<i>Tipo de análisis:</i> Por intención de tratar. Emplear pruebas no paramétricas si la muestra es pequeña.	Es el más objetivo. Proporcionan resultados más robustos.
<i>Variables resultado:</i> Reproducibles y objetivas, a ser posible que integren varios valores.	Supervivencia, morbilidad y calidad de vida.

fácilmente accesible, ya que tienen que acudir al hospital con mucha frecuencia, por lo que su seguimiento es más fácil que en otro tipo de pacientes y se facilita así la realización de estudios con períodos de seguimiento largos.

MEDIDA Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La persona encargada de analizar los resultados del estudio debería ser ciega respecto al tipo de diálisis. Esto se puede conseguir asignando un valor a cada caso en función del tratamiento recibido. La persona encargada del análisis de datos debe desconocer ese valor. El análisis estadístico debe realizarse con pruebas no paramétricas en aquellos casos en los que el tamaño de la muestra sea pequeño y es preferible proporcionar los intervalos de confianza de los estimadores que presentar los valores *p*, ya que de este modo la información suministrada es mayor, pues por la amplitud de los intervalos de confianza se puede conocer la precisión de la estimación.

Las variables que se suelen medir en los estudios que comparan técnicas de hemodiálisis presentan dos vertientes, una encaminada a la medición de los parámetros fisiológicos y bioquímicos de los pacientes y otra que trata de medir la calidad de vida y la mortalidad. Ambas vertientes no son ni mucho menos excluyentes, sino complementarias y, en el fondo, unos datos de buena tolerancia fisiológica deben de estar correlacionados con una buena calidad de vida de los pacientes. Es más, la calidad de vida proporciona una información integrada de todos los parámetros fisiológicos. Hasta la fecha, muy pocos estudios han empleado la calidad de vida como variable resultado¹⁷. En un estudio no se pudo administrar el cuestionario de calidad de vida en su inicio debido a no disponerse de una versión en la lengua nativa. Se ha apuntado que los tres grandes aspectos susceptibles de mejora en la hemodiálisis crónica son supervivencia, morbilidad y calidad de vida¹⁸.

Las pruebas fisiológicas deben realizarse según los estándares internacionales o las recomendaciones de las sociedades científicas, lo que ayuda a aumentar la validez externa (esto es, la extrapolación de los resultados a otras poblaciones). En cuanto a la calidad de vida, puede ser medida de diferentes maneras. Lo más correcto es utilizar cuestionarios validados de calidad de vida (por ejemplo el Kidney Disease Questionnaire¹⁹, el Haemodialysis Quality of Life Questionnaire²⁰ o el SF-36²¹), es decir, que presenten una información fiable y reproducible. Estos cuestionarios pueden ser autocumplimentados o rellenarse me-

dante entrevista personal. La primera opción es más conveniente para que el paciente responda con mayor autonomía y evitar el sesgo del entrevistador.

Cuando se comparan dos grupos de sujetos se pueden calcular medidas de efecto como el riesgo relativo (RR). Si el tamaño de la muestra lo permite, es preferible la utilización de técnicas de análisis multivariante, cuya finalidad es disminuir la posibilidad de que el resultado se deba a otras variables (por ejemplo edad, sexo, diferentes niveles de beta-2-microglobulina o presencia de comorbilidades como la diabetes) que puedan distorsionar el efecto de la variable que realmente deseamos estudiar.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) no es más que la aplicación del método científico a la investigación y a la toma de decisiones en el ámbito sanitario. En Nefrología, dado el elevado número de pacientes en hemodiálisis, se impone la necesidad de elegir las técnicas de diálisis más eficientes entre todas las disponibles. Sin embargo, la calidad de muchos estudios impide extraer conclusiones acerca del verdadero valor clínico de las diversas opciones, lo que es un ejemplo de evidencia insuficiente. Es necesaria, por tanto, la realización de más investigaciones que comparen los resultados obtenidos con las distintas técnicas de hemodiálisis. Dichos estudios deberían tener: 1) un diseño correcto, con una adecuada selección de pacientes y un seguimiento lo más largo posible; 2) la menor variabilidad en todo aquello que no sean las variables objeto de estudio, y 3) una selección de las variables de resultado con una buena sensibilidad y un análisis estadístico que se corresponda con el diseño propuesto. Todo ello permitirá elegir las mejores opciones de hemodiálisis para nuestros pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Iglesias Forneiro la revisión crítica de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, Normand C, Henderson L, Harris S y cols.: Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 336: 1543-1550, 2000.
2. Comité de Registro de la Sociedad Española de Nefrología. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España. First Congress on Nephrology in Internet. 15 February-15 March. 2000.

A. RUANO y cols.

3. Chandna SM, Schultz J, Lawrence C, Greenwood RN, Farrington K: Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ* 318: 217-23, 1999.
4. Khan IH, Catto GRD, Edward N, Fleming LW, Henderson IH, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 341: 415-8, 1993.
5. US Renal Data System: *USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2001.
6. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S: On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 1): 43-48, 2000.
7. Ward RA, Schmidt B, Hullin H, Hillebrand GF, Samtleben W: A comparison of on-line haemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 1: 2344-2350, 2000.
8. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, and the Italian Cooperative Dialysis Study Group: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 50: 1293-1302, 1996.
9. Lornoy W, Becaus I, Billiow JM, Sierens L, van Malderen P, D'Haenens P: On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta-2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 1): 49-54, 2000.
10. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q: Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 13: 363-369, 1998.
11. Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney International* 41: 1035-1040, 1992.
12. Lin CL, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CC: Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purification* 19: 301-307, 2001.
13. Rothman KJ: *Modern Epidemiology*. Boston: Little Brown, 1986.
14. Torgerson DJ, Roberts C: Understanding controlled trials. Randomisation methods: concealment. *BMJ* 319: 375-6, 1999.
15. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG: Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 273: 408-12, 1995.
16. Maduell F, Del Pozo C, García H, Sánchez L, Hdez.-Jaras J, Albero MD y cols.: Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1202-1207, 1999.
17. Bolasco P, Altieri P, Sorba G, Cabbidu G, Ferrara R, Serra G y cols.: Adequacy in pre-dilution haemodiafiltration: Kt/V or infusion volume? *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 2): 60-4, 2000.
18. Stefoni S, Scolari MP, Cianciolo G, Mosconi G, De Sanctis LB, De Pascalis A y cols.: Membranes, technologies and long-term results in chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 2): 12-15, 2000.
19. Laupacis A, Wong C, Churchill D, and the Canadian erythropoietin study group: the use of generic and specific quality of life measures in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Controlled Clin Trials* 12: 168S-79S, 1991.
20. Churchill DN, Wallace JE, Ludwin D, Beecroft ML, Taylor DW: A comparison of evaluative indices of quality of life and cognitive function in hemodialysis patients. *Controlled Clinical Trials* 12: 159S-67S, 1991.
21. Meyer KB, Spindle DM, De Giacomo JM, Jenulson CS, Kurtin PS, Davies AR: Monitoring dialysis patients' health status. *Am J Kidney Disease* 24 (2): 267-79, 1994.
22. Lorenzo Sellarés V: *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal*. Ed Harcourt Brace Madrid, 1998.